

Е.А. МАТУСЕВИЧ

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

УЗ «Браславская центральная районная больница»,
УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Цель. Оценить изменения показателей иммунограммы, интегральных гематологических индексов эндогенной интоксикации, летальность и количество послеоперационных осложнений у пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде и возможности их коррекции с помощью лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту – Цитофлавин.

Материал и методы. Проведен анализ лечения 158 пациентов с распространенным гнойным перитонитом, которые были разделены на 2 группы: контрольная (106 пациентов, получавших традиционную комплексную терапию) и основная (52 пациента, дополнительно получавших препарат Цитофлавин). Изучено влияние Цитофлавина на основные показатели Т-клеточного иммунитета, динамику интегральных гематологических индексов эндогенной интоксикации, летальность и количество послеоперационных осложнений при данной патологии.

Результаты. В послеоперационном периоде у пациентов с распространенным гнойным перитонитом наблюдались значительные сдвиги показателей иммунограммы, которые характеризовались увеличением количества активных Т-лимфоцитов, снижением уровня Т-общих лимфоцитов, Т-лимфоцитов-хелперов, иммунорегуляторного индекса, а также показателя НСТ-стимулированного теста с одновременным увеличением НСТ-спонтанного, низким уровнем фагоцитарного индекса. Отмечалось повышение значений основных гематологических индексов эндогенной интоксикации и увеличение абсолютного количества лейкоцитов. При традиционном лечении на 7-10-е сутки данные изменения сохранялись. В группе пациентов, где применялось лекарственное средство Цитофлавин, исследуемые показатели приближались к нормальным либо статистически значимо не отличались от них. Летальность в основной группе, по сравнению с контрольной, была снижена с 19,81% до 11,54%, а количество послеоперационных осложнений – с 16,98% до 13,46% (в 1,72 и 1,26 раза соответственно).

Заключение. Включение в комплексное лечение пациентов с распространенным перитонитом лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту (Цитофлавин), способствует нормализации показателей клеточного иммунитета, снижению уровня лейкоцитоза и уменьшению выраженности эндотоксикоза в раннем послеоперационном периоде, снижению летальности и частоты послеоперационных осложнений, что указывает на возможность его применения в качестве метаболического иммунокорректора.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, Т-клеточный иммунитет, эндогенная интоксикация, лечение, метаболическая коррекция, Цитофлавин

Objectives. To assess changes of the immunogram indicators, integral hematologic indices of endogenous intoxication, mortality rate, the number of postoperative complications in patients with generalized purulent peritonitis and possibilities of their correction by Cytoflavin, a drug which contains succinic acid.

Methods. The treatment analysis of 158 patients with generalized purulent peritonitis has been carried out; the patients were classified into 2 groups: the control group (106 patients treated with traditional and complex therapy) and the main group (52 patients receiving additionally Cytoflavin). The effect of Cytoflavin on the main parameters of T cell-mediated immunity, dynamics of integral hematologic indices of endogenous intoxication, mortality rate and the number of postoperative complications in case of the given pathology has been studied.

Results. In the postoperative period in patients with generalized purulent peritonitis the significant changes in immunogram parameters characterized by the increase of the number of active T-lymphocytes, the reduction of general T- lymphocytes, T-helper lymphocytes, the immunoregulatory index, indices of stimulated NBT test of leukocytes with simultaneous increase of NBT-spontaneous test and the reduced phagocytic index test have been registered. The elevated main hematologic indices of the endogenous intoxication and the increase in the number of absolute leukocytes count have been noticed. On the 7-10th days the changes were persisted in the case of the traditional treatment. In the group of patients where Cytoflavin was applied, the studied indices were considered to be similar to normal or were not statistically differed from those. The mortality was reduced from 19,81% up to 11,54%, and the number of postoperative complications – from 16,98% up to 13,46% (in 1,72 and 1,26, respectively) in the main group compared with the control one.

Conclusion. The inclusion of Cytoflavin, a drug which contains succinic acid, in the complex treatment of patients with generalized purulent peritonitis contributes to the normalization of cellular immune parameters, as well as the reduction of the leukocytosis and endotoxicosis severity within the early postoperative period, the decrease of the mortality rate and quantity of postoperative complications indicates for the possibility of Cytoflavin application as a metabolic immunocorrector.

Keywords: generalized purulent peritonitis, T cell-mediated immunity, endogenous intoxication, treatment, metabolic correction, Cytoflavin

Novosti Khirurgii. 2015 Jan-Feb; Vol 23 (1): 77-84

Metabolic Correction of T Cell-Mediated Immunity and Endogenous Intoxication in Generalized Purulent Peritonitis

E.A. Matusevich

Введение

Несмотря на успехи абдоминальной хирургии и интенсивной терапии летальность при генерализованном перитоните достигает 12-80% [1, 2]. В настоящее время основным принципом лечения распространенного гнойного перитонита является комплексный подход. Основные усилия хирургов и реаниматологов при этом направлены на радикальное устранение источника перитонита, санацию брюшной полости и борьбу с микробным агентом путем назначения антибиотиков широкого спектра действия, а затем — проведение этиотропного лечения [2, 3, 4]. Параллельно проводится респираторная, инотропная, инфузионная, нутриентная поддержка, эфферентная детоксикация, коррекция энтеральной недостаточности, электролитных и реологических нарушений [5].

Непосредственной причиной летальных исходов при перитоните является прогрессирующая полиорганная недостаточность, важнейший компонент которой — дисфункция системы иммунитета [1, 6]. Прогрессирующий микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром служит причиной недостаточного образования аденозинтрифосфата в иммунокомпетентных клетках. Это приводит к нарушению работы внутриклеточных ферментных систем, гипозергозу иммуноцитов с последующим нарушением их функции. В первую очередь это касается процессов продукции цитокинов и антигенпрезентации лимфоцитами [7, 8]. Утрата функциональных возможностей клетками иммунореактивности неизбежно ведет к структурной дефектности системы иммунитета [1, 7]. Прогрессирование иммунной дисфункции сопровождается ростом эндотоксикоза, развитием тяжелого сепсиса, полиорганной недостаточности [9]. Поэтому коррекция нарушений иммунного статуса при перитоните является важным компонентом комплексного лечения [2, 6, 8].

Клеточная дезинтеграция на уровне метаболических процессов вызвана, прежде всего, выраженным катаболизмом и недостатком субстратов окислительного фосфорилирования, важнейший из которых — янтарная кислота [7]. Являясь продуктом пятой и субстратом шестой реакции цикла трикарбоновых кислот,

сукцинат позволяет сохранять энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии клеток и ферментной недостаточности, что характерно для распространенного гнойного перитонита [6, 10]. Экзогенное поступление сукцината в условиях его дефицита при распространенном перитоните способствует поддержанию пула динуклеотидов и быстрому ресинтезу АТФ, обеспечивая функциональную активность клеток системы иммунитета [6, 7]. Несмотря на это, возможности воздействия сукцинатсодержащих лекарственных средств на иммунный статус пациентов при перитоните исследованы недостаточно.

Цель. Оценить изменения основных показателей иммунограммы, интегральных гематологических индексов эндогенной интоксикации, летальность и количество послеоперационных осложнений у пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде и возможности их коррекции с помощью лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту — Цитофлавин.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование и лечение 158 пациентов с распространенным гнойным перитонитом, проходивших лечение на базе УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2011-2014 гг. Пациенты были разделены на 2 группы: контрольная (106 человек) и основная (52 человека).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрастному составу, полу, нозологическим формам заболевания (таблица 1).

Обязательными компонентами комплексного лечения пациентов обеих групп являлось оперативное вмешательство с радикальным устранением источника перитонита, обеспечение адекватной интраоперационной санации

Таблица 1
Распределение пациентов по полу и возрастная характеристика

Пол и возраст	Контрольная группа (n=106), абс, %	Основная группа (n=52), абс, %
Мужской	63 (59,43%)	32 (61,54%)
Женский	43 (40,57%)	20 (38,46%)
Возраст (M±s)	57±2,33	58±3,12

брюшной полости и ее дренирование, деэскалационная антимикробная терапия, адекватная респираторная, инотропная, инфузионная, нутриентная поддержки, назогастроинтестинальная интубация.

В комплексное лечение пациентов основной группы в течение первых 5-и суток послеоперационного периода дополнительно включалось метаболическое лекарственное средство, содержащее янтарную кислоту – Цитофлавин, в дозировке 10 мл в 200 мл 5% раствора глюкозы два раза в сутки внутривенно капельно. Данное лекарственное средство разработано научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» (Российская Федерация, г. Санкт-Петербург) и представляет собой полиионный раствор, в состав которого входит янтарная кислота (1000 мг), никотинамид (100 мг), инозин (200 мг), рибофлавина мононуклеотид (20 мг). Препарат зарегистрирован и разрешен к применению в Республике Беларусь (регистрационное удостоверение №7854/06/11, дата регистрации 6.12.2011 г., срок действия до 6.12.2016 г.). Инфузия начиналась непосредственно после окончания оперативного вмешательства в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Пациентам контрольной группы вводился сопоставимый объем 5% раствора глюкозы. За норму были приняты показатели практически здоровых добровольцев-доноров (n=15).

Иммунологическое и лабораторное (общий анализ крови) обследование пациентов проводили на 1-е, 3-5-е и 7-10-е сутки послеоперационного периода. В крови определяли содержание Т-лимфоцитов (общие и активные (Т₀ и Т_а соответственно), субпопуляций (Т-лимфоциты хелперы (Т_х) и Т-лимфоциты-супрессоры (Т_с), а также их соотношение (иммунорегуляторный индекс (ИРИ – Т_х/Т_с)). Для определения базальной и стимулированной метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов проводили реакцию восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест спонтанный и НСТ-тест стимулированный (НСТсп и НСТст соответственно), для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов определяли фагоцитарный индекс по поглощению зимозана (ФИ) [11]. Также у всех пациентов определялось абсолютное количество лейкоцитов с расчетом лейкоцитарной формулы и интегральных гематологических индексов эндогенной интоксикации (ГИЭИ) [12, 13].

Для оценки в динамике степени эндотоксикоза были выбраны интегральные гематологические индексы эндогенной интоксикации, наиболее употребляемые в общеклинической

практике [12, 13, 14]. На 1-е, 3-5-е, 7-10-е сутки послеоперационного периода осуществлялся забор крови и рассчитывались лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу (ЛИИкк), модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации по Островскому (ЛИИо), реактивный ответ нейтрофилов по Хабирову (РОН), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ).

Статистическая обработка данных проведена в соответствии с требованиями, предъявляемым к исследованиям в области медицины с использованием лицензионных электронных пакетов анализа “MedCalc 10.2.0.0” и “Microsoft Excel”. Применены методы непараметрической статистики (расчет медианы (Me), доверительного интервала для медианы с вероятностью 95%, размаха минимальных и максимальных значений (размах min-max), межквартильного интервала (25-75 процентиль), критериев Wilcoxon, Mann-Whitney (уровень достоверности p<0,05) статистики.

Результаты

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что в послеоперационном периоде в иммунограмме пациентов с распространенным гнойным перитонитом наблюдались выраженные разнонаправленные изменения.

На 1-е сутки послеоперационного периода у пациентов контрольной группы выявлено повышение уровня Т_а-лимфоцитов до 39% (Me, p1<0,0001), снижение уровня Т₀-лимфоцитов до 50,5% (Me, p<0,0001) увеличение количества Т_х и иммунорегуляторного индекса до 52% (Me, p1=0,0027) и 2,21 (Me, p1=0,0268) соответственно. Также зафиксировано увеличение показателя спонтанного НСТ-теста в 2,44 раза по сравнению с нормой и снижение показателя стимулированного НСТ-теста с 62% (Me, здоровые доноры) до 47,5% (Me, p1<0,0001), что свидетельствовало о наличии острого воспаления. В первые сутки послеоперационного периода отмечалось снижение фагоцитарного индекса с 74% (Me, здоровые доноры) до 58% (Me, p1<0,0001), уровень Т-лимфоцитов-супрессоров соответствовал нормальным значениям.

На 3-5-е сутки послеоперационного периода у пациентов контрольной группы, по сравнению с нормой, продолжался рост количества Т_а-лимфоцитов до 46% (Me, p1<0,0001), снижение Т₀-лимфоцитов (44%, Me, p1<0,0001), увеличение показателя НСТсп до 24% (Me, p1<0,0001) с одновременным снижением НСТст до 33% (Me, p1<0,0001), что свидетель-

Таблица 2

Динамика основных показателей клеточного иммунитета у пациентов с распространенным гнойным перитонитом

Группа	Показатель	Т-лфц. активные, %	Т-лфц. общие, %	Т-лфц.-хелперы, %	Т-лфц.-супрессоры, %	ИРИ, усл. ед.	НСТ-спонтанный, %	НСТ-стимулир., %	ФИ, %
Норма (n=15)	Медиана, %	31,00	62,00	45,00	23,00	1,96	8,00	62,00	74,00
	25-75 перцентиль, %	27,50-32,75	60,25-66,25	39,00-46,00	20,00-24,00	1,71-2,29	6,25-9,00	59,00-64,75	69,25-76,75
1-е сутки	Медиана, %	39,00 p1<0,0001	50,50 p1<0,0001	52,00 p1=0,0027	23,00	2,21 p1=0,027	19,5 p1<0,0001	47,50 p1<0,0001	58,00 p1<0,0001
	25-75 перцентиль, %	33,75-45,25	48,00-53,00	44,00-57,00	19,00-26,00	1,96-2,65	15,00-24,00	44,00-53,00	54,00-63,00
3-5-е сутки	Медиана, %	46,00 p1<0,0001 p2=0,0001	44,00 p1<0,0001 p2<0,0001	38,50 p1=0,049 p2<0,0001	23,50	1,65 p1=0,026 p2<0,0001	24,00 p1<0,0001 p2<0,0001	33,00 p1<0,0001 p2<0,0001	43,00 p1<0,0001 p2<0,0001
	25-75 перцентиль, %	39,00-49,00	41,00-46,00	33,00-43,00	21,00-25,00	1,50-1,90	20,00-29,00	30,00-39,00	40,00-49,00
7-10-е сутки	Медиана, %	38,00 p1<0,0001 p2<0,0001	48,00 p1<0,0001 p2<0,0001	34,00 p1=0,0006 p2<0,0001	29,00	1,20 p1<0,0001 p2<0,0001	22,00 p1<0,0001	34,00 p1<0,0001	37,00 p1<0,0001 p2<0,0001
	25-75 перцентиль, %	32,75-40,00	45,75-51,00	30,00-37,00	26,00-34,00	1,00-1,33	20,00-27,00	29,00-41,00	33,00-40,00
1-е сутки	Медиана, %	36,00 p1<0,0001	47,00 p1<0,0001	51,00 p1=0,0001	21,00	2,32 p1=0,0048	23,00 p1=0,0001 p3=0,034	43,00 p1<0,0001 p3=0,0064	64,00 p1<0,0001 p3=0,046
	25-75 перцентиль, %	34,00-39,75	45,25-55,00	47,00-54,75	19,00-24,75	2,02-2,65	19,00-26,00	41,00-48,75	57,50-66,75
Основная (n=27)	Медиана, %	34,00 p1=0,0007 p3<0,0001	54,00 p1=0,0001 p2=0,0004 p3<0,0001	47,00 p1=0,009 p2=0,0006 p3<0,0001	25,00	1,93 p3=0,0048	18,00 p1<0,0001 p2=0,008 p3=0,003	42,00 p1=0,0001 p2=0,014 p3<0,0001	65,00 p1<0,0001 p3<0,0001
	25-75 перцентиль, %	32,00-39,00	51,25-57,75	45,00-51,00	21,50-27,00	1,82-2,22	16,00-24,00	39,00-45,00	59,00-67,00
7-10-е сутки	Медиана, %	29,00 p2<0,0001 p3<0,0001	60,00 p2=0,0001 p3<0,0001	50,00 p1=0,0003 p2=0,015 p3=0,0003	27,00	1,86 p3<0,0001	12,00 p1=0,0003 p2=0,0001 p3<0,0001	49,00 p1=0,0001 p2=0,0001 p3=0,0001	61,00 p1<0,0001 p3<0,0001
	25-75 перцентиль, %	25,00-32,00	59,00-62,75	47,00-53,50	25,00-29,00	58,25-65,75	10,00-15,00	45,25-53,50	58,25-65,75

Статистически значимо: p1-по сравнению с нормой; p2-по сравнению с предыдущими сутками данной группы; p3-по сравнению с аналогичными сутками контрольной группы.

ствовало о продолжающемся воспалительном процессе и низком общем резерве системы нейтрофильных гранулоцитов к способности завершено фагоцитоза. Отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов хелперов по сравнению с предыдущими сутками до 38,5% (Me, $p_2 < 0,0001$), иммунорегуляторный индекс к 3-5-ым суткам уменьшился до 1,65% (Me, $p_1 < 0,0001$, $p_2 = 0,026$), главным образом, за счет снижения количества Т-лимфоцитов-хелперов. При анализе содержания Т-супрессоров статистически значимых изменений по сравнению с донорами и предыдущими сутками послеоперационного периода не наблюдалось.

Как видно из таблицы 2, на 7-10-е сутки послеоперационного периода на фоне проводимого комплексного лечения у пациентов контрольной группы наметилась тенденция к нормализации уровня Та и То-лимфоцитов – 38% (Me, $p_1 < 0,0001$) и 48% (Me, $p_1 < 0,0001$) соответственно, однако их уровни статистически значимо отличались от нормальных значений, что свидетельствовало о сохраняющихся патологических сдвигах в системе Т-клеточного иммунитета. Также отмечалось продолжающееся снижение уровней Тх и ИРИ – 34% (Me, $p_1 < 0,0001$) и 1,2 (Me, $p_1 < 0,0001$) соответственно. 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 нарушение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов указывал сохраняющийся низким показатель НСТ-стимулированного теста на 7-10-е сутки послеоперационного периода (34%, Me, $p_1 < 0,0001$), при этом показатель НСТ-спонтанного теста продолжал оставаться выше нормального значения в 2,75 раза (22%, Me, $p_1 < 0,0001$), что свидетельствовало о сохранении базальной активации нейтрофильных гранулоцитов, истощении их функционального резерва и возможности генерализации инфекции. Таким образом, явления системного воспаления в контрольной группе пациентов на 7-10-е сутки не разрешались.

В основной группе пациентов, получавших в составе комплексного лечения содержащий янтарную кислоту Цитофлавин, на 1-е сутки послеоперационного периода отмечались аналогичные изменения иммунного статуса, однако они были менее выражены, по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось повышение уровня Та-лимфоцитов до 36% (Me, $p_1 < 0,0001$) и снижение То-лимфоцитов по сравнению с нормальными значениями до 47% (Me, $p_1 < 0,0001$), характерное для остро-

го воспалительного процесса. Так же, как и в контрольной группе, было отмечено повышение Т-лимфоцитов-хелперов и незначительное увеличение ИРИ до 51% (Me, $p_1 = 0,0001$) и 2,32 (Me, $p_1 = 0,048$) соответственно. Определялось увеличение НСТст и снижение НСТсп-теста до 23% (Me, $p_1 = 0,0001$) и 43% (Me, $p_1 < 0,0001$) соответственно. Фагоцитарный индекс нейтрофилов в первые сутки после операции несколько снизился и составил 64% (Me, $p_1 < 0,0001$). При этом его снижение было не так выражено, как в группе контроля (58%, Me, $p_1 < 0,0001$). Значимого изменения уровня Т-лимфоцитов-супрессоров на 1-е сутки послеоперационного периода в контрольной группе не наблюдалось.

На 3-5-е сутки послеоперационного периода в основной группе отмечалась тенденция к нормализации исследуемых показателей. Наблюдалась признаки нормализации показателей Т-клеточного иммунитета – стабилизация количества Та-лимфоцитов на уровне 34% (Me, $p_1 = 0,0007$, $p_3 < 0,0001$), более медленное, по сравнению с контрольной группой, снижение количества То-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов до 54% (Me, $p_1 = 0,0001$, $p_3 < 0,0001$) и 47% (Me, $p_3 < 0,0001$) соответственно, стабилизация ИРИ на уровне 1,93 (Me, $p_3 = 0,0048$). При этом необходимо отметить, что иммунорегуляторный индекс у пациентов основной группы уже на 3-5-е сутки статистически значимо не отличался от нормы. Так же интенсивнее снижалось значение НСТсп-теста по сравнению с контрольной группой до 18% (Me, $p_3 = 0,003$), что свидетельствовало о более быстром снижении базальной активации нейтрофильных гранулоцитов. Показатель НСТст-теста был статистически значимо выше в основной группе, составляя на 3-5-е сутки 42% (Me, $p_3 < 0,0001$), что указывало на сохранение функционального резерва нейтрофильных фагоцитов. Фагоцитарный индекс составил 65% ($p_3 < 0,0001$) и в 1,51 раза превышал значение в контрольной группе. Количество Т-лимфоцитов супрессоров на 3-5-е сутки по-прежнему статистически значимо не отличалось от группы контроля.

На 7-10-е сутки послеоперационного периода исследуемые показатели в основной группе приближались к нормальным, либо не отличались от них. При этом наблюдалось последовательное снижение Та-лимфоцитов до 29% (Me, $p_3 < 0,0001$) и повышение уровня То-лимфоцитов до нормальных значений. Количество Тх составило 50% (Me, $p_3 = 0,0003$), иммунорегуляторный индекс при этом соответствовал значениям здоровых доноров – 1,86

(Ме, $p3 < 0,0001$). Динамика данных показателей свидетельствовала о купировании системного воспалительного процесса. Показатель НСТсп-теста несколько превышал нормальное значение и составил 12% (Ме, $p3 < 0,0001$), однако был статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p1 < 0,0001$). Уровень НСТст-теста также не достиг показателей здоровых доноров, но был в 1,44 раза выше, чем у пациентов контрольной группы и составил 49% (Ме, $p3 = 0,0001$). Значение ФИ приближалось к норме – 61% (Ме, $p3 < 0,0001$), статистически значимо отличаясь от контрольной группы (37%, Ме, $p1 < 0,0001$). Таким образом, в основной группе наблюдалось более быстрое по сравнению с пациентами контрольной группы восстановление функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов с сохранением способности адекватного ответа на антигенную стимуляцию.

При анализе интегральных гематологических индексов эндогенной интоксикации в контрольной группе пациентов с распространенным гнойным перитонитом на 1-е сутки

послеоперационного периода было установлено значительное повышение всех исследуемых показателей (таблица 3).

Так, ЛИИкк и ЛИИю увеличились с 1,65 до 5,61 (Ме, $p1 < 0,0001$) и с 1,46 до 5,98 (Ме, $p1 < 0,0001$) соответственно. РОН и ИСНЛ увеличились в 2,17 и 2,4 раза соответственно. Уровень лейкоцитов вырос с $6,9 \times 10^9/\text{л}$ (здоровые доноры) до $13,6 \times 10^9/\text{л}$ (Ме, $p1 < 0,0001$). Данные изменения характерны для острого воспаления с преобладанием неспецифического иммунного ответа и активацией нейтрофильных гранулоцитов.

Как видно из таблицы 3, на 3-5-е сутки после операции у пациентов контрольной группы отмечалось незначительное снижение ЛИИкк, ЛИИю и реактивного ответа нейтрофилов. ИСНЛ, напротив, несколько повысился и составил 6,9 (Ме, $p1 < 0,0001$), сохранялся лейкоцитоз на уровне $13,2 \times 10^9/\text{л}$ (Ме, $p1 < 0,0001$).

Несмотря на имеющуюся тенденцию к нормализации, на 7-10-е сутки послеоперационного периода наблюдалось значительное по-

Таблица 3

Динамика интегральных гематологических индексов эндогенной интоксикации у пациентов с распространенным гнойным перитонитом

Группа	Показатель	ЛИИ _{кк} , усл.ед	ЛИИю, усл.ед	РОН, усл.ед	ИСНЛ, усл.ед	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	
Контрольная (n=106)	Норма (n=15)	Медиана, %	1,65	1,46	11,23	2,54	6,90
		25-75 перцентиль, %	1,36-1,82	1,41-1,54	10,12-11,99	2,34-2,88	5,95-7,63
	1-е сутки	Медиана, %	5,61	5,98	28,4	6,10	13,6
			$p1 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$
		25-75 перцентиль, %	3,72-8,13	3,76-9,00	23,14-34,57	4,44-7,99	8,98-16,50
	3-5-е сутки	Медиана, %	4,79	5,28	26,84	6,90	13,2
			$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 = 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$
		25-75 перцентиль, %	3,92-6,34	3,62-7,88	20,9-32,42	5,06-9,13	11,00-15,30
	7-10-е сутки	Медиана, %	4,26	4,82	22,45	5,52	11,20
			$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 = 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$
		25-75 перцентиль, %	3,27-5,60	3,92-6,34	17,4-28,4	3,92-7,21	10,00-12,95
	Основная (n=52)	1-е сутки	Медиана, %	4,27	5,25	26,28	4,67
			$p1 < 0,0001$ $p3 = 0,012$	$p1 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$
		25-75 перцентиль, %	3,62-5,18	3,77-7,92	18,96-35,64	2,97-8,81	10,85-15,85
3-5-е сутки		Медиана, %	3,46	3,63	20,03	3,64	11,30
			$p1 < 0,0001$ $p2 = 0,0013$ $p3 = 0,0027$	$p1 < 0,0001$ $p2 = 0,0001$ $p3 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 = 0,0004$ $p3 < 0,0001$	$p1 = 0,019$ $p2 = 0,0001$ $p3 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$ $p3 = 0,0009$
		25-75 перцентиль, %	2,77-5,06	2,57-4,68	15,56-27,22	2,28-5,38	10,05-13,15
7-10-е сутки		Медиана, %	2,06	2,11	13,61	2,67	8,40
			$p2 < 0,0001$ $p3 < 0,0001$	$p1 = 0,048$ $p2 < 0,0001$ $p3 < 0,0001$	$p1 = 0,0005$ $p2 < 0,0001$ $p3 < 0,0001$	$p2 < 0,0001$ $p3 < 0,0001$	$p1 < 0,0001$ $p2 < 0,0001$ $p3 < 0,0001$
		25-75 перцентиль, %	1,24-2,67	1,63-3,11	11,26-16,88	2,12-3,15	7,80-9,15

Статистически значимо: p1-по сравнению с нормой; p2-по сравнению с предыдущими сутками данной группы; p3-по сравнению с аналогичными сутками контрольной группы.

вышение 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, $p < 0,0001$). Абсолютное количество лейкоцитов снизилось до $11,2 \times 10^9/\text{л}$ (Ме, $p < 0,0001$), однако, тем не менее, в 1,62 раза превысило нормальные значения. Данные признаки свидетельствовали о сохраняющихся явлениях эндотоксикоза и системного воспаления с гиперреактивностью системы нейтрофильных гранулоцитов.

На 1-е сутки послеоперационного периода (таблица 3) в основной группе пациентов показатель ЛИИкк был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы контроля, однако, в 2,59 раза превысил нормальное значение – 4,27 (Ме, $p = 0,0118$). Показатели ЛИИо, РОН и ИСНЛ также существенно превысили значения, полученные в норме, и статистически значимо не отличались от соответствующих суток контрольной группы. Уровень лейкоцитов составил $14,2 \times 10^9/\text{л}$ (Ме, $p < 0,0001$).

На фоне применения «Цитофлавина» в динамике наблюдалась тенденция нормализации основных ГИЭИ. Так, на 3-5-е сутки лечения у пациентов основной группы ЛИИкк, ЛИИо, ИСНЛ снизились по сравнению с группой контроля и составили 3,46 (Ме, $p = 0,0027$), 3,63 (Ме, $p < 0,0001$) и 20,03 (Ме, $p < 0,0001$) соответственно. ИСНЛ также был статистически значимо ниже, чем в группе контроля и составил 3,64 ($p < 0,0001$). Наблюдалось снижение лейкоцитоза до уровня $11,3 \times 10^9/\text{л}$ (Ме, $p = 0,0009$). Таким образом, уже на 3-5-е сутки послеоперационного периода в основной группе более быстрыми темпами происходило купирование явлений эндогенной интоксикации и гиперреактивности нейтрофильных гранулоцитов.

При сравнительном анализе исследуемых показателей на 7-10-е сутки установлено, что лейкоцитарные индексы интоксикации ЛИИкк и ЛИИо у пациентов основной группы достигли значений, полученных у здоровых доноров и составили 2,06 (Ме, $p < 0,0001$) и 2,11 (Ме, $p < 0,0001$) соответственно. 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, $p < 0,0001$), однако, не достиг показателя здоровых доноров. Тем не менее, 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 сут-

ки послеоперационного периода в основной группе составил 2,67 (Ме, $p < 0,0001$) (в 2,06 раза ниже по сравнению с группой контроля) и статистически значимо не отличался от нормы. Показатель абсолютного числа лейкоцитов составил $8,4 \times 10^9/\text{л}$ (Ме, $p < 0,0001$), однако не достиг значений, полученных у здоровых доноров – $6,9 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, в основной группе исследуемые показатели более быстрыми темпами приближались к нормальным, однако индекс РОН и абсолютное число лейкоцитов не достигли значений здоровых доноров к 7-10-ым суткам послеоперационного периода. При этом уровень ЛИИкк, ЛИИо и ИСНЛ практически не отличался от нормы.

Также были проанализированы показатели послеоперационной летальности и количество послеоперационных осложнений у пациентов обеих групп. Данные анализа представлены в таблице 4

Включение лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, в программу комплексного лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом позволило снизить летальность с 19,81% до 11,54%, а количество послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений – с 16,98% до 13,46% (в 1,72 и 1,26 раза соответственно).

Обсуждение

Результаты проведенных исследований указывают на развитие выраженных сдвигов в системе клеточного иммунитета у пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Данные изменения характеризуются увеличением количества Т-активных лимфоцитов и снижением уровня Т-общих лимфоцитов, соотношения Тх/Тс, низкими значениями показателей НСТ-стимулированного теста и фагоцитарного индекса нейтрофильных гранулоцитов с одновременным повышением НСТсп. Это свидетельствует о существенном функциональном напряжении Т-системы иммунитета на фоне снижения ее резервных возможностей. При перитоните наблюдается выраженный эн-

Таблица 4
Летальность и послеоперационные осложнения у пациентов с распространенным гнойным перитонитом

Показатель	Контрольная группа, n=106	Основная группа, n=52
Летальность, абс. (%)	21 (19,81%)	6 (11,54%)
Послеоперационные осложнения, абс. (%)	18 (16,98%)	5 (13,46%)

дотоксикоз, который характеризуется ростом уровня всех интегральных индексов эндогенной интоксикации и абсолютного количества лейкоцитов. При проведении традиционной комплексной интенсивной терапии вышеописанные иммунодефекты сохранялись на 7-10-е сутки послеоперационного периода, что указывало на недостаточность мероприятий, направленных на снижение явлений местного и системного воспаления. При этом в основной группе пациентов, у которых с целью метаболической иммунокоррекции было назначено лекарственное средство Цитофлавин, исследуемые показатели приближались к нормальным либо не отличались от них. В результате уровень летальности и количество послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений сократились в 1,72 и 1,26 раза соответственно.

Заключение

У пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде наблюдаются выраженные сдвиги в иммунном статусе, а также явления эндогенной интоксикации, сопровождающиеся снижением функционального резерва системы иммунитета. Предложенная схема метаболической иммунотерапии позволяет нормализовать показатели клеточного иммунитета, уменьшить явления эндотоксикоза, летальность и количество послеоперационных осложнений, что свидетельствует о целесообразности включения сукцинатсодержащего лекарственного средства Цитофлавин в комплексное лечение пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study) / M. Sartelli [et al.] // *World J Emerg Surg.* – 2013 Jan 3. – Vol. 3, N 8. – P. 12–19.
2. Алексеев С. А. Абдоминальный хирургический сепсис : монография / С. А. Алексеев. – Минск : Юнипак, 2005. – 256 с.
3. Кемеров С. В. Современные подходы и средства лечения абдоминального сепсиса и гнойного перитонита / С. В. Кемеров, Д. А. Степин // *Вопр. реконструкт. и пласт. хирургии.* – 2012. – № 4. – С. 36–40.
4. Ларичев А. Б. Результаты лечения распространенного гнойного перитонита с декомпенсацией полиорганной дисфункции / А. Б. Ларичев, Е. Ж. Покровский, А. А. Дыленок // *Новости хирургии.* – 2013. – Т. 21, № 5. – С. 50–57.
5. Basic principles of diagnosis and treatment of sec-

ondary peritonitis - recommendations of experts with the support of SIS / R. Gürlich [et al.] // *Rozhl Chir.* – 2014 Jun. – Vol. 93, N 6. – P. 334–52.

6. Ефименко Н. А. Иммунопатогенез и концепция современной иммунотерапии перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота / Н. А. Ефименко, В. Е. Розанов, А. И. Болотников. – М. : АВТОГРАФ, 2008. – 302 с.
7. Булыгин Г. В. Возможности повышения эффективности терапии гнойной хирургической инфекции / Г. В. Булыгин, Н. В. Камзалакова, Ю. Р. Солончук // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2010. – № 5. – С. 65–71.
8. Гаврилюк В. П. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении аппендикулярного перитонита у детей / В. П. Гаврилюк, А. В. Караулов, А. И. Конопля // *Иммунология.* – 2011. – № 4. – С. 213–216.
9. Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis / J. Hernández-Palazyn [et al.] // *Med Intensiva.* – 2013 Oct. – Vol. 37, N 7. – P. 461–67.
10. Фармакологическая коррекция свободнорадикальных нарушений и эндотоксикоза у больных с распространенным перитонитом в послеоперационном периоде / С. Ф. Багненко [и др.] // *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова.* – 2011. – Т. 170, № 5. – С. 14–18.
11. Новикова И. А. Комплексная лабораторная оценка иммунного статуса : учеб. пособие / И. А. Новикова, Е. С. Афанасьева, Е. И. Скребло. – Витебск, 2003. – 40 с.
12. Гематологические показатели клинически здоровых лиц / Н. И. Гергель [и др.] // *Мед. альм.* – 2011. – № 3. – С. 175–76.
13. Структурно-прогностический анализ использования интегральных гематологических показателей при перитоните / Е. В. Дябкин [и др.] // *Бюл. мед. интернет-конф.* – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 19–26.
14. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных, гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* – 2006. – № 6. – С. 50–53.

Адрес для корреспонденции

211970, Республика Беларусь,
Витебская область, г. Браслав, ул. Советская, д. 138,
УЗ «Браславская ЦРБ»,
тел. моб: +375 29 714-19-10,
e-mail: Vurat@km.ru,
Матусевич Евгений Анатольевич

Сведения об авторах

Матусевич Е.А., заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Браславская ЦРБ», соискатель кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный медицинский университет».

Поступила 20.12.2014 г.