

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

МУСАИЛОВ

Виталий Анатольевич

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИТОНИТА, ВЫЗВАННОГО ТРАВМАМИ
МОЧЕТОЧНИКОВ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент Крайнюков П.Е.

доктор медицинских наук Есипов А.В.

Москва

2020

Микроциркуляторные нарушения в очаге воспаления, наряду с изменениями реологических свойств крови и лимфы, приводят к развитию необратимых изменений клеток и межклеточных структур и снижают эффективность проводимой терапии. В связи с этим активное влияние на реологические свойства крови и лимфы, создание достаточной терапевтической концентрации антибактериальных средств в очаге воспаления и региональных ЛУ является перспективным направлением современной терапии острых воспалительных заболеваний (Буянов В.М., Алексеев А.А., 1990; Дейл М.М., Формен Дж.К., 1998; Евдокимов В.В. с соавт., 2003; Зубарев П.Н., 2005; Брехов Е.Н., 2014; Тусупкалиев А.Б., 2015).

1.4 Иммунотерапия в лечении больных перитонитом

Проведя иммунологический мониторинг у пациентов с острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, Н.Н. Сильманович (2000) установил:

- для больных острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, протекающими на фоне выраженной интоксикации и перитонита, чаще всего (у 88,4% больных) характерно синхронное снижение иммунокомпетентных клеточных популяций, Т-хелперов и Т-супрессоров, цитотоксических лимфоцитов;
- изменение в количественном составе В-лимфоцитов наблюдается у 78,2% больных перитонитом и характеризуется, в основном, уменьшением их содержания в крови;
- снижение уровня Т- и В- клеток сопровождается синхронным повышением О- клеток при одновременном снижении уровня всей популяции лимфоцитов;
- имеет место снижение уровня иммуноглобулинов, что характеризует

динамику уровня белка плазмы крови, особенно его глобулиновой фракции при интоксикации;

- аутоиммунный процесс сопровождается значительным снижением иммуноглобулина А (Ig А), что высоко коррелирует с содержанием Т-лимфоцитов с супрессорной функцией.

Гистологические исследования лимфатической системы в условиях перитонита (Уколова Н.Ю., 2000; Евдокимов В.В., 2003) позволили сделать вывод о том, что к 2 - 3 суткам от начала эксперимента лимфоидная ткань лимфоузла находится в состоянии истощения и угнетения. Лимфоузлы, не справляясь с сильной «антигенной атакой», которая имеет место при перитоните, и израсходовав биологические резервы, не в состоянии выполнять свои основные функции: барьерно-фильтрационную и иммунологическую.

У больных острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости имеется недостаточность местного иммунитета, выражающаяся в нарушении кооперации Т-лимфоцитов, плазматических клеток и дендритных макрофагов, уменьшением функциональной активности лимфоцитов вплоть до развития местного иммунопаралича. Пред-, интра- и послеоперационное местное подведение тимусных пептидов (полиоксидония) улучшает исходно сниженные показатели местного иммунного ответа, нормализует количественное соотношение Т-лимфоцитов, плазматических клеток и дендритных макрофагов, повышает их функциональную активность, увеличивает синтез иммуноглобулинов в тканях (Колобов С.В., 2001).

Многие авторы считают, что адекватную коррекцию нарушений иммунного статуса и цитокинового профиля следует необходимо признать обязательной в комплексе терапевтических мероприятий больных с перитонитом (Рагимов Р.М., 2010; Гостищев В.К., 2012; Джафаров Ч.М., 2013; Стяжкина С.Н., 2017).

Проведено комплексное изучение показателей иммунной системы у пациентов с распространенным перитонитом, из которых 30,7% находилось в

реактивной стадии, 37,2% – в токсической, 32% – в стадии полиорганной недостаточности (Алексеев С.А. с соавт., 2016).

Реактивная стадия перитонита сопровождается мобилизацией и активацией иммуноцитов, цитокинов, белков острой фазы воспаления, что проявилось признаками вторичного иммунного дефицита легкой степени: нарушением соотношения В- и Т-лимфоцитов и их субпопуляций; ростом интоксикационного синдрома; активацией гуморального звена иммунитета и функциональной активности иммуноцитов; гиперактивацией синтеза медиаторов воспаления и нейротрансмиттеров.

При этом у каждого 5-го пациента под воздействием массивной бактериально-токсической агрессии иммунные нарушения характеризовались угнетением механизмов раннего индуцибельного ответа и естественной иммунорезистентности, что по ряду показателей приближало их к показателям токсической стадии перитонита.

Токсическая стадия перитонита сопровождалась комбинированным типом нарушений иммуногенеза средней степени тяжести: изменениями клеточного, гуморального звеньев; фагоцитарной и функциональной активности иммуноцитов; значительным блокированием цитокинеза и уменьшением содержания клеточных нейротрансмиттеров (Алексеев С.А. с соавт., 2016).

В стадии нарастания полиорганной недостаточности комбинированный вторичный иммунный дефицит 2-3 степеней носил выраженный характер, а у пациентов с неблагоприятным исходом приводил к иммунопараличу и затрагивал все Т-и В-лимфоцитарные звенья иммуногенеза, сопровождаясь их апоптозом; гипоплазией лимфоидных органов; уменьшением содержания основных клеточных нейротрансмиттеров.

Представленные формулы нарушений иммунной системы, отражающие характерные стадийные реакции при распространенном перитоните, позволяют унифицировать возможности их комплексной послеоперационной иммунологической коррекции (без проведения иммунологического исследования

у конкретного пациента).

Первые попытки специфического воздействия на иммунитет при гнойных процессах, в том числе при перитоните, относятся к началу прошлого века. Тем не менее, использование различных иммунокорректирующих препаратов не является обязательным лечебным мероприятием у этих больных (Лазарев С.М., 2008). При развитии перитонита активизируются как локальный, так и системный воспалительные ответы (Fujimoto M., 1989).

Maddaus M.A. и соавт. (Maddaus M.A., 1988) интраперитонеально вводили IL-2 при перитоните, вызванном E.coli. Это индуцировало выброс нейтрофилов в брюшную полость. Внутривенное введение IL-2 было неэффективным (Chong K.T., 1987).

Применение рекомбинантного IL-2 (rIL-2) в стадии «иммунного паралича» приводит к ликвидации эндогенного дефицита IL-2, лучшей выживаемости CD4+ и CD8+-лимфоцитов вследствие снижения апоптоза. Это также увеличивает количество CD4+, нормализует баланс Th1/Th2, усиливает функцию NK-клеток и повышает синтез антител В-лимфоцитами. Исходя из вышеперечисленного, можно предположить, что целесообразно сочетать иммунотерапию rIL-2 с антибактериальной терапией при перитоните (Лазарев С.М., 2008).

По данным Анисимова А.Ю. включение ронколейкина (рекомбинантного IL-2) в комплексную лечебную программу больных перитонитом уменьшает интегральный показатель степени тяжести заболевания по шкале APACHE II с $21,3 \pm 0,6$ до $10,1 \pm 0,4$. Снижается количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде с 68,2 до 35%; уменьшается уровень летальности с 22,7 до 15%, и сокращаются сроки госпитализации больных. Целесообразно использовать иммунотерапию ронколейкином по предлагаемой методике в комплексной лечебной программе больных распространенным перитонитом (Анисимов А.Ю., 2004).

Успех лечения при распространенном перитоните не может ограничиваться только хирургической составляющей и во многом зависит от мероприятий интенсивной терапии в послеоперационном периоде (Косинец В.А., 2013).

Прогрессирование перитонита сопровождается многокомпонентной общей иммунодепрессией, одной из причин которой являются системные нарушения метаболизма (Козлов В.К., 2002, 2008; Сарап П.В., 2003; Ефименко Н.А., 2008; Караулов А.В., 2008; Neel К.А., 1996). Основными факторами развития метаболической иммунодепрессии являются гиперпродукция катехоламинов и глюкокортикоидов, стимуляция липолиза и системная гипоксия (Матвеев Д.В., 1991; Ганин Ю.М., 2001; Завада Н.В., 2003; Брискин Б.С., 2004; Козлов В.К., 2008; Steffers С.Р., 1994.). Совокупность этих изменений приводит к недостаточности процессов окислительного фосфорилирования, росту дефицита макроэргических соединений и, как следствие, к гипозергозу иммунокомпетентных клеток (Козлов В.К., 2002, 2008; Сарап П.В., 2003; Лукьянова Л.Д., 2004; Багненко С.Ф., 2007; Ефименко Н.А., 2008).

Применение реамберина в послеоперационном периоде у пациентов с распространенным гнойным перитонитом позволило корригировать миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов и обеспечило восстановление регуляторных свойств липополисахарид-индуцированных моноцитов, наиболее выраженное к 7 - 10-м суткам (Косинец В.А., 2013).

В условиях иммунодефицитного состояния лечение не всегда может носить радикальный характер, а само хирургическое вмешательство без соответствующей иммунокоррекции несет риск диссеминации локального инфекционного процесса (Останин А.А., 2002; Курманова Г.М. и др. 2004; Черных Е.Р. и др., 2005; Винницкий Л.И., 2007; Корженевский А.А., 2009; Allendorf J.D., 1997).

Выделяют 4 основных вида иммуотропных воздействий: иммуномодулирующее, иммунокорригирующее (иммунокорректирующее),

иммуностимулирующее и иммунодепрессивное (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000; Манько Б.М. и др., 2002; Симбирцев А.С., 2002).

В комплексной терапии больных с местным гнойным перитонитом лучшие клинические результаты достигаются использованием в качестве иммуномодуляторов ронколейкина или имунофана (Коржевский А.А., 2009).

Использование иммунотерапии ронколейкином при некротизирующем панкреатите в послеоперационном периоде позволило снизить количество гнойных осложнений с 41,0% до 13,5% и послеоперационную летальность с 36,0% до 16,3% (Коровин А.Я., 2011).

Использование галавита в комплексном лечении больных с распространенными формами перитонита оказывало иммунокорригирующее действие преимущественно на Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты и фагоцитарное звено иммунитета, а также способствовало уменьшению воспалительной реакции. Применение галавита в комплексном лечении распространенных форм перитонита приводило к увеличению протеинемии, более быстрой нормализации среднесуточной температуры, снижению уровня билирубина, креатинина, лейкоцитарного индекса интоксикации и молекул средней массы. Применение галавита в комплексном лечении распространенных форм перитонита привело к общему снижению количества осложнений на 7,8%, летальности до 12,5% и уменьшению пребывания больных в стационаре в среднем на 4,5 койко-дня (Израилов Р.Е., 2003).

Диагностика и коррекция иммунных расстройств при распространенных формах перитонита имеют большое значение в клинической практике, поскольку отражают степень нарушений в начале заболевания, а также динамику, наблюдаемую в процессе лечения пациента (Костюченко К.В., 2005; Genne D., 2003).

В настоящее время неоспоримыми являются факты повышения эффективности действия антибиотиков, иммуномодуляторов, ингибиторов

протеаз, цитостатиков и других лекарственных препаратов при направленном их введении в лимфатическую систему (Александров В.П., 1998; Корчагин Е.П., 2011). По мнению ряда авторов, лимфотропная терапия воспалительных, онкологических, иммунных и других заболеваний имеет преимущество перед традиционными способами введения лекарственных препаратов (Александров В.П., 1998; Белужников А.Б., 2008, 2009; Аникеев А.А., 2012).

Показано, что при проведении лимфотропной терапии очень важно проводить инъекции в зоны с максимальным представительством лимфатических сосудов и узлов, связанных с тем органом, в котором протекает патологический процесс (Белужников А.Б., 2008, 2009).

Проведено экспериментальное лечение перитонита с введением иммуномодулятора глутоксим. Наиболее эффективным оказалось комплексное лечение с элементами лимфотропной терапии, включающей межкостистые подкожные лимфотропные инъекции антибиотика цефтриаксон и иммуномодулятора глутоксим (Аникеев А.А., 2012).

Обозначенная как синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS, compensatory antiinflammatory response syndrome), противовоспалительная реакция направлена на снижение синтеза или модуляцию эффектов провоспалительных медиаторов, ослабление проявлений системного воспаления и восстановление исходного гомеостаза. Однако чрезмерная выраженность CARS может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что приводит к полной неспособности организма противостоять бактериальной агрессии и часто обозначается как состояние «иммунопаралича» (Volk H-D., 1995; Docke W-D., 1997). Свидетельством несостоятельности иммунной защиты в этом случае является хронизация или диссеминация инфекции, смена патогенной флоры с развитием микст- или нозокомиальной инфекции, нарушение процессов репарации и т.д. (Volk H-D., 1989; Munoz C., 1991).

Проведенные клиничко-иммунологические исследования показывают, что включение в программу комплексного лечения хирургических больных с гнойно-

септическими заболеваниями экстракорпоральной иммунотерапии с использованием аутологичных IL-2-активированных клеток позволяет в короткие сроки добиться детоксикационного, иммунокорректирующего и санирующего эффектов, что сопровождается положительной клинической динамикой и снижением уровня летальности более, чем в 2 раза (Останин А.А., 2000).

Проведенными исследованиями доказано, что применение тактивина в послеоперационном периоде у больных перитонитом способствует восстановлению иммунных показателей, быстрому заживлению послеоперационных ран, резкому сокращению количества послеоперационных осложнений (Арион В.Я., 2007).

Традиционные методы введения тактивина при гнойных осложнениях, хотя и повышают эффективность лечения, нормализуя показатели системного иммунитета, но не устраняют окончательно депрессию иммунного ответа в лимфатической системе. Эндолимфатическое введение тактивина восстанавливает параметры системного иммунитета, повышает местную иммунную резистентность лимфатических узлов и обладает более высокой клинической эффективностью (Эмирасланов Ф.Л., 2007).

Одним из иммуномодуляторов, который широко используется в клинической практике, является полиоксидоний, полимерное физиологически активное соединение, обладающее выраженной иммуностропностью (Латышева Т.В., 2014). Полиоксидоний является синтетическим иммуномодулятором, воздействующим преимущественно на макрофаги и В-лимфоциты.

Начиная с 1983 г., группой авторов под руководством Р.В. Петрова детально изучался механизм действия полиоксидония на все звенья иммунной системы. Установлено, что этот препарат оказывает активирующее действие на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет (Петров Р.В., 2000; Бутаков А.А., Потютко М.Ю., 2001; Пинегин Б.В., 2004), активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс

чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов (Пинегин Б.В., 2000; Латышева Т.В., 2014).

В определенных дозах полиоксидоний обладает способностью стимулировать как спонтанный, так и индуцированный синтез цитокинов, продуцируемых в основном клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами: IL-1 β , IL-6, TNF α , α -интерферона, причем в последнем случае он только усиливал продукцию интерферона, индуцированную вирусом болезни Ньюкасла (Петров Р.В., 2000).

Важными являются данные об индукции полиоксидонием синтеза IL-6, который в свою очередь обладает способностью подавлять образование провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF. Поэтому, вероятно, способность полиоксидония индуцировать образование и провоспалительных, и противовоспалительных цитокинов лежит в основе его иммуномодулирующего эффекта (Петров Р.В., 2000).

Клетками-мишенями для полиоксидония *in vitro* являются факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки - факторы ранней защиты организма от инфекции. Однако, в условиях *in vivo* полиоксидоний обладает более сложным и многогранным эффектом на иммунную систему. В условиях *in vivo* полиоксидоний обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ. При введении совместно с низкими дозами антигена полиоксидоний усиливает антителообразование в 5-10 раз по сравнению с животными, получавшими только один антиген (Петров Р.В., 2000).

Применение полиоксидония показало очень хорошие результаты у больных хирургической инфекцией (Петров Р.В., 1999; Бутаков, А.А. 2001) и в лечении урологических заболеваний (Алленов С.Н., 2002; Казенко Н.И., 2011; Деревянко Т.И., 2012; Шпоть Е.В., 2012; Султанова Е.А., 2013; Султанова Е.А., 2014; Лопаткин Н.А., 2015).