

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.381-002.3-089:615.03

МАТУСЕВИЧ
Евгений Анатольевич

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ
ПЕРИТОНИТОМ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Минск 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Косинец Владимир Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Алексеев Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Лычиков Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 9 декабря 2015 г. в 12:00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, bsmu@bsmu.by. Телефон ученого секретаря (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «__» ноября 2015 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций, кандидат
медицинских наук, доцент



Н.В. Шаковец

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении длительного времени распространенный гнойный перитонит (РГП) является одной из сложнейших проблем хирургии. Актуальность вопроса продиктована высоким, не имеющим тенденции к снижению уровнем летальности, достигающим 51–75% при манифестации полиорганной недостаточности [С.А. Алексеев, 2005; В.С. Савельев, 2006; А.И. Болотников, 2008; И.А. Ерюхин, 2010; М. Sartelli, 2013]. Важная роль в развитии фатальных осложнений отводится изменениям, происходящим в системе иммунитета. В настоящее время доказано, что при прогрессировании перитонита развивается многокомпонентная общая иммунодепрессия, одной из причин которой являются системные нарушения метаболизма, в том числе на уровне иммунокомпетентных клеток [И.В. Писарева, 2011; А.Н. Нестеренко, 2013]. Стадийно прогрессирующий вторичный иммунодефицит сопровождается энергетическим истощением клеток системы иммунитета, прогрессированием эндогенной интоксикации и становится ведущим патогенетическим звеном в развитии полиорганной недостаточности и неблагоприятных исходов [Ю.М. Гаин, 2001; А.И. Макаров, 2008; В.К. Козлов, 2009; В.И. Черный, 2010; F.M. Pieracci, 2007]. В настоящее время предложено большое количество методов иммунокоррекции при РГП, что, однако, не позволило добиться значительных успехов в улучшении результатов лечения данной патологии.

Последние годы значительное внимание уделяется возможности применения энерготропных лекарственных средств (ЛС) – корректоров внутриклеточного метаболизма на основе янтарной кислоты при гнойной хирургической инфекции [В.В. Афанасьев, 2005; Н.Б. Горбачев, 2011; С.Ф. Багненко, 2011; А.П. Власов, 2014]. Вместе с тем недостаточно исследовано их влияние на развитие системного воспалительного ответа, иммунный статус и показатели эндотоксикоза у пациентов с РГП. Экспериментально и клинически не разработаны методики метаболической иммунокоррекции, не оценивалась клиничко-экономическая эффективность применения энерготропных ЛС при распространенном перитоните.

Таким образом, дальнейшие исследования в данном направлении с разработкой патогенетически обоснованной целенаправленной метаболической иммунокоррекции являются актуальными и позволят улучшить результаты комплексного лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ УО «Витебский государственный медицинский университет» в рамках научно-исследовательской работы по теме Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Совершенствование методов лечения распространенного гнойного перитонита», № государственной регистрации 20082792 от 29.09.2008 г., сроки выполнения: 2008–2009 гг. Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011-2015 гг. (п. 21 «Диагностика и лечение заболеваний») согласно приказу Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь № 366 от 30.03.2010 г.

Цель исследования: экспериментально и клинически обосновать применение метаболической иммунокоррекции для улучшения результатов комплексного лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Задачи исследования:

1. Выявить в эксперименте особенности изменений в состоянии лимфоцитарно-макрофагальной системы и определить влияние энерготропных лекарственных средств на функциональную активность и взаимодействие иммунокомпетентных клеток на различных уровнях организации иммунитета при экспериментальном распространенном гнойном перитоните.

2. Установить характер развития, интенсивность внутрипеченочного воспалительного ответа при экспериментальном распространенном гнойном перитоните и определить возможности его коррекции энерготропными лекарственными средствами.

3. Определить особенности клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с распространенным гнойным перитонитом в условиях применяемого традиционного лечения.

4. Разработать, обосновать и внедрить метод метаболической иммунокоррекции со снижением эндогенной интоксикации в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Научная новизна. Впервые в динамике послеоперационного периода при экспериментальном распространенном гнойном перитоните определены особенности функционального состояния и кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток на различных уровнях системы иммунитета,

получены новые данные об интенсивности экспрессии маркера воспалительного ответа МАС387 в печени.

Впервые определено влияние лекарственных средств метаболического действия на состояние и функцию иммунокомпетентных клеток и проведена сравнительная оценка их эффективности по нормализации индекса миграции нейтрофильных лейкоцитов и уровня экспрессии маркера внутрипеченочного воспаления МАС 387.

В экспериментальных и клинических условиях патогенетически обоснован, разработан и внедрен новый высокоэффективный метод метаболической иммунокоррекции с устранением эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие экспериментального распространенного гнойного перитонита сопровождается выраженным изменением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, интенсивность которой в венозной крови и Пейеровых бляшках выше, чем в периферических лимфатических узлах и селезенке. Лекарственное средство, содержащее янтарную кислоту, «Цитофлавин» обладает более выраженным, по сравнению с препаратом креатинфосфата «Неотон», иммуностропным действием, о чем свидетельствует интенсивная нормализация индекса миграции нейтрофильных лейкоцитов различных уровней иммунной системы в послеоперационном периоде.

2. Экспериментальный распространенный гнойный перитонит характеризуется высоким уровнем экспрессии маркера внутрипеченочного воспаления МАС387, который восстанавливается на 5-е сутки после операции при использовании метаболической иммунокоррекции лекарственным средством, содержащим янтарную кислоту.

3. При распространенном гнойном перитоните на фоне применяемого комплексного лечения сохраняются выраженные изменения иммунного статуса, характеризующиеся дисиммуноглобулинемией, повышением концентрации провоспалительных (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов на фоне снижения медиаторов, преимущественно влияющих на Т-регуляторные лимфоциты (ИЛ-2 и ИЛ-4), наблюдается нарушение миграционных свойств нейтрофильных лейкоцитов.

4. Применение метаболической иммунокоррекции в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом способствует восстановлению регуляторного потенциала иммунокомпетентных клеток по отношению к миграционным свойствам нейтрофильных лейкоцитов, нормализации иммунного статуса и снижению выраженности эндотоксикоза,

что обеспечивает уменьшение частоты послеоперационных осложнений и снижение летальности.

Личный вклад соискателя ученой степени. Совместно с научным руководителем определены тема диссертации, цель и задачи, объем исследований, современное состояние исследуемой проблемы [6]. Автором самостоятельно выполнялись все этапы научно-исследовательской работы: планирование работы, проведение патентного поиска и аналитического обзора литературы по теме диссертации (личный вклад соискателя – 90%), отбор и формирование групп пациентов, разработка индивидуальной учетной карты пациента и ретроспективный анализ медицинской документации (медицинские карты стационарного пациента и протоколы патологоанатомических вскрытий) (вклад соискателя – 90%) [8, 10]. Выполнение экспериментальных исследований на лабораторных животных в научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный медицинский университет» а также иммунологические исследования и анализ их результатов проводились совместно с д.м.н., профессором кафедры клинической и лабораторной диагностики УО «Витебский государственный медицинский университет» Адаменко Г.П. (вклад соискателя – 80%) [1, 2]. Автором подготовлены гистологические препараты, проведено иммуногистохимическое исследование печени экспериментальных животных и проанализированы его результаты [7]. Автор участвовал в проведении оперативных вмешательств у пациентов с распространенным гнойным перитонитом в качестве оператора либо ассистента, проводил клиническое обследование и курацию пациентов в послеоперационном периоде, забор материала для исследований (вклад соискателя – 75%). Автором создана база данных пациентов, выполнена статистическая, графическая обработка и интерпретация полученных результатов, написаны и оформлены публикации и главы диссертационного исследования (вклад соискателя – 90%). Совместно с научным руководителем и д.м.н., профессором кафедры клинической и лабораторной диагностики УО «Витебский государственный медицинский университет» Адаменко Г.П. разработан способ иммунокоррекции при распространенном гнойном перитоните в эксперименте у животного (вклад соискателя – 80%) [17]. На основании полученных результатов совместно с научным руководителем автором разработан метод лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом (вклад соискателя – 85%) [18]. Единично автором опубликовано в рецензируемых научных журналах ВАК 3 статьи, в соавторстве – 4 статьи (является первым автором в 1 статье, соавтором – в 3 статьях). На основании полученных данных соискателем сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Результаты исследований и основные положения диссертации докладывались и обсуждались на итоговой 64-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых УО «ВГМУ» «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 17-18 апреля 2012г.); XXVI пленуме хирургов Республики Беларусь – республиканской научно-практической конференции: «Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии» (Бобруйск, 27-28 сентября 2012г.); XII международной научно-практической конференции УО «ВГМУ» «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 1-2 ноября 2012г.); Областной выездной научно-практической конференции общества хирургов Витебской области «Современные технологии в хирургии» (Браслав, 1 ноября 2013г.); 5-ом международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2013» (Санкт-Петербург, 4-6 декабря 2013г.); Международной конференции «Оказание первичных медицинских услуг на Латвийско-Белорусской территории: хирургия», (Даугавпилс, Латвийская Республика, 26 февраля 2014 г.); научной сессии УО «ВГМУ», (Минск, 28 января 2014г.); XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Санкт-Петербург, 19 апреля 2014г.); VIII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, посвященной 95-летию Самарского государственного медицинского университета (Самара, 14-17 мая 2014г.); республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Минский консилиум – 2014» (г. Минск, Республика Беларусь, 10-11 июня 2014г.); XV съезде хирургов Республики Беларусь – республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии на современном этапе» (Брест, 16-17 октября 2014г.).

Практические результаты диссертации оформлены в виде патента на изобретение «Способ иммунокоррекции при распространенном гнойном перитоните в эксперименте у животного» (№ 18439, дата опубликования 30.08.2014 г.) и инструкции по применению «Метаболическая иммунокоррекция с устранением эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните» (№ 015-0214, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 6 марта 2014 г.). Разработанный метод лечения внедрен в практическое здравоохранение и используется в 12 лечебно-профилактических учреждениях Республики Беларусь различного уровня оказания медицинской помощи. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах

факультетской хирургии и госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации. Основные научные результаты диссертации с результатами собственных исследований опубликованы в 7 научных статьях в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 3,75 авторского листа (в том числе 2 статьи в зарубежных журналах объемом 1,07 авторского листа). Единолично без соавторов соискателем подготовлено 3 статьи (1,97 авторского листа). Материалы диссертационного исследования также опубликованы в 9 печатных научных работах: материалах научных и научно-практических конференций – 8 (в том числе 3 за рубежом), тезисах докладов конгрессов и съездов – 1 публикация.

Структура и объем диссертации. Диссертационное исследование написано на русском языке, включает введение, общую характеристику работы, 4 главы, заключение, список библиографических источников и приложения. Материалы диссертации изложены на 161 странице компьютерного текста и включают 26 таблиц, 12 рисунков, 9 формул. Библиографический список состоит из 269 источников (из них 184 русскоязычных и 85 зарубежных) и 18 публикаций соискателя. Приложения включают патент на изобретение, инструкцию по применению, 14 актов внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования.

Клиническая часть: проведено проспективное рандомизированное исследование 158 пациентов с распространенным гнойным перитонитом, оперированных в УЗ «Витебская городская больница скорой медицинской помощи» в 2011-2014 гг. В зависимости от проводимых лечебных мероприятий все обследованные пациенты были разделены на две группы: контрольную группу с традиционным лечением (106 пациентов, средний возраст составил $Me=57,0$, $min-max$ 17-79 лет) и основную (52 пациента, средний возраст составил $Me=58,0$, $min-max$ 17-79 лет), которым дополнительно вводилось метаболическое лекарственное средство «Цитофлавин» согласно утвержденной МЗ РБ инструкции по применению [18]. Обязательными компонентами комплексного лечения пациентов

являлись: оперативное вмешательство с устранением источника перитонита и санацией брюшной полости, назогастроинтестинальная интубация по показаниям, рациональная антимикробная терапия, респираторная, инотропная, инфузионная, нутриентная поддержки согласно протоколам лечения МЗ РБ. С целью оценки тяжести состояния пациентов при поступлении использовали шкалу APACHE II. Для определения тяжести течения заболевания определялся Мангеймский перитонеальный индекс (МПИ). По возрастному составу, полу, нозологическим формам заболевания, стадиям перитонита, степени эндогенной интоксикации и сопутствующим заболеваниям обследованные группы пациентов статистически значимо не отличались ($p > 0,05$).

Экспериментальная часть выполнена на 55 кроликах, которые были разделены на группы: интактные ($n=5$); с распространенным гнойным перитонитом без хирургического лечения ($n=5$); контрольная группа – хирургическое лечение перитонита без применения в послеоперационном периоде лекарственных средств ($n=15$); основные группы: хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде в течение 5-и суток ЛС: «Цитофлавин», содержащий сукцинат, (НТФФ «Полисан», Российская Федерация) внутривенно из расчета 28,5 мг янтарной кислоты на 1 кг массы животного ($n=15$); препарат фосфокреатина «Неотон» (Alfa Wasserman S.p.A., Италия) внутривенно из расчета 0,05 г на 1 кг массы животного ($n=15$). Оба лекарственных средства являются метаболическими препаратами с энерготропными свойствами. В основной и контрольной группах моделировали распространенный гнойный перитонит путем введения в брюшную полость аэробно-анаэробной взвеси *E.coli* и *V.fragilis* 6 млрд. микробных тел на кг массы животного. Через 6 часов после введения микроорганизмов под внутривенным нембуталовым наркозом выполняли срединную лапаротомию, удаляли гнойно-геморрагический выпот, промывали брюшную полость 0,02%-ым раствором хлоргексидина биглюконата, накладывали цекостому с дренированием тонкой кишки и брюшной полости. Животных выводили из эксперимента (летальная доза нембутала) через 6 часов после заражения (10 животных), основной и контрольной групп – на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции (по 5 животных в исследуемые сроки). За норму были приняты результаты исследований, проведенных у 5 интактных кроликов. Для проведения реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и иммуногистохимических исследований производился забор венозной крови и периферических органов системы иммунитета – подкожные

паховые лимфатические узлы, селезенка, Пейеровы бляшки, а также ткань печени на 1-е, 3-и, 5-е сутки после операции.

Методы исследования включали: *иммунологические* (РТМЛ с определением индекса миграции (ИМ) нейтрофильных лейкоцитов (НЛ), иммуноферментный анализ (определение иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA общего, IgA секреторного и интерлейкинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), иммунограмма (Т-лимфоциты активные (Т_a, Е_a-РОК), Т-лимфоциты общие (Т_o, Е-РОК), Т-хелперы (Т_h), Т-супрессоры (Т_c), иммунорегуляторный индекс (ИРИ), тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест стимулированный (ст) и спонтанный (сп), фагоцитарный индекс (ФИ) на 1-е, 3-5-е, 7-10-е сутки послеоперационного периода, *иммуногистохимический* (определение интенсивности экспрессии маркера внутрипеченочного воспалительного ответа MAC387 с использованием антител к макрофагам Anti-Macrophage antibody [MAC387]. Для оценки эндогенной интоксикации (ЭИ) рассчитывали *интегральные гематологические индексы эндогенной интоксикации* (ИГИЭИ): лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ_{кк}) по Кальф-Калифу, модифицированный ЛИИ по Островскому (ЛИИ_o), реактивный ответ нейтрофилов по Хабирову (РОН), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), отражающий соотношение факторов неспецифической и специфической защиты. Расчет экономической эффективности осуществляли согласно инструкции по применению [К.А. Мовчан, 2003].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием электронных пакетов анализа «STATISTICA 6.0», «MedCalc 10.2.0.0» и «Microsoft Office Excel 2007». Для оценки статистической значимости различий между группами использовали t-критерий Стьюдента и непараметрические методы (расчет медианы (Me), доверительного интервала для медианы с вероятностью 95%, размаха минимальных и максимальных значений (размах min-max), межквартильного интервала (25-75 процентиль), U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Статистически значимыми считали результаты, имевшие значение вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

При экспериментальном РГП происходило снижение продукции фактора угнетения миграции нейтрофильных лейкоцитов ФГА-активированными мононуклеарными клетками, рост стимуляции миграции НЛ моноцитами, активированными ЛПС. Индекс миграции тест-клеток при этом увеличивался во всех исследуемых органах, достигая для мононуклеарных клеток, активированных ФГА, значений от $0,85 \pm 0,05$

(Пейеровы бляшки) до $0,89 \pm 0,05$ (паховые лимфатические узлы), а для ЛПС-индуцированных моноцитов от $1,40 \pm 0,04$ (селезенка и паховые лимфоузлы) до $1,42 \pm 0,06$ и $1,54 \pm 0,11$ (ИКК крови и Пейеровых бляшек соответственно).

Выявленные изменения функциональной активности ИКК свидетельствуют о стадийности вовлечения в воспалительный процесс различных уровней организации системы иммунитета (СИ), высокой функциональной активности и межклеточной кооперации нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, благодаря которой осуществляется быстрый ответ на бактериальную инфекцию в брюшной полости [1].

Сравнительная оценка влияния метаболических лекарственных средств «Цитофлавин» и «Неотон» на митоген-индуцированную цитокинпродуцирующую активность иммунокомпетентных клеток различных уровней системы иммунитета при экспериментальном РГП.

У животных, получавших оба ЛС, наблюдалось более интенсивное, по сравнению с контрольной группой, восстановление ингибирующего действия мононуклеарных клеток, активированных ФГА, на миграцию нейтрофильных гранулоцитов крови и Пейеровых бляшек. Данное влияние метаболических ЛС на воспалительный ответ наблюдались уже с 1-х суток эксперимента, при этом более выраженный эффект отмечен у «Цитофлавина». На 5-е сутки послеоперационного периода на фоне применения данного ЛС индекс миграции статистически значимо не отличался от нормы и составлял $0,75 \pm 0,02$, ($p < 0,001$), в группе животных, где применялся «Неотон» – $0,81 \pm 0,04$, контрольная группа – $0,95 \pm 0,06$ соответственно. Применение лекарственных средств «Неотон» и «Цитофлавин» способствовало восстановлению функциональной активности ЛПС-активированных моноцитов крови и сопровождалось снижением индекса миграции нейтрофилов на 5-е сутки после операции до показателей интактных животных ($1,35 \pm 0,07$ и $1,33 \pm 0,03$ соответственно). Восстановление регуляторных свойств иммунокомпетентных клеток наблюдалось также в остальных исследуемых лимфоидных образованиях и было более выражено при применении «Цитофлавина» [2, 17].

Метаболическая коррекция внутрипеченочного воспалительного ответа при экспериментальном распространенном гнойном перитоните.

Иммуногистохимическое исследование MAC387+ макрофагов показало их присутствие в печени, как при экспериментальном перитоните, так и в образцах без патологии. Уже через 6 часов после моделирования перитонита происходило резкое увеличение количества реактивных макрофагов с $0,043$ (Ме) до $0,138$ (Ме, $p < 0,0001$), причем на 5-е сутки показатель составил $0,298$ (Ме, $p < 0,0001$), статистически значимо отличаясь от нормальных значений (больше в 6,93 раза). В группе животных,

получавших «Неотон», экспрессия МАС387-позитивных макрофагов на 5-е сутки составила 0,359 и не отличалась от группы контроля. У животных, получавших «Цитофлавин», уже с 3-х суток послеоперационного периода отмечался цитопротекторный эффект, а на 5-е сутки показатель экспрессии МАС387+ приблизился к нормальным значениям и составил 0,068 (Ме, $p=0,017$), что было в 4,38 раза ниже по сравнению с аналогичным сроком в контрольной группе и в 5,28 раза ниже, чем в группе животных, получавших «Неотон». Таким образом, применение «Цитофлавина», в отличие от «Неотона» позволяло эффективно купировать явления внутрипеченочного воспаления [7].

Экспериментальное подтверждение положительного влияния «Цитофлавина» на развитие воспалительного ответа и функциональную активность иммунокомпетентных клеток послужило обоснованием для изучения результатов его применения при РГП в клинической практике.

Коррекция функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови у пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Проведено комплексное обследование и лечение 158 пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Исследована цитокинпродуцирующая активность митоген-активированных иммунокомпетентных клеток путем сравнительной оценки изменения миграционных свойств нейтрофильных лейкоцитов в ответ на антигенную стимуляцию при распространенном гнойном перитоните.

С 1-х суток послеоперационного периода у пациентов контрольной группы наблюдались изменения возможности иммунокомпетентных клеток регулировать миграционные свойства нейтрофильных гранулоцитов. Моноциты, активированные ФГА, утрачивали способность подавлять миграционные свойства нейтрофильных гранулоцитов, в то время как ЛПС-активированные моноциты еще в большей степени усиливали миграционные свойства тест-клеток. На 7-10-е сутки послеоперационного периода в контрольной группе ИМ под действием ФГА-активированных мононуклеаров и лимфоцитов, а также ЛПС-активированных моноцитов по-прежнему превышал показатели нормы и составил $Me=0,89$ ($p<0,0001$), $Me=1,03$ ($p=0,002$) и $Me=1,45$ ($p=0,0005$) соответственно.

У пациентов, в комплексную терапию которых был включен «Цитофлавин», наблюдалось восстановление ингибирующего действия мононуклеарных клеток, активированных ФГА, на миграцию нейтрофильных гранулоцитов крови. Эффект характеризовался статистически значимым ($p=0,0002$), по сравнению с контрольной группой, снижением индекса миграции нейтрофильных гранулоцитов с $0,93\pm 0,04$ (1-е сутки, основная группа) до $0,83\pm 0,06$ (7-10-е сутки, основная группа). На фоне применения

«Цитофлавина» на 3-5-е сутки послеоперационного периода индекс миграции нейтрофильных гранулоцитов под действием ЛПС-активированных моноцитов восстанавливался до $1,43 \pm 0,11$ (в группе контроля соответственно $1,51 \pm 0,04$), достигая $1,40 \pm 0,07$ на 7-10-е сутки наблюдения, что соответствовало показателям здоровых доноров [3, 9].

Влияние метаболической иммунокоррекции на иммуноглобулиновый и интерлейкиновый статус пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Иммунологические исследования проведены у 14 пациентов основной группы и у 12 пациентов контрольной группы. При изучении иммуноглобулинового статуса на 1-е сутки послеоперационного периода в сыворотке крови пациентов контрольной группы выявлено снижение уровня IgG и IgM по сравнению с нормой с $39,45$ пг/мл до $31,27$ пг/мл (Me, $p < 0,0001$) и с $4,25$ пг/мл до $3,64$ пг/мл (Me, $p < 0,0001$) соответственно. Напротив, отмечалось статистически значимое увеличение содержания секреторной формы IgA с $10,73$ пг/мл до $13,71$ пг/мл (Me, $p = 0,008$) на фоне снижения общего IgA с $2,57$ пг/мл до $2,26$ пг/мл (Me, $p = 0,02$). При анализе содержания ФНО в сыворотке крови статистически значимых изменений не наблюдалось.

На 7-10-е сутки после операции в контрольной группе, несмотря на имеющуюся тенденцию к нормализации уровней IgG и IgM, их значения так и не достигли нормальных, сохранялись явления дисиммуноглобулинемии.

В основной группе пациентов, получавших в составе комплексного лечения «Цитофлавин», на 7-10-е сутки послеоперационного периода исследуемые показатели приближались к нормальным, либо не отличались от них. При этом выявлено последовательное увеличение уровней содержания в сыворотке крови IgM, и секреторного IgA до $4,23$ пг/мл (Me, $p = 0,004$) и $15,56$ пг/мл (Me, $p = 0,0002$) соответственно. Уровень IgG повысился до субнормальных значений и составил $37,15$ пг/мл, (Me, $p = 0,03$). Уровень ФНО не отличался от нормы и был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе – $19,44$ пг/мл (Me, $p = 0,02$) [4].

При изучении цитокинового статуса в контрольной группе пациентов с РПП на 1-е сутки послеоперационного периода было установлено повышение содержания как провоспалительного ИЛ- 1β (Me, $p < 0,0001$), ИЛ-6 (Me, $p < 0,0001$), ИЛ-8 (Me, $p < 0,0001$), так и противовоспалительного пулов интерлейкинов ИЛ-10 (Me, $p < 0,0001$). При этом отмечалось статистически достоверное снижение уровня регуляторных медиаторов, преимущественно влияющих на Т-лимфоциты ИЛ-2 (Me, $p = 0,03$) и ИЛ-4 (Me, $p = 0,005$). Концентрации провоспалительных интерлейкинов на 7-10-е сутки послеоперационного периода, по-прежнему, достоверно превышали значения нормы: ИЛ-6 и ИЛ-8 в $3,45$ и $3,42$ раза соответственно. Продолжала

нарастать концентрация противовоспалительного ИЛ-10 (Ме, $p < 0,0001$) и ИЛ-2, уровень которого также превышал норму (Ме, $p = 0,03$). Данные признаки свидетельствовали о продолжающихся явлениях системного воспаления, которые не купировались к седьмым суткам после операции [4, 11, 12, 14].

На фоне применения «Цитофлавина» отмечалось снижение содержания провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) цитокинов. При этом более быстрыми темпами, по сравнению с группой контроля, происходила нормализация уровня провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8. Уровень ИЛ-1 β снизился в меньшей степени и составил 32,45 пг/мл (Ме, $p = 0,04$). На 7-10-е сутки послеоперационного периода уровни провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 составили 33,01 пг/мл (Ме, $p = 0,02$), 97,21 пг/мл (Ме, $p = 0,01$) и 58,38 пг/мл (Ме, $p = 0,027$) соответственно и были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. Концентрация ИЛ-10 составила 57,54 пг/мл (Ме, $p = 0,021$), что в 1,5 раза меньше данного показателя в группе контроля [4, 14].

Метаболическая коррекция Т-клеточного иммунитета и эндогенной интоксикации в комплексном лечении пациентов с РПП. Иммунологическое исследование (иммунограмма) проведено у 27 пациентов основной группы и у 30 пациентов контрольной группы.

В послеоперационном периоде в иммунограмме пациентов с распространенным гнойным перитонитом наблюдались выраженные разнонаправленные изменения, характеризующиеся низкими значениями показателей НСТ-стимулированного теста и фагоцитарного индекса нейтрофильных гранулоцитов с одновременным повышением НСТсп, увеличением количества Т-активных лимфоцитов и снижением уровня Т-общих лимфоцитов, соотношения Тх/Тс. При этом иммунорегуляторный индекс был в 1,63 раза меньше, чем у здоровых доноров, характеризуя неадекватность иммунного ответа и наличие иммунологических дефектов реагирования на антиген. На 7-10-е сутки явления системного воспаления в контрольной группе пациентов не разрешались [5, 13, 14].

В основной группе пациентов применение «Цитофлавина» позволило нормализовать исследуемые показатели на 7-10-е сутки послеоперационного периода. Показатель НСТсп-теста составил 12% (Ме, $p < 0,0001$) и был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. НСТст-тест составил 49% и был в 1,44 раза выше, чем у пациентов контрольной группы (Ме, $p = 0,0001$). Значение ФИ приближалось к норме – 61% (Ме, $p < 0,0001$), статистически значимо отличаясь от контрольной группы (37%, Ме, $p < 0,0001$). Иммунорегуляторный индекс соответствовал значениям здоровых доноров – 1,86 (Ме, $p < 0,0001$) [5].

При анализе *интегральных гематологических индексов эндогенной интоксикации* в контрольной группе пациентов с распространенным гнойным перитонитом на 1-е сутки послеоперационного периода было установлено значительное превышение нормальных значений по всем исследуемым показателям. Несмотря на имеющуюся тенденцию к нормализации, на 7-10-е сутки послеоперационного периода наблюдалось значительное повышение ЛИИкк и ЛИИо (4,26, Ме, $p < 0,0001$ и 4,82, Ме, $p < 0,0001$ соответственно) по сравнению с нормальными значениями. Также сохранялся в 2 раза повышенным уровень реактивного ответа нейтрофилов (22,45, Ме, $p < 0,0001$) и ИСНЛ (5,52, Ме, $p < 0,0001$). Данные признаки свидетельствовали о сохраняющихся явлениях эндотоксикоза и системного воспаления с гиперреактивностью системы нейтрофильных гранулоцитов [5].

На фоне применения «Цитофлавина» на 7-10-е сутки лейкоцитарные индексы интоксикации ЛИИкк и ЛИИо у пациентов основной группы достигли значений, полученных у здоровых доноров. При этом в группе контроля данные показатели были выше в 2,06 и 2,28 раза соответственно. Индекс реактивного ответа нейтрофилов снизился до 13,61 (Ме, $p < 0,0001$). РОН у пациентов, получавших «Цитофлавин», был в 1,65 раза ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствовало о компенсации явлений эндогенной интоксикации. ИСНЛ на 7-10-е сутки послеоперационного периода в основной группе статистически значимо не отличался от нормы.

Применение метаболической иммунокоррекции позволило снизить летальность с 19,81% до 11,54%, частоту возникновения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 16,98% до 9,61%, а также уменьшить средний срок лечения пациентов на $3,5 \pm 0,4$ койко-дня [5].

Клинико-экономический анализ показал, что для снижения летальности у пациентов с распространенным гнойным перитонитом на 1% необходимо было дополнительно затратить 61329 рублей. Применение Цитофлавина позволило сэкономить средства на лечение одного пациента с распространенным гнойным перитонитом в размере 6840760 белорусских рублей [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. При экспериментальном перитоните наблюдается нарушение кооперативного взаимодействия между нейтрофильными лейкоцитами, мононуклеарными клетками и моноцитами, что приводит к накоплению нейтрофильных лейкоцитов в брюшной полости и способствует генерализации воспаления [1].

2. Лекарственное средство «Цитофлавин», содержащее янтарную кислоту, в условиях эксперимента обладает более выраженными иммуностимулирующими свойствами по сравнению с препаратом креатинфосфата «Неотон», что проявляется интенсивной нормализацией миграционной активности нейтрофильных гранулоцитов под действием митоген-активированных иммунокомпетентных клеток венозной крови, Пейеровых бляшек, селезенки и периферических лимфатических узлов [2, 9, 17].

3. MAC387-позитивные макрофаги обнаруживаются в печени, как в норме, так и при экспериментальном гнойном перитоните, при этом для последнего характерно значительное увеличение уровня экспрессии маркера внутрипеченочного воспаления MAC387 в ткани печени. Лекарственное средство «Цитофлавин», содержащее янтарную кислоту, по сравнению с препаратом креатинфосфата «Неотон», более эффективно снижает уровень экспрессии MAC387+ макрофагов в печени и корректирует интенсивность внутрипеченочного воспалительного клеточно-опосредованного ответа [7].

4. У пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде на фоне применяемого в настоящее время комплексного лечения наблюдаются выраженные изменения иммуноглобулин-интерлейкинового статуса, характеризующиеся снижением концентрации иммуноглобулинов основных классов и дисиммуноглобулинемией, повышением концентрации провоспалительных (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов с 1-х суток после операции на фоне снижения содержания регуляторных медиаторов – ИЛ-2 и ИЛ-4. Включение в комплексное лечение метаболической иммунокоррекции с использованием лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, способствует более интенсивному восстановлению иммуноглобулин-интерлейкинового статуса при данной патологии [4, 6, 11, 13, 14, 16].

5. При перитоните наблюдается выраженный эндотоксикоз, который характеризуется ростом уровня всех интегральных индексов эндогенной интоксикации, и существенное функциональное напряжение Т-системы иммунитета на фоне депрессии ее резервных возможностей. Применение лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, позволяет эффективно корректировать миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов под действием митоген-активированных клеток крови (моноклеары, моноциты и лимфоциты), НСТ-стимулированный и спонтанный тест, фагоцитарный индекс, восстанавливать основные показатели Т-клеточного иммунитета (количество Т-активных и Т-общих лимфоцитов, ИРИ) и способствует снижению эндогенной интоксикации, что

проявляется нормализацией интегральных гематологических индексов ЭИ [3, 4, 5, 11, 12, 16].

6. Включение в программу комплексного лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом разработанного метода метаболической иммунокоррекции позволяет уменьшить количество послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений – с 16,98% до 9,61%, снизить летальность с 19,81% до 11,54%, сократить длительность лечения пациентов в стационаре (в том числе в отделении анестезиологии и реанимации) на $3,5 \pm 0,4$ койко-дня, что обеспечивает существенный экономический эффект [5, 8, 10, 15].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В хирургических отделениях, а также отделениях анестезиологии и реанимации, с целью улучшения результатов оказания медицинской помощи, пациентам с распространенным гнойным перитонитом рекомендуется в программу комплексного лечения включать метод метаболической иммунокоррекции с устранением эндогенной интоксикации.

2. Применение данного метода необходимо осуществлять только в составе комплексного лечения распространенного гнойного перитонита, включающего хирургическое вмешательство, антибактериальную, инфузионно-трансфузионную, детоксикационную и другую необходимую терапию.

3. Для снижения выраженности вторичного иммунодефицитного состояния и эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните следует в раннем послеоперационном периоде внутривенно проводить инфузии раствора «Цитофлавин», в количестве 10 мл 2 раза в сутки в разведении в 200 мл раствора 5% глюкозы, с рекомендуемой скоростью введения от 20 до 90 капель в минуту (1 – 4,5 мл/мин.) в течение 5-ти суток (инструкция по применению № 015-0214 от 6.03.2014 г) [18].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Иммунологические аспекты экспериментального распространенного гнойного перитонита / В. К. Гостищев, В. А. Косинец, Е. А. Матусевич, Г. П. Адаменко // *Новости хирургии.* – 2011. – № 5. – С. 3–8.
2. Метаболическая иммунокорректирующая терапия при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. К. Гостищев, В. А. Косинец, Е. А. Матусевич, Г. П. Адаменко // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 2012. – № 2. – С. 42–46.
3. Матусевич, Е. А. Иммуотропный эффект цитофлавина при лечении распространенного гнойного перитонита / Е. А. Матусевич // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2012. – № 5. – С. 72–75.
4. Матусевич, Е. А. Коррекция иммуноглобулин-интерлейкинового статуса у пациентов с распространенным гнойным перитонитом / Е. А. Матусевич // *Новости хирургии.* – 2014. – № 3. – С. 326–331.
5. Матусевич, Е. А. Метаболическая коррекция Т-клеточного иммунитета и эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните / Е. А. Матусевич // *Новости хирургии.* – 2015. – № 1. – С. 77–84.
6. Косинец, В. А. Коррекция иммунной дисфункции при лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом / В. А. Косинец, Е. А. Матусевич // *Мед. журн.* – 2015. – № 2. – С. 17–23.
7. Матусевич, Е. А. Метаболическая коррекция внутрипеченочного воспалительного ответа при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / Е. А. Матусевич, В. А. Косинец // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та.* – 2015. – № 2. – С. 39–46.

Статьи в сборниках научных трудов, материалах конференций

8. Анализ результатов лечения пациентов с распространённым гнойным перитонитом / Е. А. Матусевич, О. В. Липская, Д. В. Крючек, Л. С. Плещенко, Е. Н. Карманова, Н. О. Свяцкая // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы итог. 64-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ВГМУ, 17–18 апр. 2012 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 39–41.*
9. Метаболическая иммунотерапия при лечении распространенного гнойного перитонита / Е. А. Матусевич, О. В. Липская, Д. В. Крючек, Л. С. Плещенко, Е. Н. Карманова, Н. О. Свяцкая // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы итог. 64-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ВГМУ, 17–18 апр. 2012 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 41–43.*

10. Анализ причин и структуры летальности у пациентов с распространённым гнойным перитонитом / Е. А. Матусевич, О. В. Липская, Д. В. Крючек, Л. С. Плещенко, Е. Н. Карманова, Н. О. Свяцкая // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XII науч.-практ. конф., 1–2 нояб. 2012 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 26–28.

11. Матусевич, Е. А. Метаболическая иммунокоррекция при распространенном гнойном перитоните / Е. А. Матусевич // Хирургия. Вост. Европа: материалы конф. «Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии». – 2012. – № 3. – С. 89–90.

12. Матусевич, Е. А. Метаболическая иммунотерапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / Е. А. Матусевич // Санкт-Петербургские научные чтения : материалы V междунар. мед. конгр., Санкт-Петербург, 4–6 дек. 2013 г. / I С.-Петерб. мед. ун-т ; редкол.: Е. И. Баранова [и др.]. – СПб., 2013. – С. 380.

13. Матусевич, Е. А. Метаболическая коррекция иммунного статуса и эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните / Е. А. Матусевич // Фундаментальная наука и клиническая медицина : материалы XVII Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей с междунар. участием, Санкт-Петербург, 19 апр. 2014 г. / С.-Петерб. гос. ун-т, мед. фак-т ; редкол.: П. К. Яблонский [и др.]. – СПб., 2014. – С. 297–298.

14. Матусевич, Е. А. Новые возможности коррекции иммунного ответа в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом / Е. А. Матусевич, В. А. Косинец // Сборник тезисов VIII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, посвященной 95-летию СамГМУ, Самара, 14–17 мая 2014 г. / Самар. гос. мед. ун-т [и др.] ; ред. совет: В. К. Гостищев [и др.]. – Самара, 2014. – С. 393–394.

15. Матусевич Е. А. Оценка экономической эффективности применения цитофлавина в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом / Е. А. Матусевич, В. А. Косинец, О. В. Липская // Минский консилиум – 2014 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 10–11 июня 2014 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: Ю. Е. Демидчик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 159–164.

Тезисы докладов

16. Матусевич, Е. А. Метаболическая иммунокоррекция и купирование эндотоксикоза в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом / Е. А. Матусевич, В. А. Косинец // Актуальные вопросы хирургии на современном этапе : материалы XV съезда хирургов

Респ. Беларусь, Брест, 16–17 окт. 2014 г. / под ред. А. С. Карпицкого ; ред. совет: В. И. Аверин [и др.]. – Брест, 2014. – С. 257.

Патент на изобретение

17. Способ иммунокоррекции при распространенном гнойном перитоните в эксперименте у животного : пат. 18439 Респ. Беларусь : МПК А 61К 31/194 (2006.01), А 61К 31/52 (2006.01), А 61К 31/455 (2006.01), А 61К 31/525 (2006.01) / В. А. Косинец, Г. П. Адаменко, Е. А. Матусевич ; дата публ.: 30.08.2014 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2014. – № 4. – С. 73.

Инструкция по применению

18. Метод метаболической иммунокоррекции с устранением эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2014. – рег. № 015-0214. [электронный ресурс] / Витебский гос. мед. ун-т ; сост.: В. А. Косинец, Е. А. Матусевич, Г. П. Адаменко. – Витебск, 2014. – 3 с. – Режим доступа: <http://med.by>.

РЭЗІЮМЭ

Матусевіч Яўген Анатольевіч

Метабалічная імунакарэкцыя ў комплексным лячэнні пацыентаў з распаўсюджаным гнойным перытанітам (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: распаўсюджаны гнойны перытаніт (РГП), сістэмны запаленчы адказ, эндагенная інтаксікацыя, лятальнасць, метабалічная імунакарэкцыя, цытафлавін.

Мэта даследавання: эксперыментальна і клінічна абгрунтаваць прымяненне метабалічнай імунакарэкцыі для паляпшэння вынікіаў комплекснага лячэння пацыентаў з распаўсюджаным гнойным перытанітам.

Метады даследавання: клінічныя, імуналагічныя, гісталагічны, иммунагістахімічны, клініка-эканамічны, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню ў дынаміцы пасляоперацыйнага перыяду пры эксперыментальным распаўсюджаным гнойным перытаніце вызначаны асаблівасці функцыянальнага стану і ўзаемадзеяння імунакампецентных клетак на розных узроўнях сістэмы імунітэту, атрыманы новыя дадзеныя аб развіцці запаленчага адказу ў печані. Упершыню вызначан ўплыў лекавых сродкаў метабалічнага дзеяння на стан і функцыю імунакампецентных клетак і праведзена параўнальная ацэнка іх эфектыўнасці па нармалізацыі індэкса міграцыі нейтрафільных лейкоцытаў і ўзроўню экспрэсіі маркера ўнутрыпечоначнага запалення MAC387. Распрацаваны, эксперыментальна-клінічна і патагенетычна абгрунтаваны новы высокаэфектыўны метады метабалічнай імунакарэкцыі з ліквідацыяй эндагеннай інтаксікацыі пры распаўсюджаным гнойным перытаніце. Устаноўлена, што прымяненне метаду ў складзе комплекснага лячэння пацыентаў з РГП дазваляе знізіць смяротнасць з 19,81% да 11,54%, частату ўзнікнення пасляоперацыйных гнойна-запаленчых ускладненняў з 16,98% да 9,61%, а таксама скараціць сярэдні тэрмін лячэння пацыентаў у стацыянары на $3,5 \pm 0,4$ ложка-дня.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваны метады можа ўжывацца ў працы хірургічных аддзяленняў і аддзяленняў інтэнсіўнай тэрапіі лячэбных устаноў розных узроўняў аказання медыцынскай дапамогі.

Вобласць ужывання: практычная хірургія, навукова-адукацыйная медыцына.

РЕЗЮМЕ

Матусевич Евгений Анатольевич

Метаболическая иммунокоррекция в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом (экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит (РГП), системный воспалительный ответ, эндогенная интоксикация, летальность, метаболическая иммунокоррекция, цитофлавин.

Цель работы: экспериментально и клинически обосновать применение метаболической иммунокоррекции для улучшения результатов комплексного лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Методы исследования: клинические, иммунологические, гистологический, иммуногистохимический, клинико-экономический, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые в динамике послеоперационного периода при экспериментальном распространенном гнойном перитоните определены особенности функционального состояния и взаимодействия иммунокомпетентных клеток на различных уровнях системы иммунитета, получены новые данные о развитии воспалительного ответа в печени. Впервые определено влияние лекарственных средств метаболического действия на состояние и функцию иммунокомпетентных клеток и проведена сравнительная оценка их эффективности по нормализации индекса миграции нейтрофильных лейкоцитов и уровня экспрессии маркера внутрипеченочного воспаления MAC387. Разработан, экспериментально-клинически и патогенетически обоснован новый высокоэффективный метод метаболической иммунокоррекции с устранением эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните. Установлено, что применение метода в составе комплексного лечения пациентов с РГП позволяет снизить летальность с 19,81% до 11,54%, частоту возникновения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 16,98% до 9,61%, а также уменьшить средний срок лечения пациентов в стационаре на $3,5 \pm 0,4$ койко-дня.

Рекомендации по использованию: разработанный метод может применяться в работе хирургических отделений и отделений интенсивной терапии лечебных учреждений различных уровней оказания медицинской помощи.

Область применения: практическая хирургия, научно-образовательная медицина.

SUMMARY

Matusevich Evgeniy Anatolievich

Metabolic immunotherapy in treatment of patients with widespread purulent peritonitis (experimentally-clinical research)

Key words: widespread purulent peritonitis, metabolic immunotherapy, systemic inflammatory response, endogenous intoxication, mortality, cytoflavin.

Aim of research: to justify experimentally and clinically the use of metabolic immune to improve the results of complex treatment of patients with advanced purulent peritonitis.

Methods of research: clinical, immunological, histological, immunohistochemical, laboratory, clinical and economic, statistical.

Results and novelty: for the first time in the dynamics of post-operative period in the experimental widespread purulent peritonitis identified particular functional state and interaction of immune cells in different levels of immunity, provided new data on the development of the inflammatory response in the liver. For the first time determined the effect metabolic action of drugs on the state and function of immune cells and the comparative assessment of their effectiveness for the normalization of the index migration of neutrophils and the expression level of marker of intrahepatic inflammation MAC387. Designed, experimentally, clinically and pathogenetically justified the new highly effective method of metabolic immune to the elimination of endogenous intoxication at the widespread purulent peritonitis. It was found that the use of the method in the complex treatment of patients with widespread purulent peritonitis reduces mortality from 19.81% to 11.54%, the incidence of postoperative inflammatory complications from 16.98% to 9.61%, and reduces the average duration of treatment patients in hospital by $3,5 \pm 0,4$ bed-days.

Recommendations for use: the method developed can be used in surgical wards and intensive care units of medical institutions of different levels of care.

Application area: practical surgery, science and education medicine.

Подписано в печать 29.10.2015 г. Формат 64×84 1/16

Бумага типографская №2. Гарнитура Times New Roman/Усл. печ. л.1,4

Тираж 60 экз. Заказ № 1044

Издательство УО «Витебский государственный медицинский университет»

Лицензия ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.

Отпечатано на ризографе УО «Витебский государственный медицинский
университет»

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27