

Опубликовано в: Экспериментально-клиническая фармакология сверхмалых доз антител к эндоргонным регуляторам функций. Сборник трудов под редакцией акад. РАМН, проф., докт. биол. наук Штарка М.Б., проф., докт. биол. наук Сергеевой С.А. Приложение к журналу №8 «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2009 год. – М.: Издательство РАМН, 2009. – С. 132-135

Автор(ы): Тараканов А.В., Луспикаян С.Х.
Кафедра скорой и неотложной помощи ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону

Название статьи: Влияние артрофоона на показатели эндогенной интоксикации и активность миелопероксидазы в лейкоцитах больных перитонитом в послеоперационном периоде

Ключевые слова: СКЭНАР, гнойный аппендикулярный перитонит, артрофоон, эндогенная интоксикация, миелопероксидаза,

Аннотация: Исследовали возможность применения артрофоона в лечении больных с ограниченным гнойным аппендикулярным перитонитом в послеоперационном периоде. Обнаружено достоверное ингибирующее действие препарата на показатели эндогенной интоксикации. Подавление избыточной активности миелопероксидазы в комплексной терапии расценивается как возможный механизм лечебного действия артрофоона.

ВЛИЯНИЕ АРТРОФООНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И АКТИВНОСТЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ В ЛЕЙКОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Вопросы лечения гнойного перитонита остаются чрезвычайно важными в связи с увеличением объема оперативных вмешательств, снижением общей реактивности больных, возрастанием количества резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов [1,4,15]. Средняя частота острого аппендицита как причины развития перитонита составляет около 50% [12].

В патогенезе перитонита основная роль принадлежит интоксикации. Развивающийся в брюшной полости нагноительный процесс быстро приводит к насыщению организма токсинами как бактериального, так и небактериального (эндогенного) происхождения с резкой иммунологической перестройкой [3].

Установлено, что любое хирургическое вмешательство сопровождается усиленным синтезом цитокинов в ответ на повреждение тканей и проникновение микроорганизмов. Из них ФНО- α обладает наибольшими провоспалительными свойствами [8]. Артрофоон представляет собой антитела к ФНО- α в сверхмалых дозах. В этой связи логично его включение в комплекс терапии больных с гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения. В доступной литературе мы не встретили данных о применении артрофоона при гнойном перитоните, его назначении коротким курсом, влиянии на показатели эндогенной интоксикации и активность одного из основных кислородозависимых звеньев в

процессах фагоцитоза — миелопероксидазы (МПО) лейкоцитов [2].

Актуальной задачей современной хирургии является разработка комплексных методов лечения. Перспективным в этом направлении является метод информационного воздействия с помощью биорегулируемой низкочастотной импульсной электротерапии, в частности, самоконтролируемого энергонеуроадаптивного регулятора - СКЭНАР [7,11].

Цель исследования — изучить влияние артрофоона на динамику показателей эндогенной интоксикации и активность МПО при включении в комплексную терапию с применением СКЭНАР у больных гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения в послеоперационном периоде.

Методика исследования

Обследовано 99 пациентов (76 мужчин и 23 женщины, возраст 17-74 года), оперированных по поводу острого аппендицита, осложненного ограниченным гнойным перитонитом. Методом случайной выборки выделено 3 группы. Пациенты 1-й группы ($n=42$) получали в послеоперационном периоде комплекс «традиционной» антибактериальной, инфузионной и симптоматической терапии; 2-й ($n=38$) — наряду с традиционными методами СКЭНАР-терапию. Пациенты 3-й группы ($n=19$) в дополнение к комплексу терапии, проводимой пациентам 2-й группы, получали препарат артрофоон сублингвально по 1 таблетке 4 раза в сутки (каждые 6 ч).

Диагноз формировался на основании клинического обследования и биохимических лабораторных данных. В качестве биохимических тестов также использовали определение уровня молекул средней массы (МСМ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые рассматриваются как высокоинформативные показатели эндогенной интоксикации при гнойном перитоните [5,13,14]. Уровень МСМ определяли методом [10] при разных длинах волн — 210, 238, 246, 254 и 280 нм.

Воспаление как типовой патологический процесс выполняет защитную функцию путем включения механизмов микробицидного и цитотоксического действия. В связи с этим мы определяли активность МПО в лейкоцитах периферической крови как одну из основных ферментативных систем синтеза активированных кислородных метаболитов [6].

В контрольную группу, сопоставимую по возрасту, вошли 38 здоровых людей.

Курс лечения артрофооном проводили до купирования температурной реакции, в среднем около 5 сут. СКЭНАР-процедура сопровождалась раздражением выносными электродами (12 см^2) в режиме F-Sw зон кожи в области ладоней и стоп по 10 мин на каждую область с конечной обработкой кожной проекции печени. Сила раздражения подбиралась индивидуально [11]. Для анализа выбраны исследования, проведенные в 3-5-е сутки после оперативного вмешательства. Они расценивались как исходные данные, затем пациентов обследовали через 1 и 5 суток от начала комплексного лечения.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Практически у всех больных в послеоперационном периоде отмечено достоверное увеличение фракций МСМ и ЦИК в 1.2-2.0 раза и более, что свидетельствует о существенном изменении метаболического статуса организма.

Общепринятая стандартная терапия практически не уменьшала эндогенную интоксикацию (таблица). Фракции МСМ(210) и МСМ(280) оставались без динамики, во фракциях МСМ(238) и МСМ(254) отмечено дальнейшее повышение содержания и только во фракции МСМ(246) регистрировалось достоверное снижение на 41% от исходного уровня. ЦИК понижались недостоверно. Уровня контроля эти параметры к 5-м суткам не достигали.

Динамика показателей эндогенной интоксикации у больных перитонитом ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		исходно	Через 5 сут	исходно	Через 5 сут	исходно	Через 5 сут
МСМ(210), ЕД/мл	19.5±0.8	24.6±0.9 $p_1 < 0.001$	24.70±1.06 $p_1 < 0.001$	26.5И.1 $p_1 < 0.001$	23.1±1.2 $p_1 < 0.02$ $p_2 < 0.05$	24.5Ю.7 $p_1 < 0.001$	23.0±0.2 $p_1 < 0.02$ $p_2 < 0.05$
МСМ(238), ЕД/мл	4.50±0.41	5.6±0.6	6.70±1.09	7.2±1.3 $p_1 < 0.05$	6.2±1.1	10.0±2.4 $p_1 < 0.05$	8.2±2.4
МСМ(246), ЕД/мл	4.6±0.4	11.70±0.62 $p_1 < 0.001$	6.90±1.13 $p_2 < 0.001$	9.9±1.4 $p_1 < 0.001$	6.4±1.1 $p_2 < 0.05$	12.5±0.5 $p_1 < 0.001$	11.0±0.4 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.02$ $p_3 < 0.001$
МСМ(254), ЕД/мл	2.3±0.2	4.70±0.61 $p_1 < 0.001$	5.20Ю.72 $p_1 < 0.001$	5.8±1.2 $p_1 < 0.01$	4.6±0.8 $p_1 < 0.01$	8.7±0.7 $p_1 < 0.001$	5.8±1.5 $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.05$
МСМ(280), ЕД/мл	2.4±0.3	5.40±0.31 $p_1 < 0.001$	5.30±0.17 $p_1 < 0.001$	5.2±0.3 $p_1 < 0.001$	3.7±0.2 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	6.4±0.8 $p_1 < 0.01$	3.9±0.4 $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.01$
ЦИК, усл. ед/100 мл	106.6±9.1	182.8±16.2 $p_1 < 0.02$	147.2±15.1	232.0±29.7 $p_1 < 0.001$	150.6±21.7 $p_2 < 0.05$	171.1±22.9 $p_1 < 0.01$	102.1±15.4 $p_2 < 0.02$ $p_3 < 0.005$

Примечание. p_1 — по сравнению с контролем, p_2 — с исходными значениями, p_3 — со 2-й группой.

При включении в проводимое лечение СКЭНАР-терапии динамика тех же показателей была иной. Во 2-й группе достоверно снижался уровень фракций МСМ(210) на 12.8%, МСМ(246) - на 35.3%, МСМ(280) - на 28.8% и ЦИК — на 35% от исходных данных. Уровень содержания МСМ остальных фракций также снижался. Эти данные свидетельствуют о значительном снижении уровня интоксикации, что коррелировало с клинической симптоматикой и показателями крови.

В 3-й группе метаболический гомеостаз более выражено восстанавливался к 5-м суткам терапии. Отмечено достоверное снижение уровня МСМ во всех фракциях, кроме МСМ(238). Уровень же ЦИК практически достиг контроля.

Для оценки вклада артрофоона в терапию мы сравнили показатели эндогенной интоксикации на 5-е сутки лечения между 3-й и 2-й группами, их динамику по сравнению с исходными параметрами. В 3-й группе МСМ снижались в 3 (238, 254 и 280) из 5 фракций. Уровень ЦИК снижался до контроля и достоверно отличался от 2-й группы.

Исходный показатель активности МПО в лейкоцитах крови больных 1-й группы превосходил норму на 130.7% ($p < 0.05$; рис. 1). Уровень этого показателя продолжал достоверно возрастать через 1 сут. терапии и достиг 150%. Спустя 5 сут. уровень МПО недостоверно снижался на 11.3% по сравнению с исходными данными.

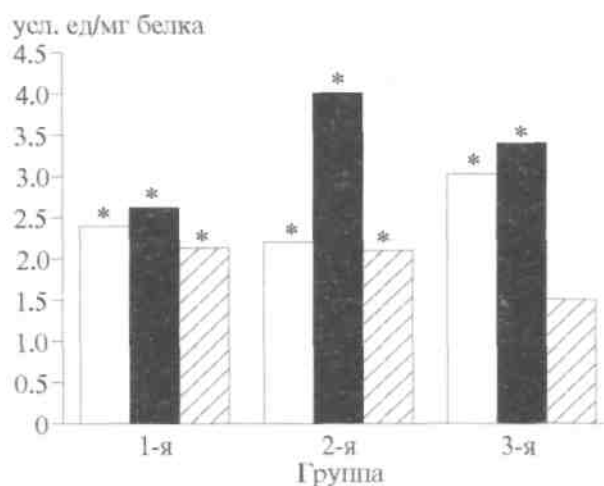


Рис. 1. Динамика активности МПО в исследуемых группах.

Здесь и на рис. 2: светлые столбики — исходные данные, темные — через 1 сут, заштрихованные — через 5 сут.
* $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

Во 2-й группе на 2-е сутки МПО значительно активировалась — более чем в 2 раза от исходного значения. Это часто клинически расценивалось как обострение. Но к 5-м суткам активность МПО в лейкоцитах практически возвращалась к исходно повышенному уровню, что также коррелировало с положительной клиникой.

Добавление артрофоона в 3-й группе больных способствовало погашению избыточной активации МПО, которую вызывал СКЭНАР через 1 сут., и снижению ее активности после 5 сут. на 50.1% ($p < 0.001$). Клинически это совпадало с купированием проявлений интоксикации, ускорением процессов репарации ран.

Наиболее приемлемым прогностическим критерием развития раневой инфекции является формула Кальф-Калифа для вычисления лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [9]. У всех больных в послеоперационный период в общем анализе крови отмечена выраженная воспалительная реакция: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, лимфопения, высокий ЛИИ. До лечения ЛИИ в 1-й группе был достоверно выше нормы на 340%, во 2-й — на 400% и в 3-й — на 420% (рис. 2). После 1 сут. лечения изменение показателя в 1-й группе составило 260%, во 2-й - 300% и в 3-й - 280%. На 5-е сутки ЛИИ в 1-й группе оставался увеличенным и превышал норму на 280%, во 2-й группе — на 120%. В 3-й группе ЛИИ снизился и составил 140% от нормы.

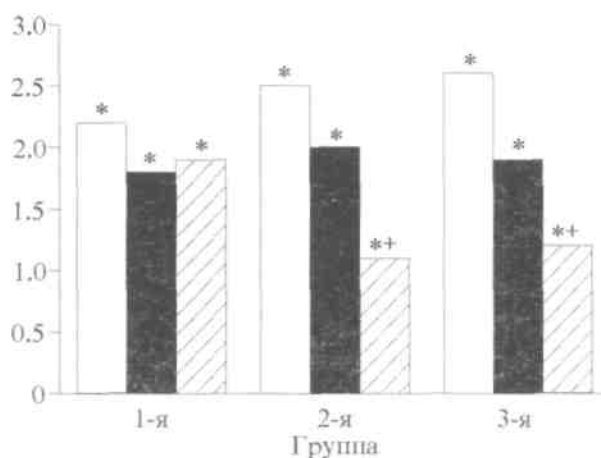


Рис. 2. Динамика ЛИИ в исследуемых группах.

$p < 0.05$ по сравнению с *контролем», +с исходными данными.

Комплексное положительное влияние СКЭНАР и артрофоона проявлялось не только биохимическими критериями, но и более быстрым улучшением общего состояния, исчезновением бледности кожи, сухости слизистых оболочек. Быстрее нормализовывалась температура, восстанавливалась перистальтика кишечника.

Использование артрофоона коротким курсом вызывало существенное усиление уже значительного эффективного метода чрескожной нейростимуляции аппаратом СКЭНАР. Таким образом, при ограниченном гнойном перитоните аппендикулярного происхождения в послеоперационном периоде отмечается повышение ЛИИ с накоплением в крови продуктов нарушенного метаболизма, выявляемых в составе МСМ и ЦИК.

Использование в комплексном лечении СКЭНАР-терапии и артрофоона в большей степени оказывает эффект «биохимической санации», что проявляется снижением уровня маркеров эндотоксикоза — МСМ и ЦИК, а также ЛИИ; включение артрофоона способствует нормализации уровня ЦИК.

Артрофоон вызывает гашение избыточной активации МПО на 2-е сутки лечения, вызванной использованием СКЭНАР-терапии; приводит к более значительному понижению активности МПО к 5-м суткам лечения при улучшении клинического течения заболевания

Литература

1. *Бондарев В.И., Тараненко Л.Д., Головня П.Ф., Свиридов Н.В.* // Клин. хир. 1990. № 1. С. 21-23.
2. *Власова И.И., Арнхольд Ю., Осипов А.Н., Панасенко О.М.* // Биохимия. 2006. Т. 71, № 6. С. 825-837.
3. *Гостищев В.К.* Оперативная гнойная хирургия (руководство для врачей). М., 1996.
4. *Еряхин И.А.* // Consilium medicum. 2003. Т. 5, № 6. С. 34-44.
5. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Патолофизиология: Механизмы развития болезней и синдромов. СПб., 2002. Т. 3. Кн. 1.
6. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М., 2001.
7. *Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И.* Элементы информационной биологии и медицины. М., 2001.
8. *Кетлинский С.А.* Эндогенные иммуномодуляторы. СПб., 1992.
9. *Мельцер ИМ., Потапов А.Ф., Эверстова Л.В., Кершенгольц Б.М.* // Анестезиол. и реаниматол. 2004. № 2. С. 49-51.
10. *Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др.* // Лаб. дело. 1991. № 10. С. 13-18.
11. *Тараканов А.В.* СКЭНАР-терапия при неотложных состояниях. Ч. 1. Ростов н/Д, 2005.
12. *Чернышев В.Н.* Острый перитонит. Повреждения живота. М., 2002.
13. *Шанин В.Ю.* // Патолофизиология / Под ред. Шанина В.Ю. СПб., 2005. С. 89-115.
14. *Шанин В.Ю., Шанина Н.Ю., Забродский П.Ф. и др.* // Эфферентная терапия. 2002. Т. 8, № 4. С. 49-54.
15. *Шуркалин Б.К.* Гнойный перитонит. М., 2000.