

Применение озонированного физиологического раствора в комплексном лечении гнойных осложнений острого панкреатита

Ю.С. Винник

О.В. Перьянова

С.В. Якимов

О.В. Анишина

С.И. Петрушко

Кафедра общей хирургии
(зав. — проф. М.И.
Гульман) Красноярской
государственной
мелипинской академии

Application of the ozonyzed sodium solution in complex with antibiotics in management and prophylaxis of the acute pancreatitis septic complications

Yu.S. Vinnik

O.V. Perjanova

S.V. Jakirnov

O.V. Anishina

S.I. Petrushko

General Surgery Chair
(Chief — Prof. M. I.
Gulman) of Krasnoyarsk
State Medical Academy,
Russia

Введение

Острый панкреатит (ОП) является одним из распространенных заболеваний органов брюшной полости, требующих экстренного вмешательства (3-е место после острого аппендицита и острого холецистита) [2, 4, 6, 8]. Присоединение инфекции при панкреонекрозе резко ухудшает прогноз заболевания и в 1,5-2 раза увеличивает летальность [12, 14]. Одной из основных причин высокой летальности при деструктивном панкреатите является недостаточная эффективность применяемых антибактериальных препаратов на фоне широкого распространения антибиотикорезистентной микрофлоры [10, 11, 15]. В связи с этим возникает необходимость поиска новых, более эффективных и патогенетически обоснованных методов комплексного воздействия на возбудителей хирургической инфекции [9, 13, 16].

В настоящее время большое распространение получили окислительные методы лечения. Одно из перспективных направлений — озонотерапия. Озон оказывает бактерицидное действие. В результате окисления белков и липидов происходит деструкция цитоплазматических мембран микроорганизмов при воздействии на них озона [1, 5]. Минимальные дозы озона вызывают локальные повреждения мембран, прекращая процесс деления бактериальных клеток. Более высокие дозы приводят к повреждениям ряда ферментативных, транспортных и рецепторных систем, обеспечивающих жизнедеятельность бактериальной клетки, что ведет к ее гибели в результате поражения дыхания и возрастания проницаемости цитоплазматической мембраны, связанной с окислением фосфолипидов и липопротеидов биологических мембран, нарушением целостности оболочек бактериальных клеток [3, 7].

Материал и методы

Для изучения совместного действия озонированного физиологического раствора (ОФР) и антибиотиков на микроорганизмы в работе использовали культуры *Acinetobacter baumannii*, *Kiebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, выделенные нами у больных панкреонекрозом. Экспериментальная часть выполнена на 72 беспородных собаках обоего пола с массой тела от 12 до 20 кг.

Острый первично-гнойный перитонит (ОПГТТ) моделировали путем введения аутожелчи с суточной культурой *Acinetobacter baumannii* в правый долевого проток поджелудочной железы собаки. Операцию производили под комбинированным внутривенным наркозом при сохранении спонтанного дыхания. Операция состояла из верхней срединной лапаротомии, пункции желчного пузыря для забора аутожелчи: после выделения правого долевого протока осуществляли внутрипротоковое введение аутожелчи в дозе 0,2 мл/кг с 1 мл 3-миллиардной суточной культуры *Acinetobacter baumannii* под давлением свыше 50 мм вод. ст., после чего происходило характерное звездчатое окрашивание долек ПЖ, рассекали париетальную брюшину, дренировали брюшинное пространство трубчатым дренажем, выводили мобилизованный участок ПЖ в брюшинное пространство, имплантировали держатель лазер-доплер-флоуметра на висцеральную поверхность правой доли поджелудочной железы, после чего брюшину ушивали наглухо. Всего произведено 5 серий опытов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение животных по сериям (создание экспериментальной модели ОПГТТ)

Серия	Число животных	Метод лечения
I	12	Симптоматическое лечение
II	15	Лаваж брюшинного пространства ФР
III	16	Лаваж брюшинного пространства ОФР
IV	14	Лаваж брюшинного пространства ФР с антибиотиком
V	15	Лаваж брюшинного пространства ОФР+ФР с антибиотиком

Клиническая часть работы выполнена на базе 1-го и 2-го хирургических отделений, отделения интенсивной терапии и реанимации ГКБ № 7 Красноярск и содержит результаты применения озонотерапии у 28 больных с различными формами панкреонекроза. Контрольную группу составили 25 больных с деструктивными формами острого панкреатита, которым в послеоперационном периоде проводилось традиционное лечение без озонотерапии. Распределение больных в зависимости от вида панкреонекроза представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных по нозологии

Панкреонекроз	Группа больных	
	контрольная	основная
Очаговый гнойный	8	6
Субтотальный геморрагический	6	8
Субтотальный жировой	8	9
Тотальный смешанный	3	5
Итого	25	28

В обследуемой группе больных в течение 5-7 сут после операции 2 раза в день проводили сеансы сочетанного лаваж сальниковой сумки ОФР и ФР с антибиотиком. Озонирование ФР осуществляли непосредственно перед применением на установке "Медозон". В первые 5 сут ежедневно исследовали клинические, биохимические анализы крови и определяли люциферазный индекс (ЛИ).

С целью мониторинга состава микрофлоры у больных основной и контрольной групп проводились бактериологические исследования перитонеального экссудата, содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК), сальниковой сумки, крови, желчи.

Изолированные культуры идентифицировали с учетом морфотинкториальных, культуральных и биохимических свойств. Для определения биохимической активности наряду с традиционными дифференциально-диагностическими средами использовали тест-системы "Enterotest" ("Lachema", Чехия) и API 20E ("Bio Mérieux", Франция). Определение чувствительности исследуемых микроорганизмов к 12 антимикробным препаратам проводили методом E-тестов ("Etest", АБ "Биодиск", Швеция). Результаты E-тестов обрабатывали с помощью компьютерной программы WHONET (ВОЗ).

Результаты

С целью изучения сочетанного действия озонированного раствора и антибиотиков был проведен стендовый опыт. Экспериментальная часть включала 3 этапа. На первом этапе методом серийных разведений определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) и минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) цефазолина в отношении культур *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных нами у больных панкреонекрозом. МПК и МБК цефазолина для *Acinetobacter baumannii* составили 25 мкг/мл, для *Pseudomonas aeruginosa*— 50 мкг/мл, для *Klebsiella pneumoniae* — 6,25 мкг/мл.

На втором этапе работы определяли эффективность воздействия ОФР на культуры *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

Установили, что концентрация озонированного раствора, при которой происходит подавление жизнедеятельности микроорганизмов, находящихся в физиологическом растворе, составляет 4 мг/л. Оптимальное время действия препарата 10 мин.

На третьем этапе определяли совместное действие ОФР и антибиотика в отношении культур микроорганизмов. Исследуемые культуры, предварительно обработанные ОФР в концентрации 4 мг/л в течение 10 мин, вносили в разведения антибиотика. МПК и МБК цефазолина при совместном действии с озонированным раствором составили для *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* 6,25 мкг/мл, для *Klebsiella pneumoniae* 0,78 мкг/мл.

Синдром эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности при остром первично-гнойном панкреатите был изучен на 12 беспородных собаках обоего пола с массой тела от 10 до 14,5 кг. Операцию производили под комбинированным внутривенным наркозом при сохранении спонтанного дыхания.

Операция состояла в верхней срединной лапаротомии, пункции желчного пузыря для забора аутожелчи, после выделения правого долевого протока осуществляли внутрипротоковое введение аутожелчи в дозе 0,2 мл/кг с 1 мл 3-миллиардной суточной культуры *Acinetobacter baumannii* под давлением свыше 50 см вод. ст., рассекали париетальную брюшину, дренировали забрюшинное пространство трубчатым дренажем, выводили мобилизованный участок ПЖ в забрюшинное пространство, имплантировали держатель лазер-доплер-флоуметра на висцеральную поверхность правой доли поджелудочной железы, после чего брюшину ушивали наглухо.

Летальность в серии составила 100 % к исходу 2-х суток после моделирования. Степень обсемененности ПЖ составляла 10^9 — 10^{12} КОЕ на 1 г ткани. При гистологическом исследовании ПЖ наблюдался некроз, инфильтрация лейкоцитами. Мышечные ткани, прилегающие к мобилизованному участку ПЖ, частично или полностью некротизированы, отечны, инфильтрированы лейкоцитами.

Учитывая необходимость подведения лекарственного препарата непосредственно к железе, являющейся источником гнойного воспаления при ОПГП, мы сочли целесообразным исследовать эффективность изолированного лаважа ПЖ ФР; ФР с антибиотиком; ОФР; сочетанного применения ОФР и ФР с антибиотиком. К 3-м суткам послеоперационного периода в контрольной группе погибли все животные. Наименьшая летальность (71%) была в V серии эксперимента, при проведении сочетанного лаважа мобилизованного участка ОФР и ФР с антибиотиком. Степень обсемененности участков панкреонекроза при сочетанном лаваже мобилизованного участка ПЖ ОФР и ФР с антибиотиком снизилась до 10^6 - 10^8 КОЕ на 1 г ткани.

Сравнительная оценка интегральной токсичности крови при ОПГП в эксперименте показала наиболее низкое значение ЛИ в серии, где для лаважа мобилизованного участка ПЖ использовалось сочетание ОФР и ФР с антибиотиком.

После проведения стендового опыта и эксперимента на беспородных собаках метод сочетанного лаважа участков панкреонекроза ОФР и антибиотиком был внедрен в клиническую практику хирургического отделения, отделения анестезиологии и реанимации ГКБ № 7 Красноярска.

Под нашим наблюдением находилось 28 больных с различными формами деструктивного панкреатита. Диагноз ставили на основании клинико-лабораторных данных, результатов УЗИ и

(при наличии показаний) лапароскопического исследования. Интенсивную терапию продолжали в течение суток. Показанием к оперативному лечению являлось отсутствие эффекта от консервативной терапии, нарастание признаков перитонита и эндогенной интоксикации, некупирующийся острый панкреатит с нарастающей желтухой.

Ранние операции выполняли в сроки от 24 до 48 ч с момента поступления больных в стационар. Производили верхнюю срединную лапаротомию, абдоминализацию ПЖ, марсупиализацию сальниковой сумки. Трубоччатые дренажи для подведения ОФР, антибиотика к поджелудочной железе и оттока промывной жидкости устанавливали через отверстия в правом и левом подреберьях. По показаниям выполняли декомпрессию желчевыводящих путей.

В течение 5-7 суток пациенты находились на полном парентеральном питании. Начиная с первых суток послеоперационного периода производили сочетанный лаваж сальниковой сумки ОФР в объеме 800 мл с концентрацией озона 4-7 мг/л и ФР с антибиотиком в объеме 400 мл. Вначале инфузирвали через приводящий дренаж ОФР непрерывно-капельным методом со скоростью 15-20 капель в 1 минуту, затем раствор антибиотика. По результатам антибиотикограммы проводили замену антибиотика. Продолжительность лечения 8-10 сут. Показанием к отмене служило улучшение общего состояния больного, снижение лейкоцитоза, нормализация температуры, отсутствие клинико-лабораторных признаков синдрома эндогенной интоксикации.

Бактериологический контроль за проводимым лечением осуществляли в 1-е, 3-4-е и 7-14-е сутки послеоперационного периода. Доминирующей микрофлорой исследуемых патологических материалов у больных панкреонекрозом явились условно-патогенные представители семейства энтеробактерий и группы неферментирующих бактерий. Грамположительные микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *Streptococcus* выделялись в небольшом количестве, в основном из сред накопления.

При бактериологическом анализе перитонеального экссудата и содержимого сальниковой сумки на 3-4-е сутки послеоперационного периода установлено, что удельный вес высоковирулентных представителей рода *Proteus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* составил 74,2 % у больных контрольной группы и 57,6 % у больных исследуемой группы ($p < 0,05$). При этом микрофлора исследуемых материалов больных контрольной группы была представлена преимущественно ассоциациями грамотрицательных микроорганизмов в количестве $10^6 - 10^8$ КОЕ/мл. Встречались следующие сочетания микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila* и *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. У больных основной группы преобладали монокультуры в количестве $10^2 - 10^4$ КОЕ/мл. В монокультурах были представлены *Acinetobacter baumannii*, *Atealigenes faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida* и др.

При исследовании чувствительности к антимикробным препаратам выделенные культуры в большинстве случаев характеризовались полирезистентностью. К 3-м суткам послеоперационного периода на фоне сеансов сочетанного лаважа участков панкреонекроза раствором ОФР антибиотикограммы свидетельствовали о существенном повышении чувствительности микроорганизмов к антибиотику (табл. 3).

У больных с деструктивными формами острого панкреатита уже при поступлении в стационар наблюдался высокий уровень эндогенной интоксикации. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) был равен $11,3 \pm 0,1$ усл. ед., количество лейкоцитов $(19,6 \pm 2,3) \cdot 10^9$ /л. Уровень малонового диальдегида (МДА) увеличивался до $11,4 \pm 0,6$ мкмоль/л. ЛИ составил $0,63 \pm 0,08$ усл. ед., что соответствует тяжелой степени интоксикации.

К 5-м суткам послеоперационного периода на фоне сочетанного лечения ОФР и антибиотиками ЛИ в крови был равен $0,27 \pm 0,04$ усл. ед. ($p < 0,05$). Количество лейкоцитов снижалось до $(9,2 \pm 0,47) \cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$). ЛИИ оставался повышенным. Снижались показатели липопероксидации, уровень МДА составлял $7,3 \pm 0,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Амилаземия оставалась на уровне $23,7 \pm 4,9$ г/(ч·л). Активность АсТ уменьшилась до $0,41 \pm 0,07$ ммоль/(ч·л), и АлТ—до $0,61 \pm 0,05$ ммоль/(ч·л), что соответствовало верхней границе нормы. Увеличивались значения коэффициента де Ритиса до $0,68 \pm 0,07$ усл. ед. ($p < 0,05$). Тимоловая проба уменьшалась до

3,19±0,73 ед. ($p < 0,05$). Уровень билирубина снижался до нормы, активность ЩФ — до 259,1±13,7 нмоль(с·л) ($p < 0,05$). Показатели калия, натрия, кальция оставались в пределах нормы.

Таблица 3

Динамика чувствительности к антибактериальным препаратам культур микроорганизмов перитонеального экссудата, содержимого сальниковой сумки на фоне сочетанного лаважа с ОФР

Антибактериальный препарат	Количество штаммов, %					
	до применения ОФР (n = 114)			после сочетанного лаважа ОФР с антибиотиком (n = 78)		
	R	M	S	R	M	S
Амоксиклав	42±4,8	41±6,7	17±1,4	7±1,5***	29±3,7*	64±6,7***
Цефуроксим	46±4,7	37±3,5	17±1,6	4±1,0***	18±2,4*	78±5,9***
Цефотаксим	31±3,2	38±3,4	31±3,2	5±0,6***	12±1,7**	83±4,9***
Цефтазидим	20±1,4	48±4,2	32±3,1	4±1,1***	22±2,2**	74±4,7**
Имипенем	4±0,3	10±1,2	86±8,3	0***	3±0,4***	97±7,9*
Гентамицин	51±4,9	26±3,0	23±3,2	18±1,4***	6±1,2***	76±5,9***
Амикацин	2±0,1	24±0,3	74±5,6	0***	5±1,1***	95±7,5*
Ципрофлоксацин	7±0,3	16±1,7	77±5,8	0***	3±0,4***	97±7,9***
Тримоксазол	38±3,3	43±3,9	19±2,1	9±1,7***	20±3,6**	71±5,8***

Примечание: R — устойчивые, M — умеренно устойчивые, S — чувствительные микроорганизмы.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Послеоперационная летальность в основной группе составила 21,4 %. Умерли 2 больных с тотальным гнойным панкреатитом, 1 больной с субтотальным смешанным панкреонекрозом и 3 больных с субтотальным геморрагическим панкреонекрозом. Послеоперационная летальность в контрольной группе больных составила 27,8%. Продолжительность госпитализации у больных с деструктивными формами острого панкреатита снизилась при сочетанном лечении с 31,3±2,4 до 24,3±3,1 койко-дня ($p < 0,05$).

Таким образом, использование сочетанного лечения позволило снизить послеоперационную летальность у больных с деструктивными формами острого панкреатита с 27,8% до 21,4 % ($p < 0,05$), продолжительность пребывания больных в стационаре — с 31,3 до 24,3 дня.

Озонированный физиологический раствор повышает чувствительность *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* к бактерицидному действию цефазолина 8 раз. Эффективность применения цефазолина в отношении *Acinetobacter baumannii* увеличивается в 4 раза. При сравнении различных способов лаважа мобилизованного участка ПЖ при ОПП в эксперименте, установлено, что наиболее эффективным из предложенных методов является сочетанное применение ОФР и физиологического раствора с антибиотиками. Данная методика позволяет снизить уровень эндогенной интоксикации, эффективно воздействовать на микрофлору, уменьшить летальность в послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Аптасаров Э.А., Жамалов С.А., Алимжанов А.К. и др. Озонотерапия хирургической инфекции. В сб.: Актуальные вопросы хирургической инфекции. Семипалатинск. 1991. С. 16-17.
2. Буянов В.М., Огнев Ю.В., Кубышкин В.А. Диагностика и лечение острого панкреатита. // Экстренная хирургия органов брюшной полости. М., 1979. С. 76-88.
3. Васильев И.Т., Марков И.И., Колесова О. Е. и др. Озонотерапия больных с разлитыми формами перитонита. В сб.: Озон в биологии и медицине. Н. Новгород. 1992. С. 42-43.
4. Бэнкс П.А. Панкреатит: пер с англ. М.: Медицина, 1982. 208 с.
5. Дезент Л.А. Влияние озона на модуль упругости сдвига мембран эритроцитов. В сб.: Моделирование, патогенез и терапия гипоксических состояний. Горький, 1989.

6. Макаров И.А., Ротков И.Л., Кукош М.В. Гнойно-септические осложнения при хирургическом лечении деструктивного панкреатита. // Вести, хирургии. 1990. № 9. С. 55-59.
7. Прокопенко С.Т., Озонирование, УФО и антиоксидантная обработка крови у детей при эндотоксикозе. Автореферат дис. канд. мед. наук. СПб.. 1993.
8. Савельев В.С., Кубышкин В. А. Панкреонекроз. Состояние и перспектива. // Хирургия. 1993. № 6. С. 22-28.
9. Савельев В.С., Филимонов М.И. Острый панкреатит. // Пособие для врачей. М. 2000. С. 3.
10. Anderson M.C., Schiller W.R. Acute pancreatitis //Surg. Anna 1973. V. 5. № 3. P. 335-354.
11. Boymond P., Brand U., RohnerA. Traitement chinirgical des pancreatitis aigues necrosates/ // Helv. Chir. Acta. V. 46. № 5-6. P. 823-825.
12. Barzilay E., Kessler D., Beriot G. et al. Use of extracorporal supportive techniques as additional treatment for septicinduced multiple organ failure patients. Crit-Care-Med. 1989. V. 17. № 7. P. 634-637.
13. Christophic C., Hughes E.S.R., Modermo F. Prognostic significance of the absolute lymphocyte count in acute pancreatitis. // Amer. J. Surg. 1985. V. 150. № 3. P. 295-299.
14. Crentzfeldt W., Zankisch P. Intensive medical treatment of severe acute pancreatitis. // World J. Surg. 1981. V. 5. № 3. P. 341-350.
15. Gebhardt C. Therapeutic strategy in acute pancreatitis. Two surgical procedure. // Fortschr. Med. 1984. V. 102. № 9. P. 215-217.
16. Hollender L.F., Meyer C., Kauffmann J.P. Traitement chirurgical des pancreatitis aigus necroticohemorragiques. // J. Chir. (Paris). 1983. V. 120. № 11. P. 595-601.