

## ЛАКТОФЕРРИН КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

Михайличенко В.Ю.<sup>1</sup>, Трофимов П.С.<sup>1</sup>, Кчибеков Э.А.<sup>2</sup>, Самарин С.А.<sup>1</sup>, Топчиев М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

<sup>2</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, e-mail: eldar\_76@inbox.ru

Эндогенная интоксикация сопровождает и осложняет течение любого гнойно-воспалительного процесса. Несмотря на развитие детоксикационных и сорбционных технологий, актуальность данного вопроса не уменьшается. Целью работы являлось изучение роли лактоферрина, как маркера эндогенной интоксикации и показателя напряженности систем детоксикации организма при распространенном перитоните. Материал и методы исследования. В основе работы проанализирован результат обследования и лечения 166 больных в возрасте от 18 до 90 лет в период с 2009 по 2016 г., прооперированных по поводу распространенного перитонита. Группа сравнения состояла из 70 пациентов, основная - из 96, где лечение в послеоперационном периоде дополнялось электростимуляцией перистальтики ЖКТ, гастроэнтеросорбцией, ранним энтеральным питанием сбалансированными смесями, пролонгированными новокаиновыми блокадами брыжейки и медикаментозной стимуляцией перистальтики через внутрибрыжеечные микроиригаторы. Среди методов исследования проводился анализ динамики лактоферрина в сыворотке крови больных в до- и послеоперационном периоде. Оценивалась корреляция последнего с другими показателями эндогенной интоксикации и данными компьютерной электрогастроэнтерографии. Результаты и их обсуждение. Установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем лактоферрина и другими показателями эндогенной интоксикации, а также функциональной недостаточностью желудка и кишечника. Следовательно, лактоферрин можно использовать как один из показателей эндогенной интоксикации. По его уровню в сыворотке крови и в экссудате из брюшной полости судить о степени выраженности эндотоксикоза, напряженности детоксикационных систем организма, прогнозировать дальнейшее течение патологического процесса.

Ключевые слова: перитонит, лактоферрин, эндогенная интоксикация, диагностика, лечение.

## LACTOFERRIN AS AN INDICATOR OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN DIFFUSE PERITONITIS

Mykhaylichenko V.Yu.<sup>1</sup>, Trofimov P.S.<sup>1</sup>, Kchibekov E.A.<sup>2</sup>, Samarin S.A.<sup>1</sup>, Topchiev M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

<sup>2</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: eldar\_76@inbox.ru

Endogenous intoxication accompanies and complicates the course of any purulent-inflammatory process. Despite the development of detoxification and sorption technologies, the urgency of this issue does not diminish. The aim of the work was to study the role of lactoferrin as a marker of endogenous intoxication and an indicator of the intensity of the organism's detoxification systems in the course of widespread peritonitis. We performed analysis the results of the examination and treatment of 166 patients 18 - 89 years old in the period from 2009 to 2016 operated due to diffused peritonitis. The control group consisted of 70 patients, the main group – 96 Treatment in the postoperative period was supplemented by electrical stimulation of peristalsis of the gastrointestinal tract, gastroenterosorption, early enteral feeding, prolonged novocaine blockade of mesentery and pharmacological stimulation of motility through intramesenterial microirrigation. The analysis of the dynamics of lactoferrin in the serum of patients in the pre - and postoperative period was among the methods of investigation. The correlation of the level of lactoferrin and other indicators of endogenous intoxication and data of computer electrogastroenterography was revealed. Therefore, the level of lactoferrin in the blood and exudate from the abdominal cavity can be used as parameter of endotoxemia, and the indicator of tension of detoxification systems.

Keywords: peritonitis, lactoferrin, endogenous intoxication, diagnostics, treatment.

Эндогенная интоксикация сопровождает и осложняет течение любого гнойно-воспалительного процесса. Несмотря на развитие детоксикационных и сорбционных технологий, актуальность данного вопроса не уменьшается [1]. Во многом это связано не

только с чисто технической стороной, но и с состоянием детоксикационных систем организма [2]. Многие больные с распространенным перитонитом, поступая в стационар, уже находятся в состоянии разной степени выраженности интоксикации [3; 4]. Об этом свидетельствуют не только общеклинические симптомы, но и результаты лабораторных исследований, такие как лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), молекулы средней массы (МСМ), малоновый диальдегид (МД), диеновые конъюгаты (ДК) [5; 6]. Но их недостаток очевиден: отображают только лишь уровень эндотоксикоза и не дают никакой информации о состоянии детоксикационных систем организма. Не располагая такими данными, сложно прогнозировать дальнейшее течение патологического процесса и своевременно вносить коррективы в лечебный процесс, подключая различные сорбционные технологии, вплоть до экстракорпоральных методов детоксикации [7; 8].

Одним из показателей, который позволяет получить информацию не только об уровне эндогенной интоксикации, но и о напряженности систем детоксикации организма, является лактоферрин (ЛФ) – является представителем семейства трансферринов и представляет собой железосодержащий гликопротеин. ЛФ в ряде современных исследованиях проявил себя как высокочувствительный маркер воспалительного процесса [6].

Благодаря высокому уровню развития элементной базы электроники и компьютерной техники большое внимание заслуживает селективная электрогастроэнтероколонография с возможностью графической визуализации полученной информации. Данная методика позволяет зарегистрировать и преобразовать биоэлектрические потенциалы желудка и различных отделов кишечника в цифровые значения, а компьютерные технологии - провести их обработку. Учитывая возможность не только регистрации, визуализации, но и хранения цифровых данных в электронном формате, становится возможным проводить объективную диагностику различных нарушений функции ЖКТ, осуществлять своевременный контроль лечения и оценивать его эффективность. Немаловажным является и возможность своевременной дифференциальной диагностики механической и динамической природы нарушения проходимости кишечной трубки, что также делает актуальным изучение компьютерной электрогастроэнтерографии [3; 4].

**Цель исследования** – изучить роль лактоферрина как маркера эндогенной интоксикации и показателя напряженности систем детоксикации организма при распространенном перитоните.

**Материалы и методы исследования.** Нами был проведен анализ историй болезни 166 пациентов, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ № 7» г. Симферополя в период с 2009 по 2016 г. Общее количество больных с распространенным перитонитом 166 человек в возрасте от 18 до 89 лет. Среди причин

перитонита, в нашем исследовании, встречались следующие нозологии: перфорация гастродуоденальной язвы - 68 (40,96%), спаечная кишечная непроходимость - 14 (8,43%), гангренозно-перфоративный холецистит - 38 (22,89%), перфорация тонкой кишки - 7 (4,22%), гангренозно-перфоративный аппендицит - 39 (23,49%). В группе сравнения (70 пациентов) был проведен ретроспективный анализ результатов стандартных методов лечения пареза ЖКТ, включающий обезболивание, санацию и дренирование брюшной полости, интубацию кишечника, антибактериальную и парентеральную детоксикационную терапию, а также коррекцию гемодинамики, медикаментозную терапию пареза кишечника в период с 2009 по 2012 г. В основной группе (96 пациентов, с 2013 по 2016 г.) лечение в послеоперационном периоде дополнялось электростимуляцией перистальтики ЖКТ, гастроэнтеросорбцией, пролонгированными новокаиновыми блокадами брыжейки и медикаментозной стимуляцией перистальтики через установленные интраоперационно микроирригаторы, ранним энтеральным питанием сбалансированными смесями [9]. Распределение больных в группах по полу, возрасту, патологии, обследованию, выполненному оперативному лечению однотипное.

Из лабораторных методов исследования проводилось определение уровня ЛИИ, МСМ, МД, ДК, ЛФ в плазме крови и в экссудате из брюшной полости [6; 10]. О функциональной активности желудка и кишечника судили по данным компьютерной электрогастроэнтерографии. Из статистических методов использовались параметрический, непараметрический, корреляционный компьютерный анализ.

### **Результаты и их обсуждение**

Показатели эндогенной интоксикации до операции в обеих группах значительно превышали норму, что в основной группе составляло: ЛИИ ( $4,50 \pm 1,50$ ) у.е., МСМ: плазма – ( $0,78 \pm 0,09$ ) у.е., эритроциты – ( $1,05 \pm 0,06$ ) у.е., показатели ПОЛ ДК – ( $7,22 \pm 0,40$ ) нмоль/л, МД – ( $9,24 \pm 0,26$ ) нмоль/л, ЛФ сыв. – ( $2990 \pm 765$ ) нг/мл (табл. 1). В основной группе на фоне проводимой терапии мы наблюдали выраженное снижение показателей интоксикации в отличие от группы сравнения уже в раннем послеоперационном периоде. К 1-м суткам в основной группе ЛИИ составил ( $4,53 \pm 0,58$ ) у.е., МСМ: плазмы – ( $0,67 \pm 0,09$ ) у.е., эритроциты – ( $0,92 \pm 0,05$ ) у.е., показатели ПОЛ ДК – ( $7,11 \pm 0,43$ ) нмоль/л, МД – ( $9,05 \pm 0,35$ ) нмоль/л, ЛФ сыв. – ( $2500 \pm 570$ ) нг/мл. В первые сутки после операции ЛФ экс. составил в основной группе ( $12480 \pm 510$ ) нг/мл. Важно отметить, что и в дальнейшем имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей эндогенной интоксикации в основной группе, более значимое, в отличие от группы сравнения.

Таблица 1

Динамика показателей эндогенной интоксикации в группе сравнения и основной

Показатель	Норма	Группа больных	До операции	1-е сутки	3-5-е сутки	6-8-е сутки
МСМ Плазма ( $\lambda = 254$ ), у.е.	0,30±0,05	Сравнения	0,79±0,07	0,73±0,06	0,64±0,07	0,49±0,06
		Основная	0,78±0,08	0,67±0,09	0,45±0,06	0,34±0,04
МСМ Эритро. ( $\lambda = 254$ ), у.е.	0,75±0,05	Сравнения	1,04±0,04	1,01±0,05	0,94±0,05	0,88±0,05
		Основная	1,05±0,06	0,92±0,05	0,81±0,04	0,76±0,03
ЛИИ	1,30±0,5	Сравнения	4,70±1,20	4,91±0,67	2,73±0,34	1,87±0,19
		Основная	4,50±1,50	4,53±0,58	1,81±0,28	1,40±0,12
ДК (нмоль/л)	2,78±0,20	Сравнения	7,24±0,45	7,32±0,44	6,64±0,23	5,39±0,21
		Основная	7,22±0,40	7,11±0,43	5,35±0,49	2,88±0,18
МД (нмоль/л)	3,79±0,05	Сравнения	9,45±0,38	9,34±0,34	7,90±0,34	5,20±0,16
		Основная	9,24±0,26	9,05±0,35	5,38±0,23	4,24±0,18
ЛФ (нг/мл) сыв.	1050±55	Сравнения	3110±105	2770±302	2140±254	1940±238
		Основная	2990±765	2500±570	1960±324	1740±331
ЛФ (нг/мл) экс.		Сравнения		12640±350	9420±966	6900±547
		Основная		12480±510	9040±889	4040±689
p			<0,05**	<0,05**	<0,05***	<0,05***

Примечание: \* - без учета послеоперационной летальности; \*\* – достоверность различий, рассчитанная по отношению к норме; \*\*\* – достоверность различий, рассчитанная по отношению к группе сравнения.

Больные, которые поступали в стационар с распространенным перитонитом на фоне спаечной кишечной непроходимости, до операции имели показатели электрогастроэнтерографии несколько отличные от других нозологий. Наблюдалось существенное снижение амплитуды и ритмичности сигнала на участках толстой кишки, дистальнее места нарушения проходимости и высокими показателями проксимальнее. В нашем исследовании амплитуда и ритмичность сигнала желудка составила (0,95 ± 0,14) мВ, (1,55 ± 0,20) цикл/мин, двенадцатиперстной кишки - (0,75 ± 0,08) мВ, (4,12 ± 0,65) цикл/мин, тонкой кишки - (0,77 ± 0,05) мВ, (3,92 ± 0,19) цикл/мин, толстой кишки - (0,16 ± 0,03) мВ, (0,14 ± 0,01) цикл/мин. Проведение адгезиолизиса привело к восстановлению проходимости ЖКТ, санации и дренирования брюшной полости в послеоперационный период и восстановление моторно-эвакуаторной функции почти не отличались от больных, где причиной перитонита были другие острые хирургические заболевания брюшной полости.

Ранняя спаечная кишечная непроходимость была диагностирована в послеоперационном периоде у 5 (7,14%) больных группы сравнения, и у 3 (3,13%) больных основной группы в течение первых 3-5 суток после операции дифференцировали с помощью разработанной нами компьютерной электрогастроэнтерографии и предложенного

рентгенологического мониторинга. Спайки, вызвавшие непроходимость, локализовались в области дистального участка подвздошной кишки и восходящего отдела толстой кишки. На 3-5-е сутки послеоперационного периода по данным компьютерной электрогастроэнтерографии наблюдалось повышение амплитуды и ритмичности сигнала, а по результатам рентгенконтроля - увеличение диаметра кишечной трубки выше уровня странгуляции по сравнению с дистальными отделами. Амплитуда и ритмичность сигнала на 3-5-е сутки составили: желудок -  $(1,45 \pm 0,09)$  мВ и  $(2,17 \pm 0,15)$  цикл/мин, двенадцатиперстная кишка -  $(1,15 \pm 0,07)$  мВ и  $(4,25 \pm 0,18)$  цикл/мин, тонкая кишка -  $(1,12 \pm 0,07)$  мВ и  $(3,16 \pm 0,20)$  цикл/мин, толстая кишка -  $(0,12 \pm 0,01)$  мВ и  $(0,18 \pm 0,02)$  цикл/мин. Следует отметить, что благодаря интраоперационно установленным рентгеноконтрастным меткам рентгенологическое исследование можно было выполнить сразу при возникновении признаков механического нарушения проходимости кишечника в отличие от рентгенологического контроля пассажа бария по кишечнику, когда требуется определенное время (от 6 до 24 часов) для выполнения серии снимков. По данным рентгенологического мониторинга был увеличен диаметр тощей кишки на уровне связи Трейца  $(73 \pm 4)$  мм, подвздошной у илеоцекального угла  $(68 \pm 4)$  мм, купола слепой кишки  $(114 \pm 5)$  мм, но показатели диаметра печеночного угла толстого кишечника и его ректосигмоидного отдела не превышали норму либо были спавшимися -  $(48 \pm 4)$  мм и  $(46 \pm 3)$  мм соответственно. После установления по данным наших исследований ранней спаечной кишечной непроходимости больным выполняли оперативное вмешательство. Интраоперационно диагноз ранней спаечной кишечной непроходимости подтверждался. Выполнялся адгезиолизис, трансанальная интубация тонкой кишки, санация и дренирование брюшной полости полипропиленовыми дренажами.

Данные компьютерной электрогастроэнтерографии в основной группе, так же как и в группе сравнения, перед операцией продемонстрировали снижение среднего значения амплитуды и ритмичности сигнала: желудка -  $(0,79 \pm 0,09)$  мВ,  $(0,85 \pm 0,16)$  цикл/мин, двенадцатиперстной кишки -  $(0,39 \pm 0,09)$  мВ,  $(2,78 \pm 0,27)$  цикл/мин, тонкой кишки -  $(0,34 \pm 0,08)$  мВ  $(1,40 \pm 0,15)$  цикл/мин, толстой кишки -  $(0,32 \pm 0,07)$  мВ,  $(0,45 \pm 0,08)$  цикл/мин. В первые послеоперационные сутки отмечался выраженный парез, показатели амплитуды и ритмичности были ниже, чем при поступлении: желудок -  $(0,52 \pm 0,09)$  мВ,  $(0,67 \pm 0,06)$  цикл/мин, двенадцатиперстная кишка -  $(0,25 \pm 0,04)$  мВ,  $(0,82 \pm 0,07)$  цикл/мин, тонкая кишка -  $(0,29 \pm 0,06)$  мВ,  $(0,74 \pm 0,11)$  цикл/мин, толстая кишка -  $(0,19 \pm 0,05)$  мВ,  $(0,47 \pm 0,06)$  цикл/мин. Разница между показателями основной группы и группы сравнения незначительная. Начиная с 3-5-го дня после операции при анализе данных компьютерной электрогастроэнтерографии на фоне проводимого лечения нормализация изучаемых

показателей в основной группе по сравнению с группой сравнения характеризовалась увеличением амплитуды и ритмичности сигнала (табл. 2, 3).

Между нарастающей степенью эндогенной интоксикации и показателей тяжести угнетения моторной функции ЖКТ у больных с распространенным перитонитом имеется статистически достоверная взаимоусугубляющая зависимость ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Показатели амплитуды сигнала электрогастроэнтерографии в группе сравнения и основной у пациентов без признаков механического нарушения проходимости ЖКТ (мВ)

Отдел ЖКТ	Норма (n=150)	Группа больных	До операции	1-е сутки	3-5-е сутки	6-8-е сутки
Желудок	2,22±0,21	Сравнения	0,79±0,09	0,49±0,08	0,83±0,09	1,56±0,13
		Основная	0,79±0,09	0,52±0,09	1,35±0,11	2,18±0,12
Двенадцати-перстная кишка	1,18±0,13	Сравнения	0,39±0,06	0,24±0,04	0,55±0,08	0,79±0,09
		Основная	0,39±0,09	0,25±0,04	0,85±0,07	1,05±0,09
Тонкая кишка	1,25±0,13	Сравнения	0,37±0,05	0,23±0,04	0,48±0,07	0,89±0,08
		Основная	0,34±0,08	0,29±0,06	0,72±0,09	1,15±0,06
Толстая кишка	1,15±0,11	Сравнения	0,33±0,08	0,18±0,04	0,49±0,06	0,78±0,08
		Основная	0,32±0,07	0,19±0,05	0,69±0,08	1,02±0,09
p			<0,05**	<0,05**	<0,05***	<0,05***

Примечание: \* - без учета ранней спаечной кишечной непроходимости и послеоперационной летальности; \*\* – достоверность различий, рассчитанная по отношению к норме; \*\*\* – достоверность различий, рассчитанная по отношению к группе сравнения.

Таблица 3

Показатели ритмичности сигнала электрогастроэнтерографии в группе сравнения и основной у пациентов без признаков механического нарушения проходимости ЖКТ (цикл/мин)

Отдел ЖКТ	Норма (n=150)	Группа больных	До операции	1-е сутки	3-5-е сутки	6-8-е сутки
Желудок	3,45±0,52	Сравнения	0,84±0,11	0,59±0,05	0,89±0,13	2,36±0,20
		Основная	0,85±0,16	0,67±0,06	1,27±0,14	3,14±0,24
Двенадцати-перстная кишка	6,35±0,95	Сравнения	2,80±0,28	0,77±0,08	1,45±0,17	3,86±0,28
		Основная	2,78±0,27	0,82±0,07	2,28±0,18	5,76±0,32
Тонкая кишка	5,62±0,45	Сравнения	1,36±0,13	0,67±0,08	1,24±0,14	3,34±0,26
		Основная	1,40±0,15	0,74±0,11	1,82±0,16	5,16±0,32
Толстая кишка	1,70±0,14	Сравнения	0,44±0,04	0,34±0,03	0,52±0,06	0,94±0,17
		Основная	0,45±0,08	0,47±0,06	0,84±0,08	1,44±0,18
p			<0,05**	<0,05**	<0,05***	<0,05***

Примечание: \* - без учета ранней спаечной кишечной непроходимости и послеоперационной летальности; \*\* –

достоверность различий, рассчитанная по отношению к норме; \*\*\* – достоверность различий, рассчитанная по отношению к группе сравнения.

При проведении анализа данных нами отмечена корреляционная взаимосвязь между уровнем лактоферрина и некоторыми показателями эндогенной интоксикации, изучаемыми параметрами функциональной недостаточности желудка и кишечника. Концентрация лактоферрина на фоне лечения снижается, более существенно в основной группе, где для снижения интоксикационного синдрома использовались сорбционные технологии и дополнительная стимуляция перистальтики желудка и кишечника с помощью электростимуляции, а также при введении лекарственных препаратов через внутрибрюшечные микроирригаторы.

**Выводы.** Периферическая компьютерная электрогастроэнтерография и рентгенологические методы исследования состояния кишечной трубки с использованием рентгеноконтрастных меток в сочетании с лабораторными методами исследований являются объективными методами мониторинга течения послеоперационного пареза ЖКТ у хирургических больных. Изучение и анализ динамики изменений показателей эндогенной интоксикации, в том числе уровня лактоферрина сыворотки крови и экссудата из брюшной полости, а также компьютерной электрогастроэнтерографии, предложенные методы рентгенологического исследования состояния кишечной трубки у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и распространенным перитонитом с выраженным парезом желудка и кишечника - позволяют ускорить получение данных о функциональном состоянии ЖКТ и своевременно выявить развитие осложнений.

### Список литературы

1. Ермолов А.С., Шляховский И.А., Храменков М.Г. Состояние хирургической помощи больным с острыми заболеваниями органов брюшной полости за 2008-2012 гг. и 2012 г. V Конгресс московских хирургов, Москва 2013 // Медицинский алфавит. 2013. №2. С. 5-13.
2. Кушалаков А.М. Клинико-иммунохимическая диагностика и прогнозирование осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости: автореф. дис... канд. мед. наук. Астрахань, 2004. 22 с.
3. Каракурсаков Н.Э. Измерение и мониторинг внутрибрюшного давления у больных в послеоперационном периоде // Хирургия Украины. 2013. №1. С. 82-85.
4. Трофимов П.С., Михайличенко В.Ю., Самарин С.А. Сравнительная оценка различных методов лечения пареза желудочнокишечного тракта при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19.

№11. С.107-112.

5. Михайличенко В.Ю., Самарин С.А., Каракурсаков Н.Э., Андроник Ю.А. Элементы fast track интенсивной терапии при разлитом гнойном перитоните в хирургической практике // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016. Т.1. №2. С.201-204.
6. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль лактоферрина в биологических средах человека // Современные проблемы науки и образования. 2017. №3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26522> (дата обращения: 05.10.2018).
7. Ермолов А.С., Шляховский И.А., Храменков М.Г. Состояние хирургической помощи больным с острыми заболеваниями органов брюшной полости за 2008-2012 гг. и 2012 г. V Конгресс московских хирургов, Москва 2013 // Медицинский алфавит. 2013. №2. С.5-13.
8. Самарин С.А., Михайличенко В.Ю., Каракурсаков Н.Э., Старых А.А. Эффективность применения fast track интенсивной терапии при разлитом гнойном перитоните в хирургической практике // Перитонит от а до я (всероссийская школа): материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (Ярославль, 18-19 мая 2016 г.) / Под редакцией А.Б. Ларичева. Ярославль: Аверс-Плюс, 2016. С.389-391.
9. Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Измайлов А.Г. Некоторые аспекты лечения больных с острой кишечной непроходимостью // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т.7. №5. С.53-55.
10. Немцова Е.П., Иванова Л.М., Якубовская Р.И. Иммуноферментный метод определения лактоферрина человека и его использование для диагностики гнойно-септических осложнений // Вопр. химии. 1995. Т.41. №3. С. 58-61.