

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

О. М. Шевцова, Н. В. Шаповалова, А. А. Лаврентьев,
Т. В. Белошевская, В. Н. Мищук

ГОУ ВПО Воронежская Государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко Росздрава

Extracorporeal Methods of Detoxification in Generalized Peritonitis

O. M. Shevtsova, N. V. Shapovalova, A. A. Lavrentyev, T. V. Beloshevskaya, V. N. Mishchuk

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

Цель исследования. Оптимизировать результаты лечения больных распространенным перитонитом. Обследовано 68 больных. В 1-й группе (у 26 больных) проводили плазмаферез на фоне традиционной терапии, во 2-й (у 28 человек) – плазмаферез в сочетании с экстракорпоральной фармакотерапией антибиотиком, в 3-й (у 12 больных) – только традиционную терапию – контрольная группа. В динамике изучали показатели гемостаза, эндотоксемии, иммунитета. Показано улучшение показателей гомеостаза и снижение уровня летальности при раннем применении этих методов. **Ключевые слова:** распространенный перитонит, плазмаферез, экстракорпоральная фармакотерапия.

Objective: to optimize the results of treatment in patients with generalized peritonitis. Sixty-eight patients were examined. In Group 1 ($n=26$), plasmapheresis was performed during traditional therapy; in Group 2 ($n=28$) plasmapheresis was combined with extracorporeal antibiotic therapy; and Group 3 ($n=12$) received only traditional therapy (a control group). The parameters of hemostasis, endotoxemia, and immunity were studied over time. The early use of these methods improved hemostatic parameters and mortality rates. **Key words:** generalized peritonitis, plasmapheresis, extracorporeal pharmacotherapy.

Актуальность проблемы совершенствования интенсивной терапии распространенного перитонита (РП) обусловлена высокой частотой этого осложнения, низкой эффективностью лечения, высокой летальностью, достигающей в терминальной стадии заболевания 50–70%. Поскольку основу РП составляет прогрессирующий инфекционно-воспалительный процесс, который принято называть абдоминальным сепсисом, можно предположить, что критерии сепсиса адекватно отражают тяжесть заболевания, и градация РП по степени тяжести может включать три стадии: абдоминальный сепсис, тяжелый абдоминальный сепсис и абдоминальный сепсис, осложненный септическим шоком [1, 2]. В основе патогенеза сепсиса лежит генерализованная воспалительная реакция макроорганизма (обусловленная выбросом различных биологически активных веществ в кровотоки в ответ на действие микроорганизмов), эндогенная интоксикация, нарушение агрегатного состояния крови с развитием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) [3–8].

Одним из перспективных направлений в коррекции нарушений гомеостаза у критически тяжелых больных является экстракорпоральное очищение крови. Различные биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации [9–11]. Плазмаферез может

эффективно сократить концентрацию широкого спектра воспалительных медиаторов в плазме больных сепсисом. Однако вопрос о целесообразности его применения остается дискуссионным [1, 9, 11].

Значительное место в лечении больных перитонитом отводится целенаправленной борьбе с инфекцией. Использование классических путей введения антибиотиков (внутривенный, внутримышечный) не всегда обеспечивает адекватную концентрацию препаратов в брюшной полости, компетентных органах и биологических средах организма при перитоните. Эндолимфатический и регионарный пути введения препаратов не всегда могут быть использованы у хирургических больных из-за значительных технических трудностей [11]. Все это определяет необходимость поиска новых направлений в проведении антибактериальной терапии у данной категории пациентов. На основании фармакокинетических исследований сделан вывод о том, что инкубация клеточной массы с антибиотиком приводит к насыщению препаратом клеточных элементов крови. Клетки крови переносят антибиотик в очаги воспаления, лейкоциты инфильтрируют микробный фокус. Экспериментальное обоснование данной технологии получено в ряде исследований [9, 10, 12].

Целью нашей работы явилась оптимизация результатов лечения больных распространенным перито-

нитом путем включения в комплексную терапию плазмафереза и экстракорпоральной фармакотерапии антибиотиками.

Материалы и методы

В работе представлены результаты исследований, выполненные у 68-и больных с острым распространенным перитонитом, течение заболевания которых соответствовало по В. К. Гостищеву токсической стадии [11], а по классификации В. С. Савельева [1] — перитониту с признаками перитонеального сепсиса.

Причинами перитонита явились: острый аппендицит (7 больных), ущемленная грыжа (2 больных), острый панкреатит (12 больных), острая кишечная непроходимость (14 больных), прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки (22 больных), травма органов живота (8 больных), воспалительные гинекологические заболевания (6 больных), послеоперационный перитонит (19 больных).

Средний возраст больных составил $56,5 \pm 9,2$ года, среди них было 39 мужчин и 29 женщин. Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II составила $15,3 \pm 4,5$ (вероятная летальность — 20%).

В зависимости от проводимой интенсивной терапии больные были распределены на 3 группы. Больным 1-й группы (26 человек) в послеоперационную интенсивную терапию включали плазмаферез (ПА). Выполняли 3 сеанса дискретного плазмафереза (ПА) с элиминацией 50% ОЦП за сеанс с интервалом 2 дня с восполнением донорской криоплазмой и кристаллоидными растворами в соотношении 2:1. Во 2-й группе (28 человек) ПА проводили в сочетании с экстракорпоральной фармакотерапией антибиотиком (ЭФА). Методика ЭФА: забор крови осуществляли в контейнер «Гемакон» емкостью 450–500 мл с цитратным стабилизатором. После центрифугирования в течение 15 минут при скорости 2 000 оборотов/мин плазму удаляли. В клеточную массу добавляли разовую дозу антибиотика и инкубировали в термостате при температуре 37° в течение 20 минут. После окончания инкубации клеточную массу разбавляли физиологическим раствором и реинфузировали. Методика проведения плазмафереза в 1-й и 2-й группах не отличалась. Остальные 12 больных, получавшие традиционную терапию, составили контрольную 3-ю группу. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-лабораторной характеристике.

Всем пациентам проводили современную антибактериальную терапию с использованием цефалоспоринов 3-4 поколений и карбопенемов, инфузионную терапию, нутритивную поддержку, радикальное хирургическое вмешательство, заключавшееся в устранении причины перитонита, санации и дренировании брюшной полости.

Эффективность терапии оценивали на основании комплексного изучения динамики клинических проявлений и лабораторных данных, включающих гемостаз, показатели токсемии, иммунный статус. Помимо рутинных исследований выполнялись лабораторные тесты, обычно используемые для диагностики ДВС-синдрома: растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), паракоагуляционные тесты (этаноловый, протамин-сульфатный), исследовали АЧТВ, общее содержание тромбоцитов и их агрегацию [13]. Исследование реологических параметров крови больных (вязкость крови, плазмы при различных скоростях сдвига, агрегацию эритроцитов) проводили на вискозиметре ротационного типа «Анализаторе крови реологическом АКР-2». Для оценки степени эндотоксикоза изучали показатели молекул средней массы (МСМ) при длине волны 280 нм на спектрофотометре СФ-46 (М. Я. Малахова, 1995), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу, сорбционную способность эритроцитов (ССЭ), общую концентрацию альбумина колориметрическим методом, альбумино-глобулиновый коэффициент, а также параметры перекисного окисления липидов: общую окислительную активность сыворотки крови (ОАА) и общую антиокислительную активность сыворотки крови (ОАА). Инструментальную методику определения интенсив-

ности процесса ПОЛ проводили методом индуцированной хемилюминесценции. Измерение осуществляли на «Биохемилуметре-БХЛ-06».

Иммунный статус оценивали по количественному определению различных субпопуляций лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 с помощью моноклональных антител, концентрации иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G (метод радиальной иммунодиффузии по G. Mancini и соавт., 1965); уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (V. Hazkova и соавт., 1978).

Исследования проводили до операции, на 3-е, 5-е и 7-е сутки. В группе сравнения — в сопоставимые сроки наблюдения. Учитывая инертность изменений показателей специфического иммунитета [14], эти исследования осуществляли перед курсом лечения и по окончании его, что соответствовало 1-м и 7-м суткам наблюдения. Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0. Достоверность оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Полученные данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех больных мы отмечали клинико-лабораторную симптоматику эндогенной интоксикации (ЭИ), которая проявлялась тахикардией, одышкой, адинамией, акроцианозом, бледностью кожных покровов, повышением температуры тела, сухостью слизистых оболочек. Постоянно или периодически возникали тошнота, рвота.

По данным лабораторного исследования выявлялась значительная активация процессов свободнорадикального окисления и угнетение антиоксидантной системы. Это происходило на фоне прогрессирующего деструктивного процесса в тканях и характеризовалось высоким лейкоцитозом, значительным повышением ЛИИ, уровня МСМ, ССЭ, а также иммунными нарушениями: уменьшением абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций (преимущественно хелперов), изменением показателя иммунно-регуляторных соотношений хелперов и супрессоров, уменьшением концентрации активных Т-лимфоцитов, снижением фагоцитарной активности и формированием патологических циркулирующих иммунных комплексов (увеличение ЦИК на 10–12%), что характерно для вторичного иммунодефицита (табл. 1).

У большинства исследуемых больных выявлены значительные нарушения агрегатного состояния крови: повышение вязкости крови, плазмы, индекса агрегации эритроцитов, уменьшение деформируемости эритроцитов, лабораторные признаки гиперкоагуляционной стадии ДВС-синдрома: повышение уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, агрегации тромбоцитов, продуктов дегградации фибрина (табл. 1). Все эти изменения патогенетически значимы, так как характерны для развития системного воспаления и приводят к ухудшению органной перфузии и формированию ПОН.

Непосредственно после проведения экстракорпоральной детоксикации субъективно большинство больных основных групп отмечали уменьшение проявлений общей интоксикации, наблюдалась положительная динамика показателей агрегатного состояния крови, которая

Таблица 1

Показатели гомеостаза больных основной и контрольной групп

Показатель	Значения показателей в группах			
	1-я группа	2-я группа	контрольная группа	здоровые лица
Сорбционная способность эритроцитов (ССЭ)%	58,6±5,5*	56,7±5,2*	59,3±4,8*	42,3±2,3
ЛИИ	5,41±2,07*	5,61±2,11*	5,22±2,11*	1,2±0,1
СМС (280 нм)	0,57±0,12*	0,60±0,11*	0,58±0,11*	0,24±0,02
ООА (%)	42,7±3,2*	42,2±4,2*	43,1±4,2*	14,4±1,2
Церулоплазмин (мк/л)	2,45±0,5*	2,25±0,6*	2,53±0,9*	3,2±0,4
ОКА (г/л)	37,7±4,2*	38,3±4,2*	39,1±5,3*	46,8±1,6
Фибриноген (г/л)	6,2±0,9*	5,8±0,3*	5,9±1,5*	3,28±0,4
Тромбоциты (тыс)	186,6±87,7	197,6±87,7	211,2±97,7	202,2±29,8
РФМК	12,3±1,6*	12,7±1,2*	9,5±2,2*	3,2±0,3
АЧТВ (сек)	38,4±5,2	39,4±5,2	39,6±4,8	42,3±2,3
ЦИК (усл. ед)	76,2±19,4*	74,2±15,4*	74,8±23,6*	35,5±9,2
CD3 абсол.	0,466±0,170*	0,396±0,155*	0,498±0,166*	0,979±0,168
CD4 абсол.	0,231±0,098*	0,251±0,11*	0,312±0,128*	0,780±0,220
CD8 абсол.	0,107±0,067*	0,122±0,067*	0,122±0,079*	0,232±0,11
Иммуноглобулины, г/л				
А	1,8±0,3	1,9±0,2	1,9±0,2	2,2±0,8
G	10,8±1,1	11,8±1,2	10,9±2,2	11,5±2,5

Примечание. * — $p < 0,01$ по отношению к показателям здоровых лиц.

Таблица 2

Показатели гомеостаза у больных перитонитом 1-й, 2-й и 3-й группах на этапах лечения

Показатель	Группа	Значения показателей в послеоперационном периоде			
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
ЛИИ	1-я	5,41±2,07	3,26±0,86*	2,78±0,59*	2,19±0,49*
	2-я	5,51±2,11	3,37±0,73*	2,16±0,37*	2,12±0,22*
	3-я	5,22±2,11	6,28±1,88	6,21±0,94	6,48±1,56
СМС (280 нм)	1-я	0,57±0,12	0,39±0,09*	0,29±0,06*	0,26±0,09*
	2-я	0,60±0,11	0,39±0,11*	0,22±0,09	0,22±0,12*
	3-я	0,58±0,11	0,67±0,25	0,72±0,08*	0,75±0,02
ООА (%)	1-я	42,7±3,2	29,6±5,3*	23,5±3,6*	21,7±2,4*
	2-я	43,1±4,2	27,3±3,2	22,1±2,2*	22,2±2,3*
	3-я	43,1±4,2	46,6±4,6	42,6±11,3	39,6±6,7*
Церулоплазмин (мк/л)	1-я	2,47±0,22	2,58±0,42	2,78±0,44*	3,16±0,22*
	2-я	2,39±0,35	2,54±0,39	3,91±0,21*	3,89±0,33*
	3-я	2,53±0,9	2,19±0,22	2,23±0,28	2,36±0,44
ОКА (г/л)	1-я	37,7±4,2	42,3±1,81*	43,2±2,18*	42,8±2,46*
	2-я	38,3±4,2	41,9±2,11*	44,1±1,98*	44,3±2,44*
	3-я	39,1±5,3	39,1±1,21	36,7±2,24	35,2±2,11
Фибриноген (г/л)	1-я	6,6±2,3	4,1±0,8	3,6±0,8*	3,2±1,12*
	2-я	5,8±2,4	4,2±1,1	3,6±0,4*	3,1±0,98*
	3-я	5,9±1,5	4,4±2,2	4,2±1,5	5,0±1,1
РФМК	1-я	12,3±1,6	5,8±1,2*	5,2±1,1*	3,5±0,5*
	2-я	12,7±1,2	5,8±1,43*	4,4±0,98*	4,2±1,1*
	3-я	9,5±2,2	7,8±1,8	8,2±2,6	10,2±2,4
ЦИК (усл. ед)	1-я	76,2±19,4	58,4±16,5*	53,4±16,5*	44,6±16,4*
	2-я	74,2±15,4	61,2±14,3*	55,2±12,4*	52,2±12,6*
	3-я	74,8±23,6	104,3±24,8	99,4±23,6	98,7±24,7

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.

заклучалась в снижении вязкости плазмы, уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, концентрации фибриногена, уменьшении степени агрегации эритроцитов, тромбоцитов, повышением индекса деформируемости эритроцитов. Параллельно значительно снизились показатели токсемии, интенсивность ПОЛ, возросла антиокислительная активность плазмы (табл. 2).

Эти изменения были достоверны по сравнению с контрольной группой, но между вышеуказанными показателями в основных группах достоверных различий на 3-й день наблюдения не было.

После второго сеанса (на 5-й день наблюдения) у 75% больных значительно улучшились показатели ЛИИ, СМС, РФМК, уровня лейкоцитов крови, но более отчетливо это было выражено у больных 2-й группы. В 1-й группе положительная динамика исследуемых показателей проявлялась неравномерно — наиболее значительно непосредственно после сеансов ПА, а в промежутках между сеансами — показатели несколько ухудшались: возрастал лейкоцитоз, СОЭ. Повышался уровень СМС, возможно, за счет «дренирующего» эффекта плазмафереза, когда в результате «разблокирова-

Характер послеоперационных осложнений в 1-й и 2-й группах больных

Вид осложнения	Контрольная		1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пневмония	5	36	7	27	4	14
Несостоятельность швов ушитой кишки	3	19	2	7,6	2	7
Абсцесс брюшной полости	5	36	4	15,6	—	—
Нагноение послеоперационной раны	1	7	2	7,7	—	—
Послеоперационная эвентрация	1	7	1	3,8	—	—
Свищи ЖКТ	2	14	3	11,5	1	3,6
Всего	17	121	19	73	7	25

Примечание. абс. — абсолютное число наблюдений данного осложнения в группе; % — процентный показатель определяется частотой данного осложнения к общему числу больных в группе.

ния» микроциркуляции после плазмафереза наблюдается своеобразный «синдром рикошета»: в кровоток поступает большое количество продуктов воспаления из очага. Направленный транспорт антибиотика в очаг воспаления у больных 2-й группы позволил произвести санацию очага не хирургическими методами, что весьма актуально в случае труднодоступных для хирургических санаций локализаций очагов воспаления.

В группе больных с применением ЭФА наблюдали более отчетливую тенденцию (в сравнении с 1-й группой и контролем) к нормализации общего количества Т-лимфоцитов, клеток с хелперной активностью, иммунорегуляторного индекса и фагоцитарной активности нейтрофилов. Кроме того, к 7-му дню наблюдения отмечали более заметную положительную динамику показателей эндотоксемии во 2-й группе по сравнению с 1-й и контрольной группой. Значительная разница концентрации МСМ, уровня ЛИИ и лейкоцитов крови к седьмым суткам обусловлена началом развития послеоперационных осложнений. Одним из положительных моментов предлагаемого метода является уменьшение повторных оперативных вмешательств, как по причине прогрессирования перитонита, так и по поводу послеоперационных осложнений.

Как видно из табл. 3, количество осложнений у больных 2-й группы было значительно меньше.

Литература

1. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. Перитонит. М.: Литтерра; 2006
2. Гельфанд Б. Р. Рекомендации по классификации, диагностике, профилактике и лечению сепсиса. Вестн. интенс. терапии 2002; 2: 30–31.
3. Мороз В. В., Лукач В. Н., Шифман Е. М. и соавт. Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: Интел Тек; 2004.
4. Курьгин А. А., Ханевич М. Д., Асанов О. Н., Перегудов С. И. О патогенезе полиорганной недостаточности при разлитом гнойном перитоните В кн.: Полиорганная недостаточность при шоковых травмах и острых хирургических заболеваниях. СПб.: Сфинкс; 1996. 152–157.
5. Christou N. V. Pros and Cons of empiric laparotomy in multiple organ failure. In: Deitch E. (Ed.) Multiple organ failure. Stuttgart-N.Y.: Georg Thieme Verlag; 1990. 275–284.
6. Deitch E. A. Gut Failure: Its role in the multiple organ failure Syndrome. In: Deitch E. (Ed.) Multiple organ failure: pathophysiology and basic concepts of therapy. Stuttgart-N.Y.: Georg Thieme Verlag; 1990. 40–59.

Укорочение периода стабилизации показателей гомеостаза и уменьшение количества послеоперационных осложнений позволило снизить уровень летальности больных в токсической стадии распространенного перитонита с 21,4% в контрольной группе до 15,4% в 1-й группе и 10,7% — во 2-й группе.

Выводы

1. Применение плазмафереза в токсической стадии распространенного перитонита позволяет в более короткие сроки (по сравнению с контрольной группой) купировать признаки острого воспалительного процесса, снизить уровень эндогенной интоксикации, нормализовать показатели агрегатного состояния крови, существенно улучшить состояние иммунного статуса, что является патогенетически значимым, так как способствует улучшению функций паренхиматозных органов и систем организма.

2. Проведение экстракорпоральной фармакотерапии антибиотиками повышает эффективность плазмафереза, возможно, вследствие направленного транспорта антибиотика в очаг воспаления.

7. Fry D. E. Multiple organ failure. St. Louis: Mosby Year Book; 1992.
8. Martin T. R., Nakamura M., Matute-Belo G. The role of apoptosis in acute lung injury. Crit. Care Med. 2003; 31 (4 Suppl.)
9. Костюченко А. Л. Эфферентная терапия. СПб.: Фолиант; 2000.
10. Костюченко А. Л., Бельских А. Н., Тулугов А. Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб.: Фолиант; 2000.
11. Гостищев В. К., Сажин В. П., Авдovenko А. Л. Перитонит. М.: Гэотар-мед; 2002.
12. Лохвицкий С. В., Гуляев А. Е., Зубцов Н. В. и соавт. Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении в клеточной массе во время плазмафереза. Здравоохран. Казахстана 1992; 8: 22–24.
13. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2001.
14. Рейс Б. А., Редькин Ю. В., Соколова Т. Р. и соавт. Клеточные факторы естественного иммунитета у больных острым перитонитом. Анестезиология и реаниматология 1994; 3: 17–20.

Поступила 25.09.07