

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

А. Б. Макаров, А. В. Дергунов

Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

86 пациентам с острым аппендикулярным перитонитом было проведено цитологическое исследование мазков-отпечатков, взятых из брюшной полости, где выявлено, что с возрастанием степени эндогенной интоксикации уменьшается число нейтрофилов с неизменной структурой ядер, возрастает число дегенеративных нейтрофильных лейкоцитов, которое свидетельствует о развитии иммунной недостаточности и ослаблении реактивности организма. Кроме того, у этих же больных, по результатам электрогастроэнтерографии в предоперационном периоде, выявлена прямая зависимость, чем выше тяжесть эндогенной интоксикации, тем более выражен парез желудочно-кишечного тракта. Эти показатели следует рассматривать как важные диагностические критерии для определения степени эндогенной интоксикации. Патогенетически обоснованной антибиотикотерапией у больных с острым аппендикулярным перитонитом, имеющих 3 степень эндогенной интоксикации, является применение антибиотиков цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим), карбопенемов (имипенем), фторхинолонов (ципрофлоксацин).

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, лейкоцитарный индекс интоксикации, средние молекулы, билирубин, общий белок, трансаминазы, гастроэнтерография, лейкоцитоз.

Проблема лечения острых аппендикулярных перитонитов является одной из сложных проблем в неотложной хирургии, которая остается в центре внимания исследователей на протяжении всего периода медицинской науки.

Такой высокий интерес к этому заболеванию связан с социальной значимостью, доминированием в общей структуре хирургических заболеваний и высоким уровнем летальности, которые по данным большинства исследователей, как в России, так и за рубежом, составляют в среднем около 20%, а при тяжелых формах в случае развития инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности – 76% [6].

В патофизиологическом аспекте причиной смерти при перитоните служит прогрессирование эндогенной интоксикации, которая в конечном итоге приводит к срыву компенсаторно-приспособительных механизмов, к функциональному и структурному повреждению органов естественной детоксикации, развитию полиорганной недостаточности [6, 7].

К сожалению, современные способы оценки эндогенной интоксикации далеки от совершенства и не в полной мере удовлетворяют практических хирургов. Среди их многообразия нет единых интегральных показателей степени тяжести эндотоксикоза [1, 6].

Сложность и многогранность патологических звеньев течения аппендикулярного перитонита предъявляют особые требования к лечению больных с этой тяжелой патологией. В настоящее время успех лечения аппендикулярного перитонита определяют хирургическая тактика, рациональная антибактериальная терапия, борьба с эндогенной интоксикацией и комплексная интенсивная терапия [1].

Таким образом, в многогранной и сложной проблеме перитонита остается много вопросов требующих углубленного изучения. Среди них можно выделить показатели интегральной оценки степени эндогенной интоксикации.

Цель исследования: уточнить показатели эндогенной интоксикации, характерные для острого аппендикулярного перитонита и определить наиболее оптимальные принципы патогенетической терапии этого патологического состояния.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинических и лабораторных показателей эндогенной интоксикации у больных с острым аппендикулярным перитонитом.

2. Иммунологическая оценка эндогенной интоксикации у больных с острым аппендикулярным перитонитом, на примере, мазков отпечатков, взятых из брюшной полости.

3. Произвести анализ показателей изменения моторной функции желудочно-кишечного тракта у больных с острым аппендикулярным перитонитом при разных степенях эндогенной интоксикации (по данным электрогастроэнтерографии).

4. Патогенетическое обоснование антибиотиков, которые могут быть использованы для лечения больных с острым аппендикулярным перитонитом, имеющих 3 степень эндогенной интоксикации.

Материал и методы

Нами было проанализировано 576 больных с острым аппендицитом, лечившихся в хирургических отделениях больницы скорой медицинской помощи г. Энгельса Саратовской области за период с 2003 по 2005 годы. У 86 больных (14,9%) течение заболевания осложнилось развитием перитонита. Из них мужчин было 46 человек, женщин — 40 (соответственно 53% и 47%). Возраст больных был от 15 лет до 71 года (средний возраст 43 ± 28 лет). Во время операции местно-неограниченный перитонит встретился у 59 (68,6%), диффузный у 10 (11,6%), разлитой у 17 (19,8%) больных. При этом до операции положительные симптомы раздражения брюшины были выявлены у 50 (58,3%) больных, у 34 (39,5%) они были расценены как сомнительные, у 2 (2,2%) отсутствовали. Общая смертность от аппендицита за исследуемый период составила 1,38 %, а в случаях осложненных перитонитом 9,3%. Всем больным выполнена аппендэктомия. Сроки выполнения аппендэктомий были различными. 89,5% больных оперированы в течение 1 суток, а остальные 10,5% на 2-3 сутки.

Для разработки методики динамической оценки патогенеза и тяжести эндогенной интоксикации у больных с острым аппендикулярным перитонитом исследовались клинические и лабораторные показатели (частота пульса, частота дыхания, нарушение функции ЦНС, цвет кожных покровов, суточный диурез, перистальтика кишечника, лейкоцитарный индекс интоксикации, концентрация средних молекул, мочевины сыворотки крови, общий белок, билирубин, уровень трансаминаз).

Для исследования функционального состояния желудочно-кишечного тракта в патогенезе эндогенной интоксикации был использован электрогастроэнтерограф, который вместе с низкоамплитудным электростимулятором разработан в лаборатории кибернетики НИИ Хирургии им. А.В. Вишневского РАМН в 1996г.

Результаты и их обсуждение

При оценке показателей эндогенной интоксикации в зависимости от стадии развития перитонита 86 исследуемых больных с острым аппендикулярным перитонитом

Группы больных	Стадии развития перитонита			
	Всего больных	Местно-неограниченный	Диффузный	Разлитой
1 группа (I степень эндогенной интоксикации-легкая)	57	55	1	1
2 группа (II степень эндогенной интоксикации-средняя)	13	3	7	3
3 группа (III степень эндогенной интоксикации-тяжелая)	16	1	2	13

нами были разделены на 3 группы (таб.1)

Группы исследуемых больных

В табл. 2 представлены основные клинико-лабораторные показатели исследуемых групп больных.

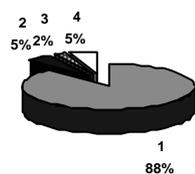
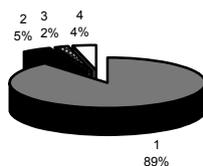
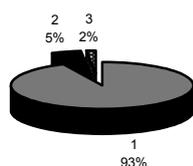
Клинико-лабораторная характеристика больных

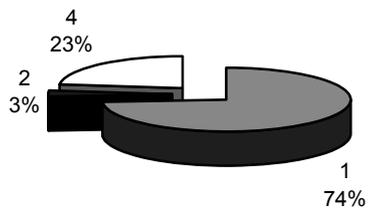
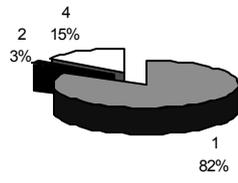
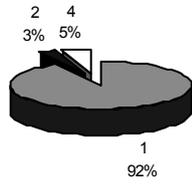
Таблица 2

Показатели	Обследуемые больные		
	1 группа	2 группа	3 группа
Частота пульса в 1 минуту	До 110	110-130	>130
Частота дыхания в 1 минуту	18-22	23-30	>30
Нарушение функции ЦНС	Легкая эйфория	Заторможенность или возбуждение	Делирий
Цвет кожных покровов	Нормальный	Бледный	Землистый
Суточный диурез (мл)	>1000	800-1000	<800
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)	<3	3-6	>6
Концентрация средних молекул (нкат/л)	0,266±0,03	0,4±0,06	0,535±0,06
Мочевина сыворотки крови (ммоль/л)	7,4±0,5	10±0,69	16,3±1,8
Общий белок (г/л)	71,3±0,03	62,5±0,01	58,4±0,01
Билирубин общий:	12,3±0,01	17,5±0,001	17,7±0,01
Прямой:	5,4±0,05	8,1±0,07	9,4±0,01
Непрямой:	6,9±0,03	9,3±0,01	8,4±0,01
Трансаминазы (ммоль/л):			
АСТ	0,4±0,01	0,4±0,02	0,97±0,002
АЛТ	1,1±0,01	1,1±0,01	0,38±0,004

Согласно полученным в ходе исследования данным представленным в табл.1 и табл.2 мы определили, что по мере распространения воспаления по брюшине возрастает тяжесть эндогенной интоксикации.

Для выявления изменений, происходящих в брюшной полости при различных степенях эндогенной интоксикации, мы изучили цитогамму мазков-отпечатков представленных выше групп больных. Диаграммы основных цитологических элементов построены в зависимости от распространенности перитонита и степени эндогенной интоксикации, которые представлены на рис.1.





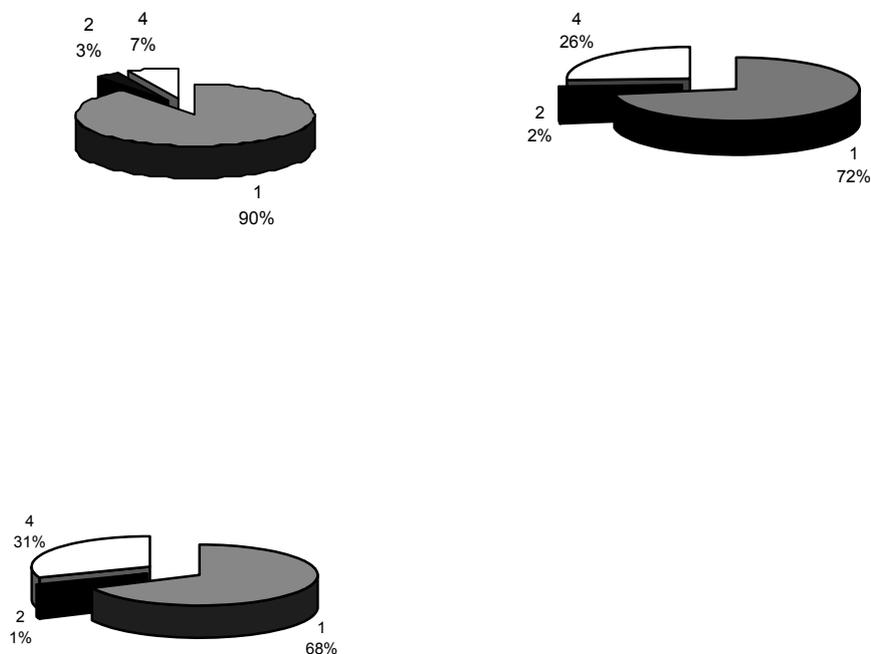


Рисунок 1. Динамика цитологической картины в зависимости от степени эндогенной интоксикации.

I местно-неограниченный перитонит; II диффузный перитонит; III разлитой перитонит. Эндогенная интоксикация: А- первой степени, Б- второй степени, В- третьей степени. 1- неизменные нейтрофилы, 2- макрофаги, 3- фибробласты, 4- дегенеративно измененные нейтрофилы.

Согласно показанных на рисунке 1 диаграмм нами выявлено, что основными признаками воспалительного процесса в зависимости от степени эндогенной интоксикации являются наличие дегенеративных клеточных элементов и активность макрофагальной реакции. Местно-неограниченный перитонит с эндогенной интоксикацией I степени сопровождается активной макрофагальной реакцией ($5 \pm 0,5\%$), увеличением числа нейтрофильных лейкоцитов (до 93%) с неизменной структурой ядер, незначительным количеством фибробластов (до 2%). При диффузном и разлитом перитоните 1 степень эндогенной интоксикации характеризует уменьшение количества неизменных ($89 \pm 0,1\%$ и $88 \pm 0,3\%$) и появление дегенеративно измененных нейтрофилов ($4 \pm 0,3\%$ и $5 \pm 0,4\%$) при сохраненной активной макрофагальной реакции.

При эндогенной интоксикации 2 степени пропорционально увеличивалось содержание дегенеративно измененных нейтрофилов ($5 \pm 0,5\%$ местно-неограниченный,

15±0,7% диффузный, разлитой 23±0,6%) и одновременно происходит снижение макрофагов в очаге воспаления независимо от формы перитонита (до 3%).

При 3 степени эндотоксикоза происходит резкое увеличение дегенеративно измененных нейтрофилов при диффузном и разлитом перитоните (26±0,8% и 31±1,1%) и снижение макрофагальной реакции (2±0,2 и 1±0,3), в то время как при местно-неограниченном перитоните она остается на прежнем уровне (3±0,1%).

В дальнейшем нами было проведено сопоставление клинико-лабораторных показателей эндотоксикоза (лейкоцитарного индекса интоксикации, концентрации средних молекул) с цифровыми показателями снятых гастроэнтерограмм, в которых прослежена закономерность, позволяющая утверждать, что имеется корреляционная, т. е. линейная (обратная) взаимосвязь между показателями эндогенной интоксикации и степенью пареза желудочно-кишечного тракта. Чем выше показатели эндогенной интоксикации, тем больше угнетение моторной функции желудочно-кишечного тракта (табл.3). Представление о нормальной моторной активности разных отделов желудочно-кишечного тракта (по величине максимальной амплитуды) формировалось путем снятия гастроэнтерограмм в группе 20 здоровых лиц. Возврат больных от 20 лет до 74(средний возраст 47±27лет).

Таблица 3

Степень тяжести пареза желудочно-кишечного тракта (по данным электрогастроэнтерографии) при разных степенях эндогенной интоксикации в предоперационном периоде.

До операции	Показатели макс. ампл.сокращ. в мкВ			
	Норма (n=20)	I степень эндогенной интоксикации	II степень эндогенной интоксикации	III степень эндогенной интоксикации
Желудок	122,2±16,6	52,38±2,36*	31,17±1,51**	21,46±1,10***
12-перстная кишка	49,69±3,2	26,96±1,13*	18,34±0,82**	12,48±0,55***
Тонкая кишка	52,0±4,2	21,42±1,47*	12,92±1,71**	7,88±0,48***
Толстая кишка	58,8±4,8	26,47±1,61*	13,55±1,22**	9,04±0,56***

Примечание. * - при сравнении с показателями нормы (p < 0,05); ** - при сравнении с показателями нормы и I степени эндогенной интоксикации (p < 0,01); *** - при сравнении с показателями нормы, I и II степени эндогенной интоксикации (p < 0,01); мкВ- микровольт

В последующем, нами были исследованы наиболее оптимальные методы патогенетической терапии у больных с III степенью эндогенной интоксикации, являющихся наиболее тяжелыми с клинической и патофизиологической точек зрения. В частности была проведена оценка эффективности терапии разными современными антибиотиками цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим), фторхинолонами

(ципрофлоксацин), карбопенемами (имипенем) на величины показателей белой крови (степень лейкоцитоза, изменение лейкоцитарной формулы). 1 группу составили 4 (25%) больных, которым применяли аминогликозиды (гентамицин), пенициллины, 2 группу 6 (37,5%) больных, которым применяли цефалоспорины 1-го поколения (цефазолин), 3 группу 6 (37,5%) больных, получавшие цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим), карбопенемы (имипенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин). У исследуемых использовали сходный внутримышечный путь введения антибиотиков. Результаты полученных исследований представлены на рис.2,3.

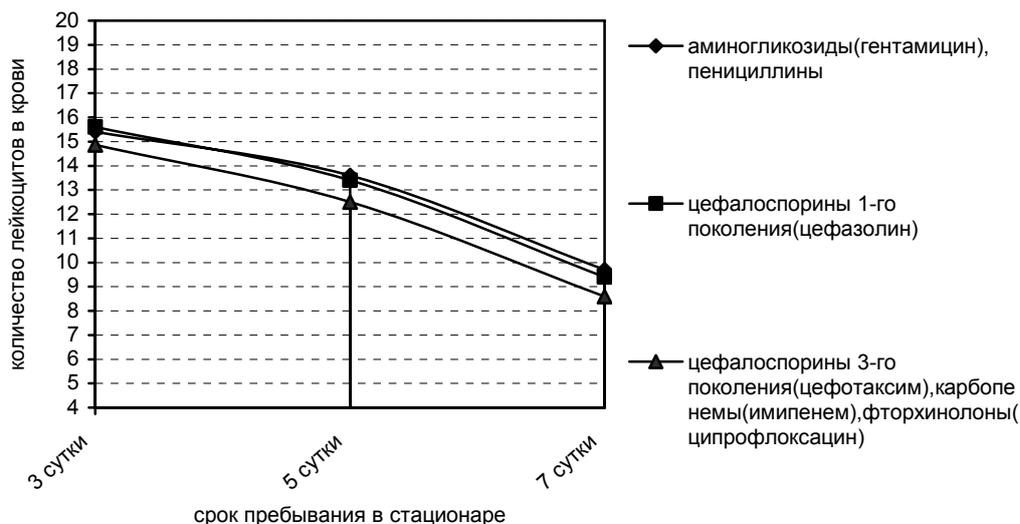


Рис. 2. Динамика общего количества лейкоцитов в крови у больных с 3 степенью эндогенной интоксикации

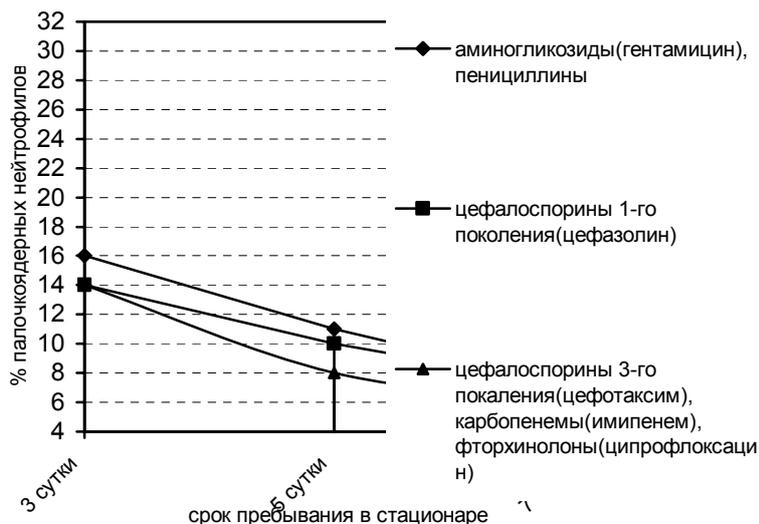


Рис. 3. Динамика количества палочкоядерных лейкоцитов в крови у больных с 3 степенью эндогенной интоксикации

Из представленных рисунков видно, что у больных 3 группы в разные интервалы времени показатели токсичности белой крови были меньше в сравнении с 1 и 2 группами исследуемых больных. Это выразилось в более быстром снижении уровня лейкоцитоза и нормализации лейкоцитарной формулы.

Выводы

1. При исследовании цитологической картины мазков-отпечатков, взятых из брюшной полости у больных с острым аппендикулярным перитонитом, выявлено, что с возрастанием степени эндогенной интоксикации уменьшается число нейтрофилов с неизменной структурой ядер, снижается активность макрофагальной реакции, возрастает число дегенеративных нейтрофильных лейкоцитов, что свидетельствует о развитии иммунной недостаточности и ослаблении реактивности организма.

2. По данным электрогастроэнтерографии, произведенных у всех обследуемых больных в предоперационном периоде, во-первых, обнаружено угнетение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, во-вторых, выявлена следующая прямая зависимость, чем выше тяжесть эндогенной интоксикации, тем более выражен парез желудочно-кишечного тракта. Эти показатели следует рассматривать как важные диагностические критерии для определения степени эндогенной интоксикации, их также можно использовать в дифференциальной диагностике и в лечении.

3. Патогенетически обоснованной антибиотикотерапией у больных с острым аппендикулярным перитонитом, имеющих III степень эндогенной интоксикации в постоперационном периоде, является применение препаратов группы цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим), карбопенемов (имипенем), фторхинолонов (ципрофлоксацин). Только эти антибиотики (в сравнении с другими) оказались способными уменьшить признаки воспаления брюшины (снизить лейкоцитоз, нормализовать лейкоцитарную формулу) и сократить сроки лечения больных с выраженной эндогенной интоксикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. –М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.- 240с.
2. Малков И.С., Биряльцев В.Н., Филиппов В.А. и др. Оценка диагностических возможностей энтерографии и сонографии при остром распространенном перитоните // Нижегородский медицинский журнал.-2007.-№6. - С. 67-72.
3. Малков И.С. с соавт. Критерии оценки синдрома эндогенной интоксикации при перитоните// Казан.мед.журн.- 2000.- Т.81.-№3.- С. 198-199
4. Островский В.К., Машенко А.В., Макаров С.В. Оценка тяжести и прогноз гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости // Хирургия.- 2007.-№1. – С. 33-37.
5. Федоров В.Д., Гостищев В.К., Ермолов А.С. и др. Современные представления о классификации перитонита и система оценки тяжести состояния больных // Хирургия. - 2000.-№4. – С.58-62.
6. Шуркалин Б.К. Гнойный перитонит.- М.: Два мира Прин., 2000. -224с.
7. Шуркалин Б.К., Кригер А.Г., Горский В.А. и др. Способы завершения операции при перитоните. / Хирургия. 2000. №2. С.33-37.

8. Яковлев С.В. Антибиотики в лечении сепсиса // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001.- Т.3, №3.-С.73.
9. Bartlett J.G. Intraabdominal sepsis // Med. Clin. North Amer. – 1995.- Vol.79, №3.- P.599-617.
10. Pomata M., Vargiu N., Martinasco L., Licheri S., Erdas E., Zonza C., Pisano G. La nostra esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle peritoniti diffuse // Generale Chirurgia.- 2002.- Vol. 23.- P.193-198.

PARTICULARITY OF PATHOGENIC AND PRINCIPLES OF PATHOGENIC THERAPY OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH ACUTE APPENDICITIS-RELATED PERITONITIS

A. B. Makarov, A. V. Dergunov

We performed the cytological analysis of impression smears, taken from the abdominal cavity of 86 patients with acute appendicitis-related peritonitis. It was detected that with the rise of the endogenous intoxication degree the number of neutrophils with intact nuclei structures decreases and the number of degenerative neutrophilic leukocytes increases that indicates the development of immunodeficiency and weakening of the organism's reactivity. Besides as a result of electrogastroenterography of the same patients during the preoperative period, we revealed the direct relation: the more serious the endogenous intoxication the more evident the paresis of gastrointestinal tract. These rates should be viewed as important diagnostic criteria to identify the degree of endogenous intoxication. The pathogenetically based antibiotic therapy for patients with acute appendicitis-related peritonitis having 3rd degree endogenous intoxication is the administration of 3rd generation cephalosporins (cephotaxim), carbopenems (imipenem), fluoroquinolones (ciprofloxacin).

Key words: endogenous intoxication, leukocytic index, medium molecules, bilirubin, common protein, transaminase, gastroenterography, leukocytosis

Дергунов А.В. – начальник кафедры патофизиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; vmeda-dissovet@yandex.ru

Макаров А.Б. – ординатор хирургической клиники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова