

Міністерство охорони здоров'я України
Державний вищий навчальний заклад
«Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського»

МАХНІЦЬКИЙ Андрій Вікторович

УДК: 617.55–002.364–085.37

**ІМУНОКОРЕКЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА
ГОСТРИЙ АБДОМІНАЛЬНИЙ СЕПСИС**

14.01.03 – хірургія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України.

Науковий керівник доктор медичних наук, професор **Дейкало Ігор Миколайович**, державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, завідувач кафедри загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Шевчук Ігор Михайлович**, державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри хірургії № 2;

лауреат державної премії України, доктор медичних наук, професор **Десятерик Володимир Іванович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри хірургії травматології та ортопедії факультету післядипломної освіти.

Захист відбудеться 28 жовтня 2011 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 26 вересня 2011 року.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради
доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, проблема лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис залишається далекою від свого остаточного вирішення (Полянський І.Ю., 2001; Zuegel N., 2002; Саєнко В.Ф., Десятерик В.І., 2005).

Численні дослідження показують, що навіть після вдалої реалізації всіх інтраопераційних заходів при розповсюджених формах перитоніту, які на сьогодні розглядаються як модель гострого абдомінального сепсису, небезпеку повторної активації та прогресування запального процесу виключити практично неможливо (Годлевський А.І., Шапринський В.О., 2001; Кригер А.Г. и соавт., 2001; Гостищев В.К. и соавт., 2002; Полянський І.Ю., 2002).

На сьогодні існує широкий вибір методів лікування пацієнтів із гострим абдомінальним сепсисом, зокрема перитонеальний лаваж, різні види лапаростомій (Багдасарова Е.А. и соавт., 2004; Sanchez-Lozada R., 2004; Weidenhagen R., 2006), високоефективні способи екстракорпоральної детоксикації: плазмаферез (Беляєва О.А. и соавт., 2004; Пастернак І.І., Боднар Б.М., 2004), гемосорбція (Кирковский В.В. и соавт., 2000), лімфосорбція (Полянський І.Ю. та співавт., 2002), ультрафіолетове опромінення крові (Кравець В.П. и соавт., 2002; Симодейко А.А. та співавт., 2001), гіпербарична оксигенація (Боднар Б.М. та співавт., 2001), зовнішнє дренажування грудної протоки з наступною лімфосорбцією (Бондарев В.И. и соавт., 1991; Полянський І.Ю. та співавт., 2002), однак летальність при розповсюдженому перитоніті залишається високою і становить від 16 до 90 % (Ковальчук Л.Я. та співавт., 2001; Шевчук І.М., 2001; Дзюбановський І.Я., 2002; Pomata M. et al., 2002; Monzon-Torres., 2004; Лаберко Л.А. и соавт., 2005; Cartu D., 2006). Тому пошук нових патогенетично обґрунтованих методів лікування пацієнтів із ГАС є актуальним завданням сучасної медицини.

У патогенезі даної патології ключове місце посідає розвиток системної запальної реакції організму, що на тлі виснаження імунної системи, розвитку тяжкої інтоксикації, поширення мікробного обсіменіння супроводжується поліорганною недостатністю та значною летальністю (Cogos S.A. et al., 2000; Савельєв В.С. и соавт., 2006).

Виходячи із зазначеного, на сьогоднішній день перспективним у покращенні лікування пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом вважається вдосконалення методів санації первинного вогнища ураження у комплексі із застосуванням імуноактивних препаратів (Бунатян К.А. и др., 2004, Курманова Г.М. и др., 2004; Черных Е.Р. и др., 2005; Циклаури М.В. и др., 2006; Винницький Л.И. и др., 2007). Проте їхня ефективність у лікуванні цього захворювання та конкретні схеми застосування в осіб з різним ступенем вираженості синдрому системної запальної відповіді, цитокинового профілю та станом імунної системи вивчені недостатньо, що визначає актуальність даної теми, її теоретичне і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” “Розробка і вдосконалення новітніх технологій ранньої діагностики та оперативного лікування хірургічних захворювань на засадах доказової медицини”, № державної реєстрації 0110U003641. У виконанні цієї роботи автором особисто проведено обстеження пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом і вивчена клінічна ефективність розробленого способу санації первинного вогнища у комбінації з імунокорегувальною терапією. Тема дисертації затверджена проблемною комісією “Хірургія” (протокол № 6 від 13 жовтня 2009 р.).

Мета дослідження: покращити результати хірургічного лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис шляхом вдосконалення методу санації первинного вогнища ураження в комбінації з імунокорегувальною терапією.

Завдання дослідження:

1. Вивчити нозологічну структуру гострого абдомінального сепсису.
2. Розробити новий спосіб санації черевної порожнини у хворих на гострий абдомінальний сепсис та дослідити його ефективність за клінічним перебігом, станом імунологічної резистентності, цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації в динаміці.
3. З'ясувати динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на гострий абдомінальний сепсис на тлі розробленого методу санації черевної порожнини в комбінації з імунокорегувальною терапією.
4. Дослідити роль імунокорегувальної терапії у перебігу післяопераційного періоду у комплексі хірургічного лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис, залежно від тяжкості перитоніту.
5. Вивчити видовий склад мікрофлори і його патогенну роль у розвитку гострого абдомінального сепсису та намітити основні напрямки планування програми антибіотикотерапії.

Об'єкт дослідження: гострий абдомінальний сепсис.

Предмет дослідження: клінічна картина, показники клітинного та гуморального імунітету, рівні цитокінів, ендогенної інтоксикації, видовий склад мікрофлори у хворих з гострим абдомінальним сепсисом на тлі стандартної терапії, нового методу санації черевної порожнини та імунокорекції.

Методи дослідження: клінічні – для постановки діагнозу, оцінки тяжкості стану, вибору методів хірургічної корекції; мікробіологічні – для визначення видового складу мікрофлори ексудату черевної порожнини та її чутливості до антибіотиків, визначення мікробної чистоти крові; імунологічні – для визначення показників клітинного (Т-хелпери, Т-супресори, НК-натуральні кіллери) і гуморального імунітету (імуноглобуліни А, М, G, циркулюючі імунні

комплекси); біохімічні – для визначення вмісту цитокінів (IL-1, IL-2, IL-10, TNF- α), молекули середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації; статистичні – для обробки цифрових даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що домінуючими нозологіями, що можуть призвести до гострого абдомінального сепсису, є перфоративна виразка шлунка і дванадцятипалої кишки (32,8 %), гострий деструктивний апендицит (25,4 %), гострий деструктивний холецистит (23,1 %).

Вперше розроблено новий метод санації черевної порожнини у хворих на гострий абдомінальний сепсис із застосуванням фотомодифікованого фізіологічного розчину, який на тлі стандартної післяопераційної терапії сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання з меншими відхиленнями показників клітинного і гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації. При використанні даного методу відмічалось зменшення тривалості перебування хворих у стаціонарі, порівняно із санацією звичайним фізіологічним розчином.

Вперше доведено, що включення в комплексне післяопераційне лікування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжується вираженим клінічним ефектом без явищ імуносупресії та нижчим рівнем ендогенної інтоксикації, кращим балансом про- і протизапальних цитокінів.

Вперше показано, що застосування в комплексній післяопераційній терапії імюнокорекції супроводжується статистично значущим позитивним ефектом, що проявляється меншими порушеннями показників імунологічної резистентності, цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації.

Встановлено, що у пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом збудниками є полімікробні асоціації, серед яких переважають двокомпонентні біотичні системи з домінуванням грамнегативної флори, на основі чого визначено напрямки антибіотикотерапії.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практичне використання метод санації черевної порожнини при поширених формах перитоніту з допомогою фізіологічного розчину натрію хлориду, збагаченого активними формами кисню (патент на корисну модель 57160).

У результаті проведених досліджень визначено комплекс показників цитокінового профілю, імунологічних показників, які є інформативними тестами оцінки ефективності лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис. Розроблено методику використання рекомбінантного IL-2 «Ронколейкін» у комплексному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис на етапах їх хірургічного лікування. Досліджено мікрофлору, яка бере участь у розвитку гострої абдомінальної патології та її чутливість до антибіотиків, що, в сукупності, дозволяє достовірно підвищити ефективність комплексного лікування хворих,

знизити частоту ускладнень, тривалість перебування хворих в стаціонарі та летальність.

Запропоновану методику імунокорегуючої терапії хворих на гострий абдомінальний сепсис та запатентований спосіб санації черевної порожнини при поширеному перитоніті впроваджено в хірургічних відділеннях Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги, КЗТОР “Тернопільська університетська лікарня”, Волинській обласній клінічній лікарні, Рівненській центральній районній лікарні, а також у навчальний процес на кафедрі загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто визначено мету і завдання дослідження, розроблено і реалізовано план клінічних, лабораторних, мікробіологічних, імунологічних досліджень. Автор брав участь в обстеженнях всіх хворих, розробці метода санації черевної порожнини при поширених формах перитоніту, особисто проводив імунокорекцію за допомогою рекомбінантного ІЛ-2 «Ронколейкін». Ним особисто встановлено характер змін показників цитокинового профілю, клітинного і гуморального імунітету та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на гострий абдомінальний сепсис. Проведено дослідження мікрофлори, яка бере участь у розвитку гнійно-септичних захворювань та її чутливості до антибіотиків. Автор особисто брав участь у лікуванні 75 % хворих. Спільно з науковим керівником виконано аналіз і узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки. Основною є участь автора в підготовці статей до друку. У тій частині актів впровадження, що стосується наукової новизни, наведено дані, що були отримані автором у процесі виконання роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації оприлюднено на науково-практичній конференції “Актуальні проблеми сучасної хірургії” (Тернопіль, 2008), науково-практичній конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2010), на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Медична наука-2010” (Полтава, 2010).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 4 – у фахових виданнях, 2 – у матеріалах конференцій та конгресів, 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 198 сторінках (основний обсяг становить 160 сторінок) і складається зі вступу, 7 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (усього 285 найменувань) та додатків. Робота містить 2 рисунки і 50 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. За період з 2006 по 2010 рік обстежено 134 хворих з

гострим абдомінальним сепсисом (ГАС) різного ступеня тяжкості віком від 18 до 85 років. Усі вони були обстежені і проліковані на базі 1 та 2 хірургічних відділень Тернопільської комунальної лікарні швидкої допомоги. Обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи: пацієнти з гострою абдомінальною патологією, що супроводжувалася SIRS синдромом (гостра абдомінальна патологія, ускладнена місцевим необмеженим та дифузним перитонітом), – 27 хворих (контрольна група); пацієнти з тяжким ГАС (гостра абдомінальна патологія, ускладнена розлитим та тотальним перитонітом), яким не проводилася імунокорегувальна терапія, – 52 хворих (основна група 1); пацієнти з тяжким абдомінальним сепсисом (гостра абдомінальна патологія, ускладнена розлитим та тотальним перитонітом), яким проводилася імунокорегувальна терапія, – 55 хворих (основна група 2) (табл. 1).

Група обстежених хворих на гостру абдомінальну патологію, що супроводжувалася SIRS синдромом (контрольна група), становила 20,1 % усіх обстежених і пролікованих хворих. Їх вік був від 19 до 75 років, у середньому – $(42,0 \pm 2,4)$ року, жінок було 23, чоловіків – 4. Пацієнти з тяжким абдомінальним сепсисом (гостра абдомінальна патологія, ускладнена розлитим та тотальним перитонітом), яким не проводилася імунокорегувальна терапія, склали 38,8 % від усіх хворих (основна група 1). Їх вік становив від 18 до 83 років, у середньому – $(49,0 \pm 2,4)$ року, жінок було 26, чоловіків – 26. Пацієнти з тяжким абдомінальним сепсисом (гостра абдомінальна патологія, ускладнена розлитим та тотальним перитонітом), яким проводилася імунокорегувальна терапія, склали 41,1 % хворих. Їх вік становив від 20 до 85 років, у середньому – $(48,0 \pm 2,4)$ року, жінок було 22, чоловіків – 33.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за групами обстеження

		Без лаважу черевної порожнини	Стандартний метод санації черевної порожнини		Новий метод санації черевної порожнини	
			Без імуно- корекції	Імуноко- рекція	Без імуноко- рекції	Імуноко- рекція
Контрольна група		27				
Основна група	I		14			
	II			16		
	III				8	
	IV					26

В основній групі перитонеальний лаваж проводився стандартним методом – 30 пацієнтам, з них 16 – із застосуванням імунокорегувальної терапії. Новим методом проводили санацію черевної порожнини 34 хворим, з них з використанням імунокорегувальної терапії – 26

особам.

Найчисельніша група – це хворі з перфоративною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, – 44 обстежених (32,8 %). З них перфоративна виразка дванадцятипалої кишки мала місце у 28 пацієнтів, що склало 63,6 %, серед них у 21 хворих – розлитий перитоніт, у 7 хворих – тотальний перитоніт. Перфоративну виразку шлунка було діагностовано у 16 хворих, що склало 36,4 %. Серед них 13 хворих були з розлитим перитонітом та 3 хворих з тотальним перитонітом.

Наступну групу обстежених – 31 пацієнт (23,1 %), становили хворі на гострий холецистит. Серед них гострий холецистит, ускладнений місцевим необмеженим перитонітом, відмічався у 14 хворих (45,2 %), ускладнений розлитим перитонітом – у 15 хворих (48,4 %), тотальний перитоніт було діагностовано у 2 хворих (6,4 %).

Група хворих з гострим апендицитом склала 34 (25,4 %) пацієнта. З них з місцевим необмеженим перитонітом – 12 хворих, з дифузним перитонітом – 1 хворий, з розлитим перитонітом – 12 хворих та 9 хворих з тотальним перитонітом.

Абсцес, що розкрився у вільну черевну порожнину, діагностовано у 12 хворих, що становило 9,0 %. Абсцес черевної порожнини спостерігався у 7 хворих (5,2 %), у 3 (2,2 %) хворих виявлено піддіафрагмальні абсцеси, в 1 хворого (0,7 %) – абсцес малого тазу та в 1 пацієнта (0,7 %) – абсцес печінки.

Група хворих з перфорацією товстої і тонкої кишок склала 13 осіб (9,7 %). З них перфорація тонкої кишки мала місце у 6 (4,5 %) хворих і перфорація товстої кишки – у 7 (5,2 %) хворих.

У контрольній групі діагноз сепсис виставлено у 52 хворих (38,8 %), тяжкий сепсис – у 32 хворих (23,9 %), септичний шок діагностовано у 16 хворих (11,9 %), синдром поліорганної недостатності розвинувся у 7 хворих (5,2 %).

Алгоритм діагностичного пошуку включав у себе загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Окрім вищезгаданих обстежень у всіх хворих досліджували рівні основних про- та протизапальних цитокінів, показники клітинного і гуморального імунітету, рівень ендогенної інтоксикації як маркери тяжкості патологічного процесу, зокрема SIRS синдрому (Дзюба Д.А. та співавт., 2008).

При вивченні рівнів цитокінів у хворих на ГАС проводилося визначення рівнів прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-2, TNF- α та протизапального – ІЛ-10. Застосовувався імуноферментний метод з використання тест-систем вітчизняного виробництва ТОВ “Укрмедсервіс”, м. Донецьк.

При дослідженні показників клітинного і гуморального імунітету в обстежуваних пацієнтів вивчали стан клітинної ланки імунітету методом моноклональних антитіл (CD₃, CD₂₂,

CD₁₆NK, CD₄, CD₈ та імунорегуляторний індекс CD₄/CD₈), розробленим Інститутом імунології МОЗ Російської Федерації. Основні класи імуноглобулінів А, М, G у крові пацієнтів визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні (Mancini G. et al., 1965). Повне імунологічне обстеження охоплювало визначення ЦИК за V. Haskov в модифікації Ю.А. Гриневича і співавт. (1981) методом преципітації з поліетиленгліколем з наступним фотометруванням та рівня комплементу (СН-50) шляхом титрування за 50 % гемолізом (Зильбер Л.А., 1968). В ході досліджень проводили визначення рівня ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси (МСМ) за методикою Габрієляна (1984), що базується на прямій УФ-спектрометрії депротейнізованого супернатанта, отриманого після осадження білків. Оптичну щільність визначали при довжині хвилі 254 нм і 280 нм (відповідно МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀). Крім цього, визначали еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) (Николайчик В.В. та співавт., 1991).

У лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис ми дотримувалися таких основних принципів:

1. Адекватна хірургічна санація первинного та вторинного вогнищ.
2. Оптимізована антибактеріальна терапія.
3. Стандартизована корегуюча терапія.
4. Аргументована імюнокорегуюча терапія та імюнопрофілактика.

Всі хворі були прооперовані. Хірургічне лікування проводили згідно із стандартами організації та професійно орієнтованих протоколів надання медичної допомоги хворим з невідкладною хірургічною патологією органів живота. (Березніцький Я.С., Фомін П.Д. 2010 рік). Завданнями операційного лікування були: 1) ліквідація причини перитоніту (первинного вогнища абдомінального сепсису); 2) ефективна санація черевної порожнини; 3) забезпечення ефективної евакуації перитонеального ексудату, а також вмісту кишечника (дренування, назогастроінтестинальна інтубація) в післяопераційному періоді.

Лаваж черевної порожнини здійснювали після оперативного усунення джерела гнійного перитоніту стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду. В окрему групу увійшли пацієнти, яким даний розчин піддавали ультрафіолетовому опроміненню у поліетиленовому флаконі від розрядної лампи низького тиску типу ДРБ-8. При такому режимі обробки енергетична доза опромінення розчину становила від 800 до 1200 Дж·м⁻², що визначалося об'ємною швидкістю розчину в системі. Процес санації черевної порожнини відбувався до появи прозорих промивних вод.

Застосування антибіотиків проводили у три етапи. Перший етап у вигляді доопераційної та післяопераційної антибіотикопрфілактики. Другий – у вигляді емпіричної антибактеріальної терапії до ідентифікації збудників із врахуванням локалізації та характеру первинного вогнища, виду та поширення перитоніту. Третій етап включав антибактеріальну терапію із врахуванням

характеру мікрофлори та її чутливості до антибіотиків.

Мікробіологічні дослідження проводили згідно з Наказом № 535 МОЗ СРСР від 22.04.1985 р. В обстежених хворих матеріалом для мікробіологічних досліджень служили кров пацієнтів та ексудат з черевної порожнини. Вивчення антибіотикочутливості виділених штамів бактерій проводили диско-дифузійним методом згідно з методичними рекомендаціями “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”, затверджених наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.

Післяопераційне лікування перитоніту проводилося із врахуванням всіх ланок патогенезу залежно від його характеру та поширеності.

З метою імунокорекції застосовували препарат “Ронколейкін” (виробник – Україна ЗАТ «Трудовий колектив Київського підприємства по виробництву бактерійних препаратів «Біофарма») за схемою: 1 млн. МО довенно крапельно на 400,0 мл 0,9 % фізіологічного розчину з додаванням 10 мл 10 % людського сироваткового альбуміну на першу добу після операції, з наступним введенням 500 тис. МО через 48 годин та через 96 годин.

Комісією з біоетики ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 1 від 01.02.2011 р.).

Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента (Г.Ф. Лакин, 1990). Відмінності вважали достовірними, при вірогідності альтернативної гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. *Вплив розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії на перебіг гострого абдомінального сепсису.* На першу добу післяопераційного періоду застосування запропонованого нами методу санації вогнища ураження практично не впливало на показники клітинного імунітету (табл. 2). Як і у групі зі стандартною санацією вогнища ураження, відмічалось статистично достовірне збільшення, порівняно із контрольною групою, вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів А, М та G, вірогідно зростав вміст прозапальних інтерлейкінів ІЛ-2, TNF- α та знижувався – протизапального ІЛ-10, що відображало захисну реакцію організму на мікробне запалення (Симбирцев А.С., 2004). Збільшувався рівень ендогенної інтоксикації, про що свідчило зростання ЕП (в середньому на 26,6 %, $p < 0,05$). Привертає увагу той факт, що порівняно із групою, де лаваж виконували неопроміненим фізіологічним розчином, у сироватці крові пацієнтів меншим виявився вміст ІЛ-1, який практично не відрізнявся від контрольної групи, та рівень MСM₂₈₀. Даний факт свідчить про те, що запропонований метод санації вогнища ураження зменшує стимульоване зростання окремих прозапальних медіаторів і, очевидно, як наслідок, супроводжується нижчим рівнем ендогенної інтоксикації.

Таблиця 2
Динамка показників імунологічної резистентності та ендогенної інтоксикації в умовах застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції (M±m)

Показник	Конт- роль (n=27)	1 доба			7 доба			14 доба		
		Лаваж (n=14)	Лаважуф (n=8)	Лаважуф + імун. (n=26)	Лаваж (n=14)	Лаважуф (n=8)	Лаважуф + імун. (n=26)	Лаваж (n=14)	Лаважуф (n=8)	Лаважуф + імун. (n=26)
CD ₄ /CD ₈	1,10± 0,02	1,18±0,05 p _k >0,05	1,28±0,11 p _k >0,05 p ₁ >0,05	1,22±0,03 p _k <0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,89±0,04 p _k <0,001	0,93±0,08 p _k <0,05 p ₁ >0,05	1,17±0,05 p _k >0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,67±0,05 p _k <0,001	0,70±0,07 p _k <0,001 p ₁ >0,05	1,23±0,06 p _k <0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ЦШК, ум.од. 13	210±	156±12 p _k >0,05	142±14 p _k <0,05 p ₁ >0,05	166,5±3,3 p _k >0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	323±18 p _k <0,001	303±18 p _k <0,001 p ₁ >0,05	237±14 p _k >0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	352±36 p _k <0,001	292±28 p _k <0,05 p ₁ >0,05	173±13 p _k <0,10 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ІЛ-10, нг·л ⁻¹ 1,3	26,6±	21,5±1,2 p _k <0,001	19,3±1,0 p _k <0,001 p ₁ >0,05	22,3±0,9 p _k <0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	26,4±1,4 p _k >0,05	23,3±1,1 p _k <0,10 p ₁ <0,10	19,4±1,0 p _k <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	27,6±2,1 p _k >0,05	27,2±1,2 p _k >0,05 p ₁ >0,05	15,2±1,0 p _k <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ЕП, ум.од. 1,5	42,4±	53,3±2,8 p _k <0,01	54,0±4,7 p _k <0,05 p ₁ >0,05	70,2±1,5 p _k <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	65,2±3,1 p _k <0,001	66,3±5,1 p _k <0,001 p ₁ >0,05	53,1±2,6 p _k <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	69,9±5,4 p _k <0,001	64,5±6,9 p _k <0,001 p ₁ >0,05	42,3±2,7 p _k >0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітки: 1. p_k – достовірність відмінностей показників порівняно із контрольною групою; p₁ – достовірність відмінностей показників стосовно групи, якій проводили санацію черевної порожнини фізрозчином; p₂ – достовірність відмінностей стосовно групи, якій виконували санацію черевної порожнини розробленим методом.

2. Лаваж – перитонеальний лаваж фізрозчином; Лаважуф – перитонеальний лаваж опроміненим ультрафіолетом фізрозчином, Імун – імуноterapia рекомбінантним ІЛ – 2 «Ронколейкін».

На сьому добу у пацієнтів, яким виконували перитонеальний лаваж стандартним та запропонованим методом, відмічалось практично однакове зниження вмісту у крові популяцій лімфоцитів: CD₂₂, CD₁₆NK. Однак в умовах застосування опроміненого фізрозчину меншою мірою знижувався вміст популяції CD₄, що призводило до меншого відхилення співвідношення CD₄/CD₈, і вказувало на вищу функціональну спроможність клітинного імунітету (Гаин Ю.М. и соавт, 2001).

Серед показників гуморального імунітету у сироватці крові в обох групах аналогічно меншим ставав вміст Ig A, збільшувався вміст ЦІК (в середньому на 49,3 %, $p < 0,001$) та СН-50. Звертає на себе увагу менше відхилення вмісту Ig G в пацієнтів на тлі розробленого методу санації черевної порожнини.

Вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1, TNF- α у сироватці крові обох груп статистично достовірно зменшувався, водночас рівень ІЛ-2, навпаки, зростав. Відмічалася тенденція до збільшення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 на тлі введення опроміненого фізрозчину. Даний факт, очевидно, зумовлений феноменом компенсаторного синдрому протизапальної відповіді (CARS), який супроводжується зниженням рівня прозапальних цитокінів та зростанням – протизапальних. Це може призвести до зниження імунологічної відповіді на збудники нозокоміальних інфекцій за рахунок збільшення популяції Т-супресорів (Минаев С.В., 2004). В обох групах продовжував залишатися високим вміст у сироватці крові молекул середньої маси та ЕІІ.

На 14 добу на тлі стандартної терапії і лаважу черевної порожнини різними методами відмічалось статистично достовірне зниження показників клітинного імунітету на тлі істотного збільшення популяції CD₈-лімфоцитів (в середньому на 19,4 %, $p < 0,01$), що призвело до значного зниження співвідношення CD₄/CD₈ (в середньому на 37,8 %, $p < 0,001$). За показниками гуморального імунітету відмічалася виражена імуносупресія, що супроводжувалася достовірним зниженням вмісту у сироватці крові основних класів імуноглобулінів та СН-50. Разом з тим, на тлі запропонованого методу санації менш вираженим було зростання вмісту у сироватці крові ЦІК. Ці відхилення, очевидно, були пов'язані зі значним зниженням вмісту у крові усіх досліджуваних прозапальних цитокінів. Рівень ендогенної інтоксикації в обох групах залишався високим.

На тлі розробленого методу санації черевної порожнини відмічалось більш виражене зменшення ознак ГАС, що зумовлювало зменшення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі з $(15,7 \pm 1,2)$ діб при звичайній санації вогнища ураження опроміненим фізрозчином до $(13,0 \pm 0,9)$ діб ($p < 0,10$). Одержані дані свідчать, що застосування розробленого способу санації вогнища ураження супроводжується більшою клінічною ефективністю. Даний спосіб, очевидно, сприяє меншому імунному навантаженню, що найбільш виражено на 7 добу

спостереження.

Застосування імунотерапії в комплексному післяопераційному лікуванні хворих на ГАС разом із розробленим методом санації вогнища ураження супроводжувалося більш вираженим як клінічним, так і лабораторним ефектом (див. табл. 2). Особливо виражені позитивні відхилення відмічалися починаючи із 7 доби післяопераційного періоду. У цій групі пацієнтів статистично достовірно більшим був вміст популяцій CD₃⁺, CD₂₂⁺, CD₁₆NK⁺, CD₄⁺ та CD₈⁺ лімфоцитів, ніж у групах в яких виконували лаваж черевної порожнини без подальшої імунотерапії. Співвідношення CD₄/CD₈ в середньому було на 28,6 % більшим, ніж у групах порівняння, й знаходилося на рівні контролю. Під впливом імунотерапії не відмічалось відхилень від контрольної групи і показників гуморального імунітету, а вміст СН-50 ставав істотно більшим (на 9,6 %, $p < 0,05$). Важливим моментом динаміки цитокінів був той факт, що на тлі зниження вмісту в сироватці крові протизапальних цитокінів ІЛ-1 та TNF- α у групі пацієнтів, що отримували імунокорекцію, наставало зниження вмісту і протизапального цитокіну ІЛ-10, в той час як у групах порівняння він знаходився на статистично достовірно більшому рівні, що сприяло зниженню імунного захисту (Минаев С.В., 2004). На тлі імунокорекції значно вищим виявився й вміст у сироватці крові ІЛ-2.

На 14 добу на тлі ознак зниження імунологічної резистентності, особливо в пацієнтів, яким проводили звичайний лаваж на тлі стандартної терапії, застосування імунокорегувальної терапії сприяло стабільному вмісту компонентів клітинного і гуморального імунітету у крові, який був на рівні контролю, а за рівнем CD₃, CD₄, CD₄/CD₈, Іг А, Іг G та СР-50 статистично достовірно перевищував контроль ($p < 0,05-0,001$). У цій групі відмічалася тенденція до меншої величини ЦІК, істотно нижчим виявився вміст ІЛ-10, більшим – ІЛ-2. Привертає увагу той факт, що імунотерапія призводила до значного зниження ендогенної інтоксикації за вмістом у крові МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀, які ставали навіть меншими від контролю (відповідно на 31,1 і 20,9 %, $p < 0,001$).

Узагальнюючи наведені результати, можна констатувати, що імунокорекція рекомбінантним ІЛ-2 стала ключовим чинником, який на тлі проведеного комплексного лікування сприяв більшому клінічному ефекту. Яскравим підтвердженням цього феномену є тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі (рис. 1). З рисунка видно, що запропоноване комплексне лікування з використанням нового методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжувалося зниженням тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі, який досягав рівня контрольної групи й був статистично достовірно меншим, ніж у групі пацієнтів із застосуванням звичайного методу санації ($p < 0,01$), та мав тенденцію до зниження стосовно пацієнтів із розробленим методом санації.

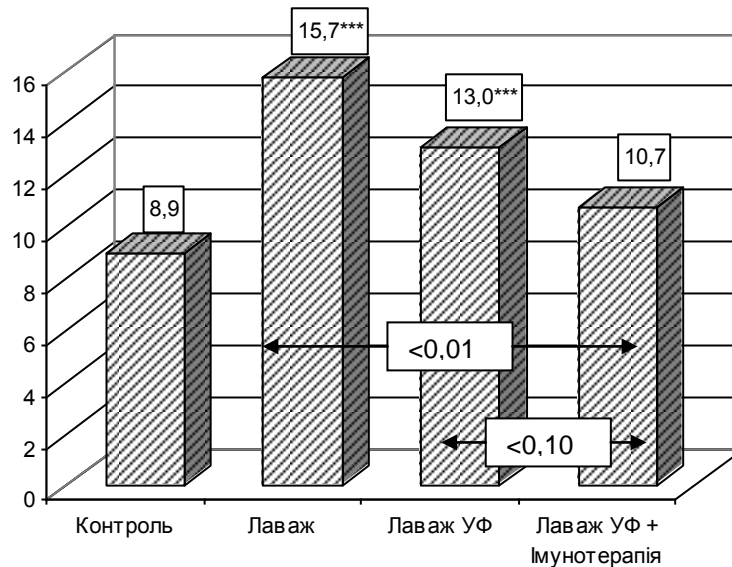


Рис. 1. Тривалість перебування пацієнтів із гострим абдомінальним сепсисом у стаціонарі під впливом розробленого методу санації вогнища ураження та імунокорекції.

Враховуючи виражений ефект від застосування рекомбінантного ІЛ-2 були узагальнені дані за всіма пацієнтами, які його одержували, порівняно із групою, якій імунокорекція не проводилася.

Вплив імунокорегувальної терапії на перебіг гострого абдомінального сепсису в різні терміни післяопераційного періоду. В пацієнтів контрольної групи у динаміці післяопераційного періоду в крові практично не змінювався вміст основних популяцій лімфоцитів, за виключенням достовірного зниження CD_4 - і CD_8 -лімфоцитів. Співвідношення CD_4/CD_8 у цій групі залишалося практично незмінним. На тлі стандартної терапії (рис. 2) у хворих на ГАС відмічалася значне зниження вмісту всіх досліджуваних популяцій лімфоцитів, за виключенням CD_8 , що призводило до істотного падіння величини співвідношення CD_4/CD_8 .

На тлі застосування імунотерапії спостерігався значний стимулювальний ефект: вміст усіх досліджуваних популяцій лімфоцитів значно зростав як на 7, так і в більшій мірі – на 14 добу. Співвідношення CD_4/CD_8 в цих умовах не змінювалося (рис. 2, А). На тлі стандартної терапії у хворих на ГАС вміст у сироватці крові досліджуваних класів імуноглобулінів істотно зменшувався з першої до 14 доби спостереження. У свою чергу включення таким хворим в комплексну післяопераційну терапію імунокорегувального препарату зумовлювало підвищення вмісту досліджуваних імуноглобулінів у сироватці крові, яке було найбільш вираженим на 14 добу. Зазначені відхилення вмісту імуноглобулінів зумовлювали зниження вмісту ЦІК у крові пацієнтів контрольної групи та на тлі імунокорекції (рис. 2, Б), у той час, як на тлі стандартної терапії досліджуваний показник істотно збільшувався на 7-14 доби спостереження.

Фактор неспецифічної резистентності СН-50 у контрольній групі практично не

змінювався на 7 добу і знижувався на 14. На тлі стандартної терапії він значно зменшувався на 7-14 доби спостереження, в той час як в умовах імунокорекції, навпаки, в ці терміни спостереження істотно зростає.

У хворих контрольної групи, вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів А і М підвищувався на 7 добу і залишався на такому ж рівні до 14 доби. Концентрація Ig G збільшувалася й на 14 добу спостереження.

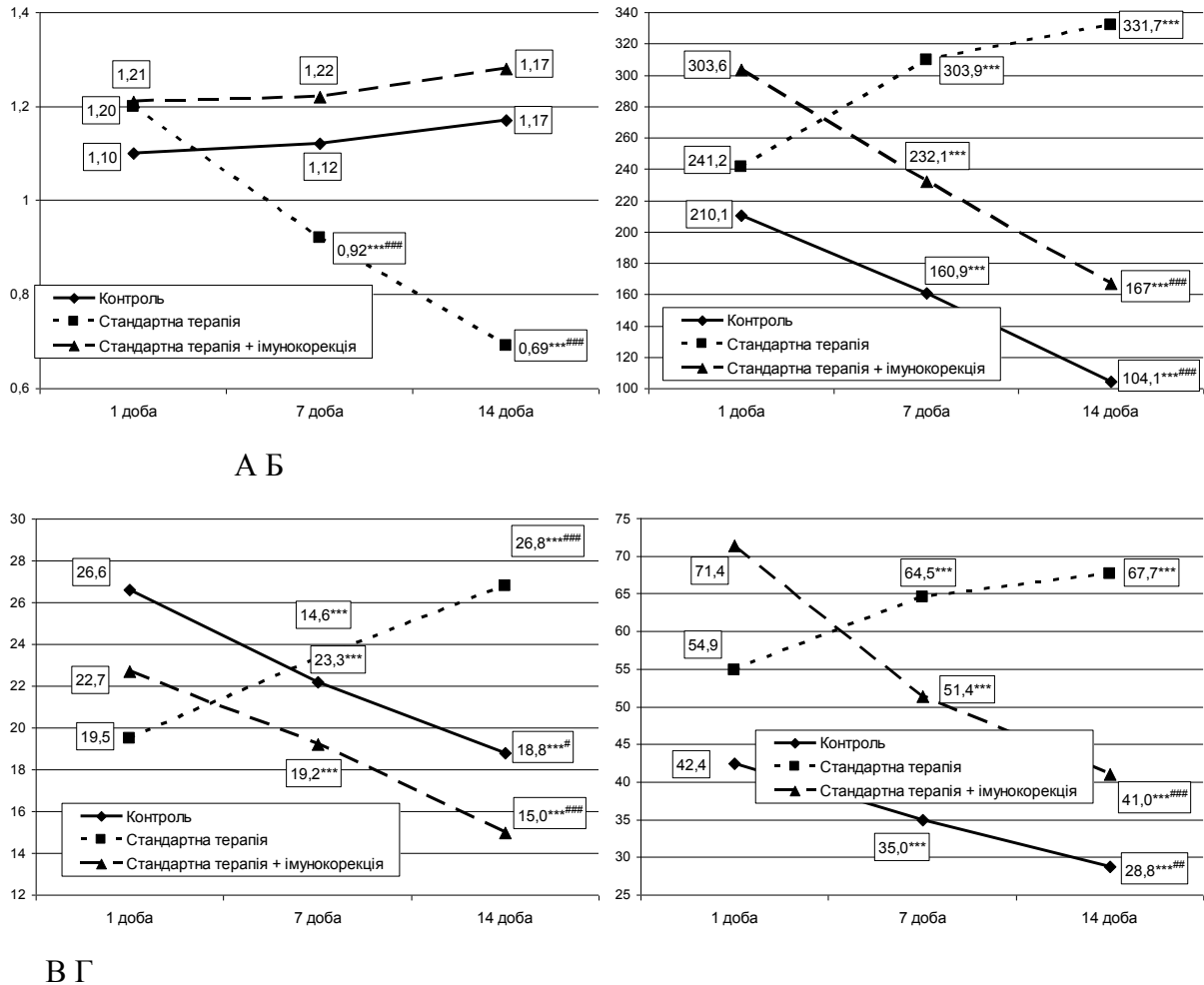


Рис. 2. Динаміка співвідношення CD_4/CD_8 (А), ЦІК (Б, ум.од.), IL-10 (В, $нг \cdot л^{-1}$) та ЕП (Г, ум.од.) у хворих із гострим абдомінальним сепсисом під впливом імунокорекції у складі післяопераційної терапії (* – достовірність відмінності стосовно 1 доби: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; # – достовірність відмінностей стосовно 7 доби: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$).

Вміст цитокінів IL-1, TNF- α , IL-10 у крові пацієнтів контрольної групи статистично достовірно знижувався на 7 і 14 доби спостереження, вміст IL-2 практично не змінювався. На тлі стандартної післяопераційної терапії у хворих із ГАС вміст у крові IL-1 на 7 і 14 доби істотно зменшувався, TNF- α знижувався тільки на 7 добу, а на 14 добу, навпаки, зростає. Вміст у крові IL-10 зростає в обидва терміни спостереження, а IL-2 – на 7 добу збільшувався, на 14

значно зменшувався. Характер змін вмісту у сироватці крові IL-1, TNF- α , IL-10 на тлі імунореєкції аналогічний до контрольної групи, в той час, як вміст у крові IL-2 статистично достовірно вищий на 7 і 14 доби, ніж на 1 добу післяопераційного періоду.

Показники ендogenous інтоксикації (MCM₂₅₄, MCM₂₈₀, ЕП) у пацієнтів контрольної групи на 7 та 14 доби закономірно знижувалися. Застосування стандартної терапії у групі хворих на ГАС практично не впливало на рівень ендogenous інтоксикації. Досліджувані показники до 7 доби істотно зростали й залишалися на такому ж рівні до 14 доби. Проте введення у комплексну післяопераційну терапію таких хворих імунomodulatory сприяло статично достовірному зниженню рівня ендogenous інтоксикації на 7 і, особливо, на 14 добу спостереження.

В умовах імунореєкції відмічалася позитивна динаміка клінічних ознак ГАС, залежно від його тяжкості. Яскравим підтвердженням цьому став аналіз тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі (рис. 3). Імунореєкція на тлі сепсису зумовлювала зниження тривалості перебування хворих у стаціонарі на 18,4 %, на тлі тяжкого сепсису – на 32,9 %, на тлі септичного шоку – на 22,6 %.

Отже, запропонована імунорегульована терапія в післяопераційному періоді належить до ключових чинників, які сприяють покращенню як клінічного перебігу, так і лабораторних показників у хворих із ГАС. В основі її дії, очевидно, лежить виражений імуностимулювальний вплив, що, за даними багатьох авторів, є однією з основних проблем, які виникають у пацієнтів, хворих на гострий абдомінальний сепсис (Гаин Ю.М., 2001; Павловський М.П., 2003; Іфтодій А.Г. і співавт., 2004).

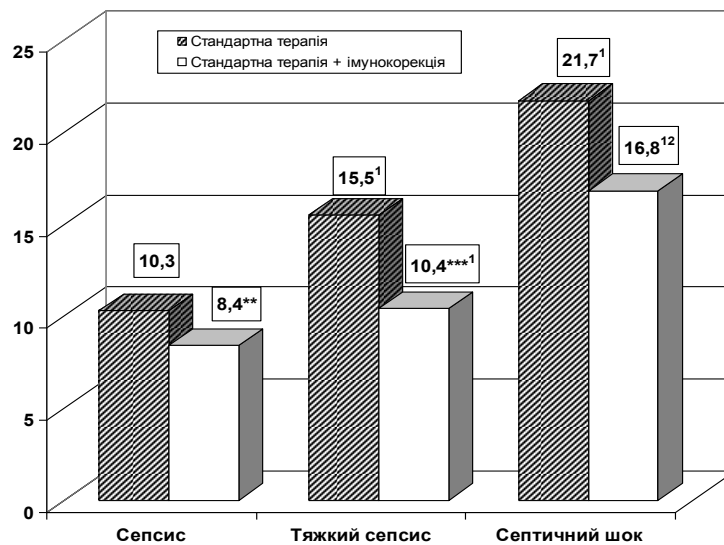


Рис. 3. Тривалість перебування у стаціонарі (ліжко днів) пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом в залежності від тяжкості стану та застосування імунореєкції (* – достовірність відмінностей у групах (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$); ¹ – відмінності із групою з сепсисом достовірні ($p \leq 0,05$); ² – відмінності із групою з тяжким сепсисом достовірні ($p \leq 0,05$)).

Особливості мікробної контамінації та її чутливість до антибіотиків у хворих на гострий абдомінальний сепсис. В дослідному матеріалі 107 хворих із ГАС виділено факультативно-анаеробні та анаеробні мікроорганізми, які належали до 24 видів. З них 14 видів мікроорганізмів було грамнегативними (58,3 %), а 9 – грампозитивними (37,5 %). Один вид збудників було ідентифіковано як дріжджоподібні гриби роду *Candida* (4,2 %).

У більшості випадків (81,3 %) із вогнища інфекції висівали дво-, три- і чотири-компонентні мікробні асоціації. Серед них переважали двокомпонентні біотичні системи (56,1 % випадків). Монокультури було ізольовано від 18,7 % хворих.

Частіше за інших висівали бактерії, які належали до родини *Enterobacteriaceae*. Серед них домінувала *E. coli* – у 48,6 % хворих і *P. vulgaris* – у 10,3 % осіб. Майже від третини пацієнтів (31,8 %) у досліджуваному матеріалі були присутні грамнегативні анаероби, що не утворюють спори – *Bacteroides spp.*, а у 15,9 % – *Prevotella spp.*

У 15,9 % випадків висівали умовно патогенні мікроорганізми роду *Staphylococcus* – *S. aureus* та бактерії родів *Streptococcus* і *Enterococcus* (відповідно 12,1 % і 13,1 %). У 7,5 % випадків із матеріалу висівали дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Домінуючими представниками мікробіоценозу перитонеального вмісту були мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* (41,0 % бактеріальних популяцій мікробного співтовариства). Серед них провідне положення займали *E. coli* – 23,4 %. Значно рідше висівали штами бактерій родів *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* та ін.

Близько 30 % мікробіоценозу (29,7 %) формували анаеробні грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми – *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* – відповідно 15,3, 7,7, 1,3, 2,7 і 2,7 %. Мікроорганізми роду *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. saprophyticus*) становили до 9,0 % мікробіоценозу, а *Enterococcus spp.* і α -гемолітичні *Streptococcus spp.* групи В – відповідно 6,3 % і 5,8 %.

Аналіз бактеріального вмісту перитонеальної рідини від 17 хворих з гострою абдомінальною патологією, ускладненою SIRS синдромом, показав, що тільки у 7 з них (41,2 %) були наявні мікроорганізми. У 62,5 % випадків вони були представлені *E. coli*, а у 37,5 % – альфа-гемолітичними стрептококами. Цей феномен, на нашу думку, міг спостерігатися внаслідок транслокації мікроорганізмів через ушкоджені тканини у черевну порожнину (Zarata-Sirvent R., Hansbrough J., 2002; Deith E.A., 2004).

Мікроорганізми (стафілококи, стрептококи, ентерококи, ентеробактерій та псевдомонади), які були висіяні із перитонеального ексудату хворих на перитоніти, мають різну чутливість до антибіотиків. Серед *Staphylococcus spp.* переважають штами, які є чутливими до ципрофлоксацину, гентаміцину, цефепіму. Відмічено високий рівень стійкості до лінкоміцину, пеніциліну, еритроміцину та хлорамфеніколу. Клінічні ізоляти стрептококів групи В переважно

чутливі до досліджуваних препаратів, і серед них мало резистентних форм. Ентерококи були найчутливішими до ципрофлоксацину, пеніциліну, ампіциліну, мали високий рівень стійкості до стрептоміцину, зберігали достатньо високий рівень чутливості до ципрофлоксацину, цефтріаксону, хлорамфеніколу та ампіциліну. *Pseudomonas* spp. були чутливими до ципрофлоксацину, меропенему та цефалексину. Визначення чутливості до антибіотиків дозволило проводити цілеспрямовану антибіотикотерапію у післяопераційному періоді, що поряд із адекватною санацією вогнища ураження та імунотерапією належить до одного з ключових чинників успішного лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у встановленні ефективності розробленого методу санації черевної порожнини у комбінації з імункорекцією в комплексній післяопераційній терапії шляхом оцінки клінічного перебігу, показників клітинного та гуморального імунітету, цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації у хворих на гострий абдомінальний сепсис.

1. Домінувальними нозологіями, що можуть призвести до гострого абдомінального сепсису, є перфоративна виразка шлунка і дванадцятипалої кишки (32,8 %), гострий деструктивний апендицит (25,4 %), гострий деструктивний холецистит (23,1 %).

2. Застосування розробленого методу санації черевної порожнини у хворих на гострий абдомінальний сепсис із використанням фотомодифікованого фізіологічного розчину на тлі стандартної післяопераційної терапії сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, з меншими відхиленнями від норми показників клітинного і гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації, зменшенням тривалості перебування хворих у стаціонарі, порівняно із санацією звичайним фізіологічним розчином

3. Включення в комплексне післяопераційне лікування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжується вираженим клінічним ефектом без явищ імуносупресії, достовірно нижчими є рівні циркулюючих імунних комплексів та вміст продуктів ендогенної інтоксикації, істотно знижується вміст протизапального цитокіну ІЛ-10, і призводить до зниження тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі з $(15,7 \pm 1,2)$ до $(10,7 \pm 1,0)$ діб ($p < 0,01$).

4. У хворих із гострим абдомінальним сепсисом у післяопераційному періоді відмічаються значні порушення імунологічної резистентності, які супроводжуються зниженням у крові вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 та TNF- α , популяцій CD₃⁻, CD₂₂⁻, CD₁₆NK⁻, CD₄⁻ і CD₈-лімфоцитів, імунорегуляторного індекса CD₄/CD₈, концентрації імуноглобулінів класів А, М та G, загальної комплементарної активності на тлі підвищенням вмісту у крові циркулюючих

імунних комплексів, протизапального цитокіну ІЛ-10 та маркерів ендогенної інтоксикації. Застосування в комплексній післяопераційній терапії імунокорекції супроводжується вираженим клінічним ефектом і статистично значущими меншими порушеннями досліджуваних показників.

5. Застосування імунокорекції позитивно впливає на пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом різної тяжкості. У таких хворих зменшується тривалість перебування у стаціонарі: на тлі сепсису – на 18,4 %, на тлі тяжкого сепсису – на 32,9 %, на тлі септичного шоку – на 22,6 %. У групі хворих, яким проводилася імунокорегувальна терапія, рівень летальності був нижчим при тяжкому сепсисі на 3,2 % і при септичному шоці на 4,3 %.

6. У більшості випадків у розвитку гострої абдомінальної септичної патології беруть участь полімікробні асоціації, серед яких переважають двокомпонентні біотичні системи з домінуванням грамнегативної флори. В більшості виділених штамів бактерій відмічається висока чутливість до антибіотиків цефалоспоринового (III, IV покоління) та фторхінолонового ряду, що дозволяє розглядати дані препарати як найдоцільніші для емпіричної антибіотикотерапії, до моменту виділення виду збудника гострої абдомінальної патології.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращання ефективності лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис у клінічній практиці доцільно застосовувати розроблений, етіологічно та патогенетично обґрунтований метод санації черевної порожнини, який базується на застосуванні фотомодифікованого 0,9 % розчину натрію хлориду.

2. З метою прогнозування розвитку та перебігу гострого абдомінального сепсису у хворих гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини необхідно використовувати показники імунного статусу організму – цитокінової мережі, клітинного та гуморального імунітету, ендогенної інтоксикації.

3. Усім хворим на гострий абдомінальний сепсис з тяжким перебігом доцільно у комплекс лікувальних заходів включати розроблений метод імунокорегувальної терапії шляхом введення рекомбінантного ІЛ-2 за схемою: 1 млн. МО довенно крапельно на 400,0 мл 0,9 % фізіологічного розчину з додаванням 10 мл 10 % людського сироваткового альбуміну на першу добу після операції, з наступним введенням 500 тис. МО через 48 годин та через 96 годин.

4. Системна етіотропна антибактеріальна терапія гострого абдомінального сепсису має здійснюватись у три етапи. Перший етап у вигляді доопераційної та післяопераційної антибіотикопрофілактики. Другий – у вигляді емпіричної антибактеріальної терапії до ідентифікації збудників із врахуванням локалізації та характеру первинного вогнища, виду та поширення перитоніту антибіотиками широкого спектру бактерицидної дії з обов'язковим

застосуванням антианаеробних препаратів, у моно-, подвійному та потрійному режимах. Третій етап – антибактеріальна терапія із врахуванням характеру мікрофлори та її чутливості до антибіотиків.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Прогностичні імунологічні критерії перебігу гострого деструктивного панкреатиту та гнійно-септичної інфекції / І. М. Дейкало, І. В.Чепіль, А. В. Махніцький, Д. С. Гринюк // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 66–70. (Здобувачем проведено дослідження, статистичну обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

2. Дейкало І. М. Імунокорекція в комплексному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, М. Б. Соколик // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 4. – С. 27–31. (Здобувачем проведено дослідження, статистичну обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

3. Характер мікрофлори та її чутливість до антибіотиків у хворих на гострий абдомінальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, В. М. Привроцький, М. Б. Васильків // Вісник наукових досліджень. – 2010. – № 4. – С. 88–91. (Здобувачем проведено дослідження, статистичну обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

4. Дейкало І. М. Вплив рекомбінантного інтерлейкіну-2 на показники цитокінів у хворих з різним ступенем важкості перебігу гострого абдомінального сепсису / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, І. В.Чепіль // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 1. – С. 40–44. (Здобувачем проведено дослідження, статистичну обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

5. Патент на корисну модель 57160 (UA), МПК А 61 М 5/00. Спосіб санації черевної порожнини при гнійному перитоніті / Махніцький А.В. – № u 2010 09598 заявл. 02.08.2010 ; опубл. 10.02.2011, Бюл. № 3.

6. Дейкало І. М. Ронколейкін в комплексному хірургічному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 17 червня 2010 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2010. – С. 60–61. (Здобувачем проведено дослідження, статистичну обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

7. Дейкало І. М. Вплив препарату Ронколейкін на перебіг гострого абдомінального сепсису у різні терміни післяопераційного періоду / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький // Медична наука-2010 : всеукраїнська науково-практична конференція, 16-17 грудня 2010 р. : матеріали конф. – Полтава, 2010. – С. 79–81. (Здобувачем проведено дослідження, статистичну обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

АНОТАЦІЯ

Махніцький А.В. Імунокорекція в комплексному хірургічному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, Тернопіль, 2011.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у встановленні ефективності розробленого методу санації черевної порожнини у комбінації із імунокорекцією в комплексній післяопераційній терапії шляхом оцінки клінічного перебігу, показників клітинного та гуморального імунітету, цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації у хворих на гострий абдомінальний сепсис. Досліджено видовий склад мікрофлори ексудату черевної порожнини у хворих з перитонітом та її чутливість до антибіотиків, проведено визначення мікробної чистоти крові.

Встановлено, що у хворих з гострим абдомінальним сепсисом включення в комплексне післяопераційне лікування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжується вираженим клінічним ефектом без явищ імуносупресії, сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, меншими відхиленнями від норми показників клітинного і гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації.

Доведено, що застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії покращує ефективність лікування та перебіг післяопераційного періоду у хворих на гострий абдомінальний сепсис. Рівень летальності хворих був нижчим при тяжкому сепсисі на 3,2 %, при септичному шоці на 4,3 %. Тривалість перебування хворих у стаціонарі зменшилася: на тлі сепсису – на 18,4 %, на тлі тяжкого сепсису – на 32,9 %, на тлі септичного шоку – на 22,6 %.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, спосіб санації черевної порожнини, цитокіни, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, рекомбінантний ІЛ-2.

АННОТАЦИЯ

Махницкий А.В. Иммунокоррекция в комплексном хирургическом лечении больных острым абдоминальным сепсисом. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Государственное высшее учебное заведение "Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского", Тернополь, 2011.

Диссертация посвящена актуальным вопросам лечения острого абдоминального сепсиса.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения больных острым абдоминальным сепсисом путем усовершенствования метода санации первичного очага поражения в сочетании с иммунокорректирующей терапией.

Основу работы составило изучение эффективности разработанного метода санации брюшной полости в сочетании с иммунокоррекцией в комплексном послеоперационном лечении путем оценки клинического течения, показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокинов и эндогенной интоксикации у больных острым абдоминальным сепсисом. Изучен видовой состав микрофлоры экссудата брюшной полости у больных с перитонитом и ее чувствительность к антибиотикам, проведено определение микробной чистоты крови.

В клинических исследованиях был использован способ санации брюшной полости при распространенном перитоните. Этот способ заключался в использовании для интраоперационного лаважа брюшной полости физиологического раствора натрия хлорида, предварительно подверженного воздействию ультрафиолетового облучения в полиэтиленовом флаконе от разрядной лампы низкой частоты типа ДРБ-8. При таком режиме обработки энергетическая доза облучения раствора составляла от 800 до 1200 Дж · м⁻², что определялось объемной скоростью раствора в системе. Продолжительность процесса санации брюшной полости определялся появлением прозрачных – "чистых промывных вод".

Иммунокорректирующая терапия проводилась рекомбинантным ИЛ-2 «Ронколейкин» по схеме 1 млн. МЕ внутривенно капельно на 400,0 мл 0,9 % физиологического раствора с добавлением 10 мл 10 % человеческого сывороточного альбумина в первые сутки после операции, с последующим введением 500 тыс. МЕ через 48 часов и через 96 часов.

Установлено, что у больных с острым абдоминальным сепсисом включение в комплексное послеоперационное лечение разработанного метода санации брюшной полости и иммунотерапии сопровождается выраженным клиническим эффектом без явлений иммуносупрессии, способствует улучшению клинического течения заболевания, меньшими отклонениями от нормы показателей клеточного и гуморального иммунитета и эндогенной интоксикации.

При использовании разработанного способа санации брюшной полости при гнойном перитоните у больных обнаружено более раннее появление перистальтики, выделения из дренажей были менее интенсивными, что позволило раньше удалять их из брюшной полости. Также отмечалось более быстрое снижение показателей интоксикации организма, изменился бактериальный пейзаж брюшной полости в сторону уменьшения количества микробных ассоциаций, уровня анаэробов и грамотрицательных бактерий.

У больных, которые получали иммунокорректирующую терапию, обнаружено

активизацию клеточного и гуморального иммунитета, снижение уровня эндотоксикоза, что в конечном результате предотвращает развитие иммунодепрессии, улучшает течение послеоперационного периода, снижает уровень послеоперационных осложнений.

Также установлено, что доминирующую нишу среди возбудителей острого абдоминального сепсиса занимает грамотрицательная флора, среди которой грамотрицательные анаэробы были выделены в трети исследуемых больных. В большинстве выделенных штаммов бактерий отмечалась высокая чувствительность к антибиотикам цефалоспоринового (III, IV поколения) и фторхинолонового ряда.

Доказано, что применение разработанного способа санации брюшной полости и иммунотерапии улучшает эффективность лечения и течение послеоперационного периода у больных с острым абдоминальным сепсисом. Уровень летальности больных был ниже при тяжелом сепсисе на 3,2 %, при септическом шоке на 4,3 %. Длительность пребывания больных в стационаре уменьшилась: на фоне сепсиса – на 18,4 %, на фоне тяжелого сепсиса – на 32,9 %, на фоне септического шока – на 22,6 %.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, способ санации брюшной полости, цитокины, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, рекомбинантный ИЛ-2.

ANNOTATION

Makhnitsky A.V. Immunocorrection in complex surgical treatment of patients with the acute abdominal sepsis. – Manuscript.

The dissertation for obtaining the Candidate of Medical Sciences degree in specialty 14.01.03 – surgery. State Higher Educational Establishment “Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky”, Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2011.

To determine the effectiveness of the new invented method of the abdominal cavity lavage in combination with immunocorrective therapy in the postoperative treatment of the patients with the acute abdominal sepsis are represented in the dissertation. There were investigated the clinical manifestations, indicators of cellular and humoral immunity, cytokines and endogenous intoxication in the patients with the acute abdominal sepsis. Also, there were made the determination of microflora of abdominal fluid of patients with the peritonitis and its sensitivity to antibiotics, and the determinations of the microbial purity of blood;

In the group of patients where there was used the new method of lavage of the abdominal cavity and immunotherapy we had positive clinical effects without the phenomena of immunosuppression. There were smaller deviations the indicators of cellular and humoral immunity and endogenous intoxication.

It was shown that usage of the new method of lavage of the abdominal cavity and

immunotherapy improves the efficiency of treatment and course of postoperative period of patients with the acute abdominal sepsis. Lethality of patients was lower – severe sepsis by 3.2 %, septic shock by 4.3 %. Duration of treatment decrease: sepsis by 18.4 %, severe sepsis by 32.9 %, septic shock to 22.6 % being compared with generally accepted therapy.

Keywords: abdominal sepsis, method of lavage of abdominal cavity, cytokines, cellular immunity, humoral immunity, recombinant IL-2.