На правах рукописи

ЕСИПОВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНООКСИДА АЗОТА И ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В УРОЛОГИИ

14.01.23 - Урология

14.01.12 - Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук
Костин Андрей Александрович

Официальные оппоненты:

Амосов Александр Валентинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий отделением лучевых методов диагностики НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Даренков Сергей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра урологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий кафедрой урологии Федерального бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомится в библиотеке Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3) и на сайте http://www.nmicr.ru.

Автореферат разослан «____»_____2020 года

Ученый секретарь
доктор биологических наук Немцова Елена Романовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. За последние годы произошел гигантский скачок в развитие малоинвазивных хирургических методов лечения, в том числе и в урологии. Это позволило снизить частоту развития послеоперационных осложнений в два раза [Каприн А.Д. и соавт., 2019; Костин А.А. и соавт., 2019; Алексеев Б.Я. и соавт., 2017; Шадеркина В.А. и соавт., 2017].

Вместе с тем развитие послеоперационных осложнений встречается довольно часто и составляет 10,7% [Глыбочко П.В. и соавт., 2017; Еникеев Д.В. и соавт., 2017; Geavlete, B. et al., 2015; Herrmann T.R. et al., 2016]. Госпитальная инфекция (ГИ) - одна из актуальных проблем современного здравоохранения. Внедрение в урологическую практику большого количества искусственных материалов, привело к развитию «катетерассоциированной инфекции мочевыводящих путей», или «биопленочной инфекции» [Перепанова Т.С. и соавт., 2017; Kram W. et al., 2016; Lederer J.W. et al., 2014].

Таким образом, основные причины инфекции мочевых путей - восходящий путь через уретральные катетеры и дренажи [K.G.Naber et al., 2001]. При «грязных» хирургических пособиях частота послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений без антибактериальной профилактики может достигать 40%, тогда как с ней - 7,1%, при контаминированных инфекциях – 20% и 6,4% соответственно [Rhodes N.J. et al., 2015; Перепанова Т.С. с соавт., 2007, 2017; Gottrup F. et al., 2005].

Проанализированы различные подходы и методики, направленные на профилактику послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений и как итог благоприятный исход хирургического лечения [Буданов П.В. и соавт., 2015; Додова Е.Г. и соавт., 2015; Kostakioti M. et al., 2013; Wu H., Moser C., Wang H.Z., et al., 2015; Roy R., Tiwari M., Donelli G. et

al., 2017]. Суть их - разработка новых методов, направленных на активизацию антиинфекционных и антитоксических свойств организма. Не менее интересным и патогенетическим обоснованным считается методика лимфатической терапии. Доказано, что лимфатическая система представляет из себя естественный барьер распространения инфекционного агента и она выполняет функцию детоксикации. Перспективность лимфотропных методов введения лекарственных средств доказана клиническими наблюдениями многих авторов [Выренков Ю.Е. и соавт., 2015; Лоран О.Б. и соавт., 2007; Ярема И.В. и соавт., 2010; Хасанов А.Г. и соавт., 2015].

Установлено, что традиционно используемые пути введения антибиотиков не всегда эффективны. Однако, патогенетически обоснованное их введение в лимфатическое русло, а также экзогенного монооксида азота применяется достаточно редко [Ярема И.В. и соавт., 2010; Выренков Ю.Е. и соавт., 2014; Пшеничникова-Пеленева И.М. и соавт., 2016; Суринов А.Е. и соавт., 2017].

Не было так же апробировано применение с профилактической целью у больных урологического профиля комбинированной (воздействие экзогенного монооксида азота и лимфотропного введения препаратов) терапии во время и после «открытых» и эндовидеохирургических оперативных пособий.

Таким образом, методика комплексного воздействия монооксида азота и лимфотропной терапии на течение раннего послеоперационного периода, для снижения частоты гнойно-воспалительных осложнение после хирургического лечения, изучены недостаточно. Вышеизложенное предопределило цель данного исследования.

Цель исследования: улучшить результаты лечения раннего послеоперационного периода у урологических больных, оперированных на

органах малого таза с комбинированным применением лимфотропного введения антибактериальных препаратов и NO-терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить концентрацию антибактериального препарата (цефтриаксона) в моче при различных способах его введения у больных исследуемых групп.
2. Исследовать уровень продукции NO в моноцитах крови и основные показатели клеточного и гуморального иммунитета.
3. Определить содержание гистамина в моче больных до и после хирургического лечения у больных исследуемых групп.
4. Оценить эффективность комбинированного применения лимфотропного введения антибактериального препарата и NO-терапии по критерию частоты развития инфекционно-воспалительных осложнений, срокам лечения и качеству жизни пациентов.
5. Разработать способ комбинированного применения с целью профилактики ранних послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных урологического профиля и выработать рекомендации по его использованию.

Научная новизна

На достаточном клиническом материале исследования разработан новый способ комбинированной терапии, включающий в себя лимфотропное введение антибиотика и экзогенной NO-терапии.

Впервые в клинической практике проведено исследование иммунного статуса и содержания гистамина в моче при комбинированной лимфотропной и NO - терапии у больных до и после хирургического вмешательства, а также уровень NO в моноцитах крови на фоне воздействия NO- терапии.

В сравнительном аспекте впервые изучены результаты комбинированной NO и лимфотропной терапии у больных с послеоперационными осложнениями в сравнении с традиционными методами их профилактики.

Доказана эффективность комбинированного применения монооксида азота и лимфотропной терапии в профилактике послеоперационных осложнений в урологии. На этом основании конкретизирована тактика проведения профилактики послеоперационных осложнений гнойно-воспалительного характера.

Практическая значимость исследования.

Полученные результаты исследования показывают перспективы для практического применения комбинированной терапии в условиях урологического стационара и позволили улучшить результаты профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных онкоурологического профиля.

Разработана и внедрена в практику методика NO-терапии при заболеваниях органов мочевыделительной системы в ходе проведения хирургического лечения.

Полученные результаты комбинированного способа (лимфотропного введения антибиотика и экзогенной NO-терапии) позволяют рекомендовать внедрение лимфатической и NO-терапии в урологическую практику как эффективный и доступный способ профилактики послеоперационных осложнений.

Положения, выносимые на защиту:

Комбинированная терапия (NO-терапия и лимфотропное введение антибактериального препарата) позволяет достигать высокого уровня и более длительной концентрации препарата в моче при меньшем количестве и кратности введения.

Применение предложенной комбинированной терапии (лимфтотропная и NO-терапия) с целью профилактики послеоперационных гнойно-

воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде приводит к снижению частоты развития данных осложнений, сокращению сроков лечения и повышению качества жизни больных.

Степень достоверности результатов.

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствует. Результаты, полученные автором вследствие анализа полученных данных лабораторных, инструментальных методов диагностики и анкетирования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются достаточно большим объемом клинического материала. Для сравнительного анализа привлечено 226 источника отечественной и зарубежной литературы.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей.

Работа охватывает проблемы профилактики гнойно-воспалительных осложнений после хирургического лечения, в том числе у больных урологического профиля с онкопатологией на органах малого таза, что влияет на принятие клинических решений по плану лечения таких пациентов в соответствии с формулами специальностей «14.01.23 – урология и 14.01.12 – онкология».

Апробация результатов работы. Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «3 Центральный Военный Клинический Госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации:

- XXXXIX научно-практической конференции врачей филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневского» МО РФ (Красногорск, 2015г);

- II Межрегиональная урологическая конференция «Актуальные вопросы хирургии заболеваний предстательной железы и уретры», (Красногорск, 2017);

- IV Межрегиональная урологическая конференция «Высокие технологии и инновации. Лазеры в лечении урологических и онкоурологических заболеваний», (Красногорск, 2019).

Апробация работы состоялась 18.09.2019 г. в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определение цели, задач исследования, осуществлял сбор клинического материала, курировал больных, принимал участие в хирургическом лечении, выполнял лимфотропное введение антибактериального препарата, проводил терапию монооксидом азота, анализировал ретроспективно истории болезней. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 3 - в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 7 работ опубликованы в материалах Всероссийских конференций и съездов, 2 главы в монографии «Современные методы лечения в урологической практике». Оформлено рационализаторское предложения **«**Комбинированная терапия для снижения гнойно-воспалительных осложнений в урологии после хирургического лечения**»** № 1 от 27.12.2019г.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные в результате работы данные нашли применение в практической работе урологических отделений Федерального государственного бюджетного учреждения «3 Центральный Военный Клинический Госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 26» города Санкт-Петербурга, Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Объем и структура диссертации. Материалы Диссертационная работа изложена на 116 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 23 рисунками, 20 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы; главы с описанием материалов и методов исследования, главы, отражающих собственные результаты исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Перечень использованной литературы включает 226 наименования, среди которых 163 отечественных и 63 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы.

Работа выполнена на основании результатов обследования и лечения 130 больных за период с 2015-2019 гг., которые находились на стационарном лечении в ФГБУ «3ЦВКГ им. А.А. Вишневского» МО РФ. В исследование включались пациенты урологического и онкоурологического профиля, с заболеваниями органов малого таза.

Всем больным проведено комплексное урологическое обследование, которое включало в себя:

- Клиническое обследование.
- Лабораторные, микробиологическое, инструментальные методы исследования.
- Анкетирование.

Для решения поставленных задач больные были разделены на две группы: основная (n=63), которым выполняли комбинированную терапию с использованием экзогенного монооксида азота и лимфотропного введения антибактериального препарата и контрольная группа (n=67), у которых применялись традиционные методы профилактики и лечения. Группы были сопоставимы по возрасту. В группах в зависимости от вида хирургического лечения, выделены: открытые (n=59) и эндовидеохирургические (n=71) доступы. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рис 1. Дизайн исследования

К эндовидеохирургическим приемам в обеих группах отнесены: трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы (n=54), трансуретральная лазерная энуклеация аденомы предстательной железы (n=17). Среди открытых методик хирургического лечения в обеих группах выделены следующие варианты: позадилонная аденомэктомия (n=15); радикальная позадилонная простатэктомия (n=31); радикальная цистопростатэктомия с деривацией мочи по Брикеру (n=13).

У больных, которым проведено хирургическое лечение по поводу доброкачественной аденомы предстательной железы, а именно: ТУР ДГПЖ, ТУЭП, ПлАЭ, до операции установлен цистостомический дренаж мочевого пузыря из-за симптомов острой или хронической задержки мочи. Известно, что наличие инородного тела один из важных факторов развития инфекции мочевых путей, что обуславливает увеличение частоты развития в послеоперационном периоде инфекционно-воспалительных осложнений. С целью рационального применения цефтриаксона, всем больным до начала хирургического лечения было выполнено бактериологическое исследование мочи.

Результаты микробиологического исследовании у больных в обеих группах, представлены на рисунке 2. Среди обнаруженной флоры - доминировали ассоциации бактерий (24%), а среди моноинфекции превалировала Proteus mirabilis (9%), Enterococcus faecalis (12%) и Escherichia coli (16%).

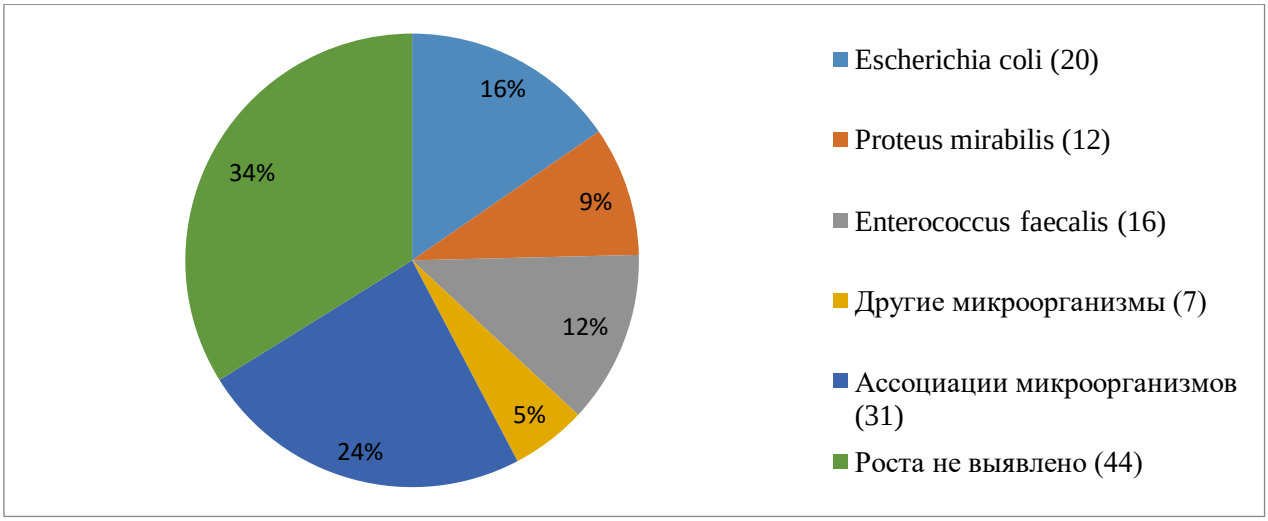

Рис. 2 Состав микрофлоры в моче у пациентов обеих групп (n=130)

Исходя из полученных данных микробиологического исследования, все бактерии чувствительны к цефтриаксону.

Критериями эффективность проводимой профилактики являлись:

- Концентрация цефтриаксона в моче при разных методах его введения. Для определения концентрации антибиотика в моче пациента использовался традиционный метод диффузии в агар, с использованием в качестве тест-микроба Bac. Subtilis ТСС 8241.

- Уровень гистамина в моче, как маркера выраженности воспалительного процесса. Для изучения его уровня, полученною мочу, наносили на предметное стекло и фиксировали эфиром. Для выявления биогенных аминов применяли люминисцентногистохимический метод Фалька-Хилларпа в модификации Е.М Крохиной (1959). Мазки изучали под люминесцентным микроскопом “ЛЮМАМ-И3”. Интенсивность свечения измеряли в условных единицах флуоресценции шкалы регистрирующего прибора.

- Продукция NO в периферической крови, как показатель выработки эндогенного оксид азота. Для этого производили инкубацию

макрофагов (моноцитов) и нейтрофилов в специальные контейнеры. При использовании реактива Грисса в полученной надосадочной жидкости определяли содержание оксида азота. После чего измеряли оптическую плотность крови при 540 нм на спектрофотометре «СФ-46». По специальной калибровочной кривой определяли концентрацию оксида азота.

- Иммунологическая реактивность организма, в частности показатели клеточного и гуморального иммунитета. При помощи моноклональных антител (МКА) было проведено изучение субпопуляции лимфоцитов. ИРИ определяли по методу А.В. Караулова. В сыворотке крови методом преципитации 3,5% раствором полиэтиленгликоля были определены циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Для определения уровня иммуноглобулинов (lg A, lg G, lg M) применен метод иммуноферментного анализа.

- Качество жизни (шкала реактивной и личностной тревожности опросник SF-36).
- Койко-день.

Статистическая обработка результатов исследования. Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием специализированных пакетов прикладных программ: SSPS v13 и STATISTICA v 6.0, а также электронных таблиц «EXCEL». Различия признавали статистически значимыми при вероятности $P \leq 0,05$. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Сравнение двух групп по количественным признакам проводили с вычислением двустороннего t- коэффициента Стьюдента. При сравнении двух групп по качественному признаку использовали χ^2 критерий Пирсона. Сравнение двух

групп по качественному признаку при наличии в таблице сопряженности значения меньше 5, проводили с применением двустороннего варианта точного критерия Фишера. При сравнении нескольких групп по качественному признаку проводили преобразования таблиц сопряженности.
При анализе зависимостей тесноту связи между двумя переменными определяли вычислением r коэффициента корреляции Пирсона. Отсутствие связи констатировали при r=0. При r=-1 и при r=1 связь между переменными определяли, соответственно, как обратную и прямую жесткую. При $-0,3 \leq r \leq 0,3$ связь определяли как обратную и прямую слабую.

Результаты исследования

Известно, что эффективность антибактериальной терапии определяется наибольшей концентрацией действующего вещества в тканях организма. Динамика концентрации антибактериального препарата (цефтриаксона 1г) в моче у больных основной (n=40) и контрольной групп (n=42) представлены в таблице1.

Таблица 1 - Концентрация антибактериального препарата (цефтриаксона) в моче при разных способах его введения

Время, часы	3	6	9	12	15	18	36
Основная группа n=63 Концентрация цефтриаксона в моче при **лимф.вв. с NO-тер**, мкг/мл, ср.знач ±ст.откл	8,3 ±0,14	12,3 ±0,11	14,4 ±0,12	10,2 ±0,09	8,7 ±0,11	6,7 ±0,04	1,9 ±0,07
Контрольная группа n=67 Концентрация цефтриаксона в моче при **в/м введ.,** мкг/мл, ср.знач ±ст.откл.	20,7 ±0,33	11,4 ±0,12	4,1 ±0,19	0,5 ±0,17	0,07	0,07	0
t-Стьюдент критерий (1,96)	34,6	5,5	45,8	50,4	-	-	-
Достоверность различий	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	-	-	-

Установлено, что при лимфотропном введении цефтриаксона в комбинации с местной терапией монооксидом азота у пациентов основной группы, его концентрация в организме наблюдалась через 3 часа и составила чуть более 8,3±0,14 мкг/мл, максимальная концентрация препарата через 9 часов составила 14,4±0,12 мкг/мл. Общая площадь фармакокинетической кривой составила 36 часов, с сохранением минимальной концентрации к указанному времени. При введении цефтриаксона в дозе 1000мг внутримышечно у пациентов контрольной группы, его максимальная концентрация была уже через 3 часа после начала исследования (20.7±0,33 мкг/мл). Через 6 часов после введения был отмечен период полувыведения, а общая площадь фармакокинетической кривой составила 12 часов (рис 3).

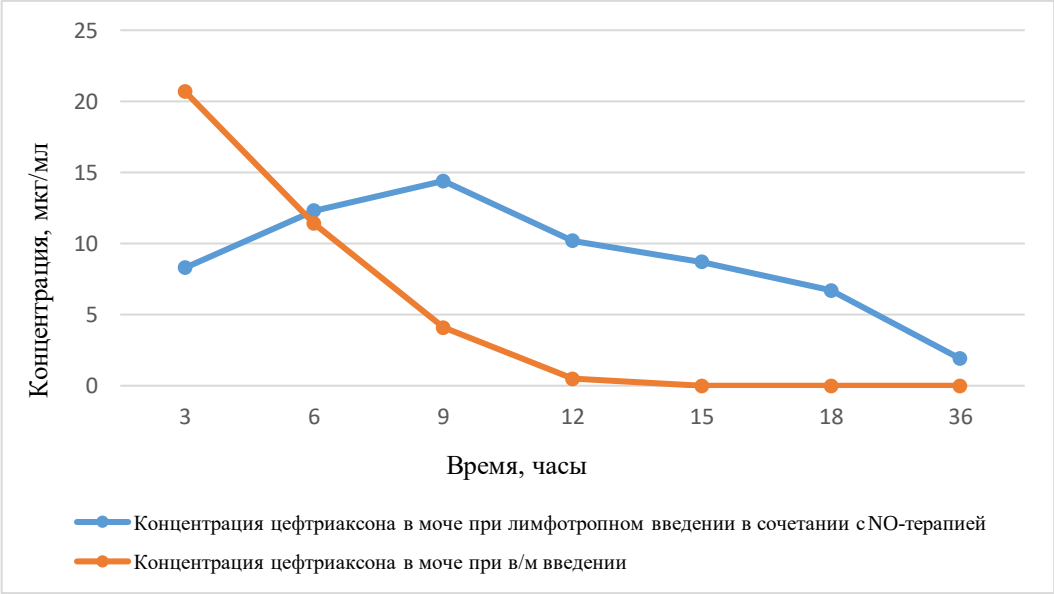

Рис. 3. Фармакокинетическая кривая

Данный научный факт свидетельствует о том, что при лимфотропном способе введения антибиотика, его рабочая концентрация сохраняется более длительное время при меньшей кратности введения.

Для оценки выраженности воспалительного процесса изучено в динамике содержание гистамина в моче у пациентов основной группы (n=34) и контрольной (n=31). Доказано, что у пациентов основной группы отмечено снижение концентрации гистамина до значения 5,7±0,5 ед на 4-е сутки

лечения, и 3,1±0,1 ед на 7 сутки. Тогда как в контрольной группе концентрация гистамина оставалась на достаточно высоком уровне, составляла 17,3±0,6 ед на 4-е сутки и оставалась завышенным до 10.2±0.3 ед на 7-е сутки (табл. 2).

Таблица 2 - Концентрация уровня гистамина в моче (у.е.)

	До начала лечения	4 сутки	7 сутки
Основная группа n=34	12,4 ± 0,4 ед.	5,7±0,5 ед.	3,1±0,1 ед.
Контрольная группа n=31	12,1 ± 0,5 ед.	17,3±0,6 ед.	10,2±0,3 ед.
t-Стьюдент критерий (1,99)	0,47	14,9	22,5
Достоверность различий	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$

Таким образом, при проведение комбинированной терапии, уровень гистамина в моче, свидетельствует об эффективности предлагаемого способа лечения и позволяет контролировать интенсивность воспалительного процесса.

Важным показателем эффективности проводимой терапии, в частности пролиферативной активности и микроциркуляции – является уровень NO в моноцитах крови. Проведены исследования способностей клеток иммунной системы макрофагов (моноцитов) вырабатывать оксид азота у больных основной группы (n=30) и контрольной (n=27). Следует подчеркнуть, что уровень продукции оксид азота у пациентов основной группы в течении всего периода наблюдения выше, а именно: в первые сутки в 3,01 раза ($t=50,4$; $p<0,01$), на 5 сутки – в 7,4 раза ($t=4,8$; $p<0,01$), к 10 суткам мониторинга – в 3,35 раза ($t=3,92$; $p<0,01$). В контрольной группе отмечено небольшое изменение параметров без сохранения стабильной тенденции к увеличению (табл. 3).

Таблица 3 - Уровень продукции оксида азота (у.е.)

Группы больных	Сутки после лечения		
	1-е	5-е	10-е
Основная группа n=30	3,4± 0,3	6,7±1,2	12,4±1,8
Контрольная группа n=27	1,1±0,2	0,9±0,1	3,7±1,3
t-Стьюдент (крит. 2,00)	26,37	4,82	3,92
Достоверность различий	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Полученные данные свидетельствуют о том, что при терапии экзогенным монооксид азотом, повышается продукция активных форм кислорода и оксида азота фагоцитами периферической крови, что ведет к усилению образования цитокинов, факторов роста и подавлению активности эндотоксинов.

Результаты анализа показателей клеточного иммунитета свидетельствуют о том, что у больных до лечения отмечено снижение содержания Т-хелперов, Т-лимфоцитов, а также падение ИРИ до 0,71±0,3 ед. Их показатели в основной группе приходят в норму уже на 3-е сутки, тогда как в группе сравнения только на 7 сутки отмечена положительная динамика. Значение показателя ИРИ также стабилизировался и составлял 1,46±0,1 ед., по сравнению с пациентами контрольной группы, у которых этот показатель не изменился (табл. 4).

Таблица 4 - Показатели клеточных факторов иммунной защиты у больных до и после комплексной лимфотропной и NO терапии

Показатель	Референсные значения	До лечения		Через 3 дня		Через 7 дней	
		Основная группа n=32	Контрольная группа n=31	Основная группа n=32	Контрольная группа n=31	Основная группа n=32	Контрольная группа n=31
Т-общие зрелые (%)	60-80	40,6±0,5	41,2±0,5	56,2±3,2*	43,6±1,5*	66,2±3,2*	53,6±1,4
Т-хелперы	35-45	13,6±0,3	13,1±0,4	28,5±2,3*	16,4±1,2*	41,8±1,2*	27,1±1,3

(%)							
Т-супрессоры (%)	25-30	18,2±0,2	17,8±0,4	17,2±2,2	21,2±1,0	24,5±1,2	25,2±1,2
ИРИ (ед.)	1,5-1,9	0,71±0,3	0,70±0,3	0,92±0,1	0,81±0,2	1,46±0,1**	1,15±0,1**
В-лимфоциты зрелые (%)	5-12	4,5±0,3	4,4±0,3	5,7±0,6	5,2±0,5	10,3±0,7*	7,3±0,3*

Примечание: * - p<0,01; ****** - p<0,05. t-критерий Стьюдента - 2,00.

Показатели гуморального иммунитета по своим характеристикам были идентичны показателям клеточного иммунитета (табл.5).

Таблица 5 - Показатели гуморального фактора иммунной защиты у больных контрольной и основной групп

Показатель	Нормальные величины	До лечения		Через 3 дня лечения		Через 7 дней лечения	
		Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Ig G г/л	12-14	15,7±0,8	15,5±0,6	14,8±0,7	15,2±0,8	12,2±1,0	14,1±1,1
Ig M г/л	1,3-1,7	2,3±0,4	2,2±0,5	1,9±0,1	2,1±0,3	1,5±0,3	1,7±0,2
Ig A г/л	2,1-2,9	3,9±0,4	3,7±0,6	3,1±0,2	3,3±0,7	2,6±0,2	2,7±0,3
ЦИК	500-600	740±10,3	730±11,7	640±12,0*	730±10,0*	570±8,8*	660±9,3*

Примечание: * - p<0,01; ****** - p<0,05 при сравнении, t-критерий Стьюдента - 2,00.

Установлено, что нормализация показателей гуморального иммунитета у больных основной группы, на 3-7 сутки они в пределах референтных значений, тогда как у больных контрольной группы была тенденция к нормализации только на 7-е сутки после начала лечения.

Характер гнойно-воспалительных осложнений органов мочеполовой системы у больных основной группы, которые получали комбинированную терапию на всех этапах лечения, в сравнение с пациентами контрольной группы которые представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Характер гнойно-воспалительных осложнений после оперативного лечения

№	Осложнения	Основная группа (n=63)	Контрольная группа (n=67)	χ^2 F	P
1	Инфицирование послеоперационной гематомы	0	3 (4,47%)	2,888 0,2449	p>0,05
2	Острый пиелонефрит	1 (1,58%)	3 (4,47%)	0,910 0,6198	p<0,05
3	Нагноение послеоперационной раны	**0**	2 (2,98%)	1,910 0,4966	p>0,05
4	Вторичный цистит	2 (3,17%)	6 (8,95%)	1,879 0,2754	p<0,05
5	Абсцесс простаты	**0**	2 (2,98%)	1,910 0,4966	p>0,05
6	Уретрит	3 (4,77%)	5 (7,48%)	0,410 0,7188	p>0,05
7	Орхоэпидидимит	1 (1,58%)	4 (5,97%)	1,687 0,3664	p<0,05
	Всего	7 (11,1%)	25 (37,3%)	12,013 0,00054	p<0,01 p<0,05

Установлено, что в основной группе отмечается снижение частоты гнойно-воспалительных осложнений после хирургического лечения заболеваний органов малого таза в 3,6 раза (F=0,00054; p<0,05).

Больные, которые получали комбинированную терапию на всех этапах лечения, в более короткие сроки были выписаны из стационара. Средний койко день пациентов основной группы составил 7±0,8 суток, тогда как больные контрольной группы находились на лечении в среднем 10±1,2 суток (t=2,08; p<0,05).

С целью оценки комбинированной терапии нами также изучены показатели реактивной и личностной тревожности. Анкетирование проводили через неделю и месяц после первичного обследования. В основной группе больных было проведено анкетирование у 48 человек в основной группе и в контрольной у 45 человек.

Основные критерии качества жизни определяли по опроснику SF-36. Доказано, что до проведения лечения, показатели качества жизни схожи в обеих группах ($p>0,05$). На седьмые сутки от начала лечения статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$), однако у большинства пациентов основной группы симптомы урологических осложнений регрессировали быстрее, в отличие от пациентов контрольной группы. Через 1 месяц после окончания лечения показатели качества жизни схожи в обеих группах ($p>0,05$). Показатели реактивной тревожности статистически достоверно ниже в основной группе больных по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), различий показателей личностной тревожности в исследуемых группах больных не выявлено ($p>0,05$).

ВЫВОДЫ

1. При лимфотропном однократном введении антибактериального препарата (цефтриаксон) его концентрация в моче регистрируется в течении 36 часов, при внутримышечном введении время обнаружения препарата в моче в 3-е меньше – не более 12 часов. Через 9 часов с момента введения препарата, его концентрация в моче у пациентов основной группы составила 14,4 мкг/мл и превысила аналогичный показатель контрольной группы в 3,5 раза ($t = 45,8$; $p<0,001$). Через 12 часов концентрация цефтриаксона в моче у пациентов основной группы составила 10,2 мкг/мл и превысила значение аналогичного показателя в контроле в 20,4 раза ($t = 50,4$; $p<0,001$).

2. У пациентов основной группы уровень продукции NO, как одного из положительных критериев пролиферативной активности и микроциркуляции, превышал аналогичный показатель контрольной группы весь период наблюдений: в первые сутки в 3,01 раза ($t = 50,4$; $p<0,01$), на 5 сутки – в 7,4 раза ($t = 4,8$; $p<0,01$), к 10 суткам мониторинга – в 3,35 раза ($t = 3,92$; $p<0,01$).

3. При лимфотропном введении антибактериального препарата общее количество Т-лимфоцитов превышало аналогичный показатель в контрольной группе весь период наблюдения в 1,14-1,40 раза ($p<0,01$) за счет субпопуляции Т-хелперов, количество которых было больше в 1,38-1,73 раза ($p<0,01$). Количество В-лимфоцитов у пациентов основной группы превысило аналогичный показатель в контроле на 7 сутки в 1,36-1,41раза ($p<0,01$). Количество ЦИК в крови пациентов основной группы весь период исследования было ниже аналогичного показателя в контроле в 1,1-1,2 раза ($p<0,01$). Иммунологические показатели клеточного (В-лимф., НК-клетки, ИРИ Т-общ., Т-хелп., Т-супр) и гуморального (lg A, lg G, lg M) иммунитетов у пациентов основной группы уже на 3-е сутки приближались к нижней границе нормы, а к 7-м суткам соответствовали норме (у пациентов группы контроля на 7-е сутки - тенденция к нормализации).

4. Уровень гистамина, как одного из маркеров активности воспалительного процесса, у пациентов основной и контрольной группы до начала лечения достоверно не различалась ($t=0,47$; $p>0,05$). На 4-е сутки после хирургического лечения уровень гистамина у пациентов основной группы составил 5,7±0,5 ед., и был ниже контрольного значения в 3,03 раза ($t=14,9$; $p<0,01$). К 7-м суткам у пациентов основной группы концентрация гистамина составила 3.1±0.1 ед., что меньше аналогичного показателя в контроле в 3,29 раза ($t=22,5$; $p<0,01$).

5. Применение комбинированной терапии (лимфотропное введение антибиотика и NO-терапии) позволило снизить частоту гнойно-воспалительных осложнений в 3,6 раза по сравнению с контрольной группой ($F=0,00054$; $p<0,05$), сократить койко-день в 1,4 раза - до 7,2 суток по сравнению с контрольной группой - 10,1±1,2 суток ($t=2,08$; $p<0,05$).

6. Разработан способ и выработаны рекомендации по комбинированному применению лимфотропной и NO-терапии, в комплексе профилактических мероприятий, способствующий снижению частоты возникновения гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений при хирургическом вмешательстве на органах малого таза.

Практические рекомендации:

1. С целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений у пациентов с предполагаемым хирургическим пособием на органах малого таза лимфотропную терапию целесообразно проводить по следующей схеме:

- Предоперационно, за 1 час до начала хирургического лечения вводить однократно антибиотик (цефтриаксон) по общепринятой методике (1 гр сухого вещества, разведенный в 100мл подогретого физиологического раствора, подкожно во внутреннюю поверхность бедра капельно), затем на всю конечность надевать чистый хлопчатобумажный чулок, а на него 8-ми секционную манжету от автоматической пневмокомпрессионной установки типа АПКУ-5. Пневмокомпрессию осуществлять в режиме «нарастающая волна». Параметры работы следующие: давление в манжетах 40-90 мм рт.ст., длительность цикла 15-30 секунд, продолжительность сеанса 25-30 минут.
- в послеоперационном периоде показана лимфотропная антибиотикотерапия (цефтриаксон однократно в дозе 1 грамм на 1,3,5,7 сутки по той же методике).

2. Интраоперационно следует проводить обработку зоны хирургического вмешательства NO-содержащим воздушно-плазменным потоком:

- первичного очага – время воздействия до 3-х минут,
- свободной брюшной полости - время воздействия до 10 минут,
- лапаротомной раны – время воздействия до 3-х минут.

3. В послеоперационном периоде NO- терапию применять ежедневно 1р/сутки:

- через двухпросветный уретральный катетер в течение первых 5 суток (NO – содержащим газовым потоком 300 ppm с экспозицией 5-10 сек, 3 цикла за 1 сеанс);
- через дренажи в течение первых 5 суток после операции до 3-х минут на один дренаж.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Есипов, А.С. Опыт использования NO-терапии в хирургической практике / Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, В.А. Мусаилов, В.В. Москаленко, В.И. Москаленко, В.К. Шишло, А.С. Есипов // Сборник статей XXXXV научно-практической конференции врачей филиала №1 ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ». 2013. С. 93.
2. Есипов, А.С. Исследование концентрации доксициклина в эякуляте у больных с острым орхоэпидидимитом при пероральном и лимфотропном введении / А.В. Есипов, А.Г. Мелконян, В.К. Шишло, А.С. Есипов // Вестник лимфологии. 2013. №2. С. 16.
3. Есипов, А.С. Исследование концентрации офлоксацина в эякуляте у больных с эпидидимитом при лимфотропном и внутривенном введении / А.В. Есипов, А.Г. Мелконян, В.К. Шишло, А.С. Есипов // Вестник лимфологии. 2013. №2. С. 17.
4. Есипов, А.С. Исследование фармакокинетики цефтриаксона у урологических больных при внутримышечном и лимфотропном введении, после выполнения оперативного лечения осложнившейся гнойно-воспалительным процессами в мочеполовой системе / А.С. Есипов, В.К. Шишло, В.А. Мусаилов // Сборник статей XXXXIX научно-практической конференции врачей филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневского» МО РФ. 2015. С. 62.
5. Есипов, А.С. Определение NO в периферической крови / А.С. Есипов, В.К. Шишло, В.А. Мусаилов // Сборник статей XXXXIX научно-практической конференции врачей филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневского» МО РФ. 2015. С. 62.
6. Есипов, А.С. Определение биоаминов (гистамин) у урологических больных / А.С. Есипов, В.К. Шишло, В.А. Мусаилов // Сборник статей XXXXIX научно-практической конференции врачей филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневского» МО РФ. 2015. С. 62.

7. **Есипов, А.С. Комбинированная терапия как профилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в урологии / А.В. Есипов, А.А. Костин, А.Г. Кочетов, А.С. Есипов // Военно-медицинский журнал. - 2017. - Т 338. - №9. - С. 76.**
8. **Есипов, А.С. Иммунологическая реактивность у больных урологического профиля при комбинированной терапии / А.В. Есипов, А.А. Костин, А.Г. Кочетов, А.С. Есипов // Научно-практический журнал исследования и практика в медицине. - 2017. - Т.4. - №4. - С.18-26.**
9. Есипов, А.С. Пролиферативная активность клеток перитонеальной жидкости на фоне лимфотропной и монооксидом азота терапии у больных перитонитом / В.А. Мусаилов, В.И. Москаленко, В.В. Москаленко, А.С. Есипов // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского – М. - 2017. - №1. – С. 1168-1169.
10. **Есипов, А.С. Психоэмоциональное состояние пациентов при комбинированной терапии для профилактики гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений в урологии / А.С. Есипов, А.Г. Кочетов, В.В. Паршин, Ю.Н. Фокин, Д.И. Стеганцев, А.Д. Кочетов // Военно-медицинский журнал. - 2019. - Т. 340. - №12. - С. 60-62.**
11. Есипов, А.С. Современные методы лечения в урологии (монография) / А.В. Есипов, В.А. Мусаилов, В.К. Шишло // 2019г. - С. 50-72.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РПЭ – радикальная простатэктомия

РЦПЭ – радикальная цистпростатэктомия

ПлЭА – позадилонная аденомэктмоия

ТУР ДГПЖ – трануретральная доброкачественной гиперплазии предстательной железы

ТУЭП ДГПЖ – трансуретральная энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы

ЭВХ – эндовидиохирургия

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ЦИК – циркулирующий иммуный комплекс

lg A – иммуноглобулины класса А

lg G - иммуноглобулины класса G

lg M - иммуноглобулины класса М