



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18988 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 39/00
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ФІБРИНОЗНОГО ПЕРИТОНИТУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМИ ХІРУРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

1

(21) u200607476
(22) 05.07.2006
(24) 15.11.2006
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.
(72) Тутченко Микола Іванович, Бережний Кирило Михайлович, Куюн Людмила Олександрівна, Хоменко Ігор Петрович
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
(57) Спосіб лікування гнійно-фібринозного перитоніту у хворих з гострими хірургічними захворюван-

2

нями, що включає призначення імуномодулятора поліоксидонію, який **відрізняється** тим, що проводять аналіз складу клітин перитонеального ексудату в динаміці під час операції і через одну добу після операції і у разі прогнозування несприятливого перебігу післяопераційного періоду поліоксидоній вводять внутрішньоочеревним способом через дренаж по 6 мг впродовж 5-7 діб в загальній дозі від 30 до 42 мг у залежності від тяжкості перебігу перитоніту.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до невідкладної хірургії і імунології.

В теперішній час перитоніт по важкості перебігу і частоті випадків післяопераційної смертності займає одне з центральних місць [1]. На перебіг перитоніту і тактику його лікування впливає порушення багатьох систем організму, серед яких важливе місце належить імунній системі. Сьогодні навіть в країнах з високим рівнем медичної та соціальної допомоги населенню рівень смертності при перитоніті досягає 35 %, а у хворих з септичним шоком - 60-70% [2, 3]. Відомо, що фактор часу у тактиці лікування перитоніту є вирішальним. Різнобічне вивчення перитоніту в умовах різних експериментальних моделей, а також у клініці показало, що у патогенезі цього захворювання визначальним ланцюгом є наявність осередку інфекції у черевній порожнині з послідовним прогресуванням запального процесу і наявністю надлишкової кількості мікроорганізмів. Практично усі види перитонітів супроводжуються появою значних змін у системі імунітету, які в одних випадках мають первинний характер, а у інших обумовлені наявністю попередніх захворювань різної етіології, таких як цукровий діабет, хронічних неспецифічних захворювань легень та інші. Переважна більшість процитованих робіт присвячена вивченню системної імунологічної відповіді, а також використанню внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій

імуномодулятора широкого спектру дії - мієлопіда і поліоксидонію з метою лікування цього захворювання [4, 5, 6].

Сьогодні відомо, що саме місцевий імунітет визначає наслідки захворювання легень, черевної порожнини та шкіри. Прояви місцевого імунітету суттєво відрізняються від системного, а нерідко не співпадають з ним. У зв'язку з вище зазначеним автори заявки запропонували використати імуномодулятор нового покоління - поліоксидоній, який застосований місцеве (внутрішньоочеревинно) для лікування хворих, які прооперовані у зв'язку з гострими хірургічними захворюваннями перитонітом, такими як гострий гангренозний апендицит, виразкова хвороба шлунку або дванадцятипалої кишки ускладненими перфорацією та перитонітом. Відомо, що переважна кількість хірургічних хворих вмирає саме після операції на 3-5 добу після неї в зв'язку з розвитком різних порушень, серед яких одне з центральних місць належить порушенням у системі імунітету. Тому професійне, обґрунтоване застосування імуномодулятора особливо місцево в цей період мало забезпечити ефективність комплексного традиційного лікування хірургічних хворих з гнійно-фібринозним перитонітом [7, 4].

Лікування й профілактика запальних ускладнень вищезгаданих захворювань один із ключових моментів інтенсивної терапії у до- та післяопераційний період. Деякі імуномодулятори, зокрема, поліоксидоній поряд зі своїм прямим імуномоду-

(19) UA (11) 18988 (13) U

люючим ефектом, впливає на відновлення гемоциркуляції, підтримує метаболізм слизової кишок та шлунку на рівні клітин, це забезпечує їх життєвільність.

У вітчизняній та світовій літературі пропонується декілька різноманітних способів лікування гнійно-фібринозних перитонітів. Але вони мають суттєві недоліки для застосування у хірургії гострих запальних захворювань органів черевної порожнини, так як вони використовують введення імуномодуляторів внутрішньовенне або внутрішньом'язово. Крім того, лікарі обох спеціальностей в переважній більшості цих способів застосовували різні антибіотики, наприклад, цефалоспорин в роботі [8] або імуномодулятори, дія яких була мало-ефективною [9].

Існує кілька аналогів способу лікування важких гнійно-фібринозних перитонітів. До них відносяться:

Так, відомий спосіб лікування важкого перитоніту у хворих прооперованих з діагнозом гострий холецистит, гострий панкреатит у хворих виявляли місцевий перитоніт. Автори [11] цього способу запропонували використання у хірургічній практиці лікування за допомогою поліферментних препаратів Вобензиму і Флогензиму, які не відносяться до класичних імуномодуляторів. Терапевтичні ефекти ензимних препаратів полягають в тому, що вони можуть впливати на функції клітин імунітету двома шляхами: прямим і опосередкованим. Ця дія ферменту пов'язана з інгібіцією α -макрोगлобіліном плазми крові через розщеплення низькомолекулярних пептидів з кініноподібною дією - брадикініну, інтерлейкінів - важливих регуляторів запалення. Інактивація цих пептидів, очевидно, є одним з механізмів протинабрякової та протизапальної дії ензимів.

Недоліком цього способу можна вважати спосіб введення Вобензиму післяопераційним хворим внутрішньом'язово, а не місцеве, як це пропонують автори способу, що пропонується.

Відомий спосіб лікування ускладненої внутрішньочеревної інфекції за допомогою внутрішньовенного введення протягом 5-7 діб цефалоспори-ну [8].

Недоліком цього способу є:

- у цьому способі пропонується застосування антибіотика цефалоспори-ну, як відомо, сьогодні існує багато різноманітних мікробів резистентних до цього антибіотика, а також грибкових збудників, таких як *Candida spp.*, які практично не піддаються лікуванню цим препаратом.

- системне введення антибіотика, який впливає як більшість антибіотиків на систему імунітету хворих негативно.

Відомий "Способ комплексного лечения вторичной иммунной недостаточности при гнойно-воспалительных заболеваниях с помощью иммуномодулирующей терапии", який обрано за прототип) [4]. У цій роботі імуномодулятор поліоксидоній вводили внутрішньом'язово за такою схемою - по 12 мг 1, 2, 3 добу, а потім через 2 доби (загальна доза для одного хворого складала 72 мг поліоксидонію).

Недоліками цього способу для застосування у хворих на гнійно-запальні захворювання є такі:

- даний спосіб пропонує використовувати імуномодулятор без дослідження змін стану місцевого імунітету, зокрема таких важливих показників як кількість та якісний склад клітин перитонеального ексудату у динаміці під час операції і через 1-2 доби після неї. Згідно наших даних аналіз кількості клітин ПЕ, а також збільшення кількості перитонеальних нейтрофілів при паралельному зменшенні кількості перитонеальних макрофагів свідчать про несприятливий прогноз післяопераційного періоду і може бути критерієм для призначення імуномодулятора [10].

В умовах розвитку місцевої гнійної інфекції при гнійно-фібринозних перитонітах більш доречним вважаємо локальне застосування імуномодуляторів, таких як поліоксидоній, мієлопід, та ін.

Задача корисної моделі - удосконалити спосіб лікування гнійно-фібринозного перитоніту і гострого запалення органів черевної порожнини, який супроводжується місцевими змінами імунітету - шляхом введення поліоксидонію місцеве внутрішньочеревним способом через одну добу після операції.

Технічний результат від вирішення поставленої задачі полягає у поліпшенні результатів лікування гострих запальних захворювань органів у хворих зі значними порушеннями місцевого імунітету шлунково-кишкового тракту, для поліпшення перебігу післяопераційного періоду, зниження кількості післяопераційних ускладнень і летальності цих хворих, скороченні матеріальних витрат на лікування даної патології та поліпшенні якості життя. Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі який включає призначення імуномодулятора поліоксидонію, згідно корисної моделі, проводять аналіз складу клітин перитонеального ексудату в динаміці під час операції і через одну добу після операції і у разі прогнозування несприятливого перебігу післяопераційного періоду поліоксидоній вводять внутрішньочеревним способом через дренаж по 6 мг впродовж 5-7 діб в загальній дозі від 30 до 42 мг у залежності від тяжкості перебігу перитоніту.

Поліоксидоній призначали хворим, у яких через 1 добу після операції збільшувалась загальна кількість КПЕ, а також спостерігали збільшення кількості перитонеальних нейтрофілів при паралельному зменшенні числа перитонеальних макрофагів у порівнянні з їх величинами під час операції. Препарат вводили внутрішньочеревним способом через дренаж.

Спосіб виконується наступним чином:

Через 1 добу після операції 1 ампулу (6 мг поліоксидонію) розчиняють у 150 мл стерильного фізіологічного розчину і вводять через дренажну трубку протягом 2-3 годин внутрішньочеревним способом. Поліоксидоній згідно розробленої авторами схеми вводять хворим впродовж 5-7 діб по 6 мг. У залежності від важкості перебігу перитоніту призначають від 30 до 42 мг імуномодулятора.

Даним способом у Київський міський лікарні швидкої медичної допомоги у відділеннях хірургії проліковано 17 хворих.

Результати застосування внутрішньочеревного введення поліоксидонію у порівнянні з аналогічною групою хворих, у яких цей спосіб імуномоде-

люючої терапії не застосовувався. Група порівняння була рівноцінною і складала 20 хворих. Важкість перебігу післяопераційного перитоніту була

однаковою і перитоніт визначали як важкий розповсюджений гнійно-фібринозний, табл.

Таблиця

Результати дослідів	Результати лікування хворих з важким гнійно-фібринозним перитонітом поліоксидонієм			
	без застосування препарату		з застосуванням препарату	
Кількість лейкоцитів крові, $\times 10^9/\text{мл}$	10,77 \pm 1,76		6,2 \pm 1,34*	
	8,84 \pm 1,71			
Загальна кількість клітин перитонеального ексудату (КПЕ) $\times 10^6/\text{мл}$	I 17,92 \pm 3,39		1,4 \pm 0,12**	
	II 7,95 \pm 1,53*			
Якісний склад клітин перитонеального ексудату	ПМ	ПН	ПМ	ПН
	39,8 \pm 2,39	47,4 \pm 3,19	49,1 \pm 2,7*	37,3 \pm 1,4
	43,8 \pm 1,74	37,8 \pm 3,07		
Фагоцитоз % ФЧ	85,12 \pm 2,6		89,27 \pm 2,3	
	1,88 \pm 0,15		3,9 \pm 0,03	
	73,33 \pm 3,61			
	2,26 \pm 0,17			

I - аналіз під час операції; II - через 1-2 доби після неї

* - відмінності між групами хворих з серозно-фібринозним і гнійно-фібринозним перитонітами достовірні, $p < 0,05$;

** - відмінності між групами хворих з серозно-фібринозним і гнійно-фібринозним перитонітами достовірні, $p < 0,01$;

Приклади конкретного застосування способу
Приклад 1. Хворий С., 30 років, історія хвороби №8298, поступив в КМКЛШМД у важкому стані з діагнозом: перфорація гострої язви тонкої кишки, розлитий гнійно-фібринозний перитоніт. З анамнезу було з'ясовано, що хворий на протязі місяця проходив обстеження і лікування в різних лікувальних закладах з різними діагнозами. Після проведення передопераційної підготовки хворий взятий в операційну. Під час операції виявлено перфорацію гострої виразки здухвинної кишки з розлитим гнійно-фібринозним перитонітом, множинними межпетельними абсцесами. Виконано зашивання гострої виразки, санація дренажу черевної порожнини, операція завершена програмованою лапаростомією. Через 2 доби при плановій санції були виявлені ще три гострі виразки здухвинної кишки, в зв'язку з чим виконана резекція 50 см здухвинної кишки з накладанням ілеотрансверзнастомозу і програмованої лапаростомії. Хворому ще три рази виконувалась планова санація черевної порожнини на 4, 6 і 8 добу, після чого рана була зашита. Хворий 12 діб знаходився у відділенні інтенсивної терапії та реанімації де йому проводилась комплексна консервативна терапія, яка включала: інфузійну терапію до 3-4 літрів/добу - розчини 5% глюкози, 0,9% розчину хлориду натрію, перфузійні розчини - сорбілакту та реосорбілакту, антибіотики широкого спектру дії - лефлосин по 1000 мг/добу, фортум - 4 гр/добу, блокатори протонної помпи - лосек 80 мг/добу, а також спазмолітики, протизапальні та знеболюючі препарати. Починаючи з другої доби після операції хворому внутрішньочеревинно почали вводити поліоксидоній по 12 мг/добу, а з 4 доби впродовж 5 діб поліоксидоній вводився в черевну порожнину через дренаж по 6 мг/добу. Слід зазначити, що коли

комплексну терапію було доповнено ще й внутрішньочеревним введенням поліоксидонію, стан хворого став значно поліпшуватись і при плановій санції на 4 добу після початку введення поліоксидонію явища перитоніту були куповані, що й дозволило при черговій плановій санції зашити черевну порожнину наглухо. На 25 добу хворий був виписаний з лікарні в задовільному стані.

Приклад 2. Хвора Ф., 81 рік, історія хвороби №9073, поступила в КМКЛШМД у важкому стані з діагнозом: жовчокам'яна хвороба, холедохолітіаз, механічна жовтяниця. Враховуючи вік хворої, супутню патологію впродовж 4 діб хворій проводилось консервативне лікування та обстеження. Незважаючи на проведену консервативну терапію стан хворої погіршився: посилювся больовий синдром, з'явилися явища перитоніту, тому хвора була взята в операційну. Під час операції був встановлений діагноз: жовчокам'яна хвороба, холедохолітіаз, гнійний холангіт, множинні холангіогенні абсцеси печінки з проривом в черевну порожнину, розлитий жовчний перитоніт. Хворій була виконана холецистектомія, холедохотомія з дренажуванням холедоха за Піковським, дренажування абсцесів печінки, санація та дренажування черевної порожнини. Післяопераційний стан залишався важким, впродовж 5 діб хвора перебувала у відділенні інтенсивної терапії та реанімації, де їй проводилась інтенсивна терапія, після чого хвора була переведена у відділення для подальшого консервативного лікування. Зразу після оперативного втручання хвора отримувала комплексну терапію: інфузійну терапію до 1,5 літрів/добу - розчини 5% глюкози, 0,9% розчину хлориду натрію, перфузійні розчини - сорбілакту та реосорбілакту, антибіотики широкого спектру дії - лефлосин по 500 мг/добу, метронідазол 1,5 гр/добу, а також спаз-

молітики, протизапальні та знеболюючі препарати. Починаючи з другої доби після операції в черевну порожнину через дренажі почали вводити поліоксидоній по 6 мг/добу впродовж 6 діб. Слід зазначити, що після введення поліоксидонію вже через добу значно зменшилась кількість вмісту ексудату, що виділявся по дренажах, а також змінився його характер з гнійно-фібринозного на серозний, що свідчить про стихання явищ перитоніту в черевній порожнині. На 7 добу дренажі були вилучені. На 14 добу був видалений дренаж із холедоха. Ще впродовж тижня хворий проводилась консервативна терапія, що необхідно для лікування супутньої патології. На 21 добу хвора була виписана додому в задовільному стані.

Список літератури:

1. Гаин Ю.М., Леонович Ю.М., Завада Н.В., Алексеев С.А., Руденок В.В., Шамрай С.В., Луневский А.В. Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции." Минск: ООО «Юнипресс», 2001. - 249с.
2. Останин Ф.Ф., Леплина О.Ю., Тихонова М.Э., Зайнутдинов Ю.Г., Стрельникова О.В., Черных Е.П. Хирургический сепсис. I. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции // Вестник хирургии. - 2002. - Т. 161. - №3. - С. 101-107.
3. Гавриленко Г.А., Кубышкин В.А., Тарасенко В.С., Белоклоков С.В. Перекисное окисление липидов при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости // Хирургия. - 1999. - №9. - С. 16-21.
4. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Пинегин Б.В., Маркова Т.П. Полиоксидоний - иммуномодулятор последнего поколения, итоги трех-

хлетнего клинического применения // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 1999. - №3. - С. 3-6.

5. Маркова Т.П., Хаитов Р.М., Чувилов Д.Г. Методические подходы к постановке иммунологического диагноза // Материалы 1-го конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии (Москва, 1997). - М.: ВИНТИ. - 1997. - С. 228.

6. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении // Лечащий врач. - 2000. - №8. - С. 34-36.

7. Козлов Ю.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении вторичной иммунной недостаточности при гнойно-септических заболеваниях // Механизмы действия и клиническое применение полиоксидония. М.: вып. 3. - С. 50-58.

8. Blot S., De Waile J.J. Critical issues in the clinical management of complicated intraabdominal infections // Drugs. - 2005. - V. 65. - N12, - P. 1611-1620.

9. Labro M.T. Interference of antibacterial agents with phagocyte function: immunomodulation or 'immuno-faire tales'? // Clinical Microbil. Reviews, - 2000. - V. 13. - N4. - P. 615-650.

10. Куюн Л.А., Бордонос В.Г., Бережной К.М., Дюговская Л.А. Способ прогнозирования тяжелого течения перитонита. АС №1652915.01.02.1991. - С. 1-6.

11. Стасенко А.А., Насенко В.Ф., Діброва Ю.А., Дронов О.І., Литвиненко О.М., Кучерук В.В. Місцевий імунітет травного тракту К.: Три крапки. - 2005. 199с.