

На правах рукописи

Акопян Алита Саргисовна

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ПЕРВИЧНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ**

14.01.19 - детская хирургия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Уфа - 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
Каган Анатолий Владимирович

Официальные оппоненты:

Дронов Анатолий Федорович - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры детской хирургии.

Карасева Ольга Витальевна - доктор медицинских наук ГБУЗ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель директора по науке.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр здоровья детей" Российской академии медицинских наук, г. Москва.

Защита состоится «09» октября 2014 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://www.bashgmu.ru/dissertatsii/2305-akopyan-alita-sargisovna>

Автореферат разослан «08» сентября 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор **Федоров Сергей Владимирович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Первичный перитонит у детей – воспаление брюшины, возникающее при отсутствии интраабдоминальных источников инфекции и нарушения целостности полых органов, остается сложной и до конца нерешенной проблемой (Дронов А.Ф., 2002; Исаков Ю.Ф., 2009; Corredera L.V., 2007; Tilanusa A.M.R., 2010). По данным литературы распространенность его у детей среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в настоящее время составляет от 1% до 5% (Еряхин И.А., 2005; Савельев В.С., 2006; Сидоренко С.В., 2007; Uncu N., 2010).

Первичный перитонит у детей отличается сложностью диагностики и более тяжелым течением. Тем не менее, первичному перитониту, по сравнению с перитонитом аппендикулярного происхождения, уделяется необоснованно мало внимания (Ковальчук В.И., 2011; Kanetake K., 2004).

Многие вопросы, связанные с первичным перитонитом у детей, до последнего времени не разрешены или не получили достаточного освещения в литературе (Наар М., 2010, Lainaki N., 2009).

Недостаточно изучено влияние факторов, предрасполагающих к первичному перитониту (Freiesleben N.I., 2004; Gavala A., 2002; Uncu N., 2010; Van Den Bossche M.J., 2008). Не представлены данные о необходимости уменьшения частоты воспалительных соматических заболеваний с целью профилактики возникновения первичного перитонита (Demiroglu Y.Z., 2009; Demitrack, J., 2012; Maraki S., 2012; Waisman D., 2010).

В связи с недостаточным знанием особенностей первичного перитонита нет единого мнения в отношении обследования, сроков оперативного и консервативного лечения детей с данной патологией (Brivet F.G., 2005; El-Samad Y., 2006; Legras A., 2011). Мало внимания уделяется предоперационной подготовке и послеоперационному ведению больных (Farooq A., 2005).

Скудны сведения о характере и частоте осложнений. Недостаточно изучены отдаленные результаты хирургического лечения и влияние на репродуктивную систему, а полученные сведения часто противоречивы (Давранов Б.Л., 2008; Коколина В.Ф., 2010). Кроме того, на сегодняшний день мало внимания уделяется профилактике рецидива первичного перитонита, а вопросы реабилитации освещены недостаточно полно (Федоров К.К., 2007, Парусси L.S.M., 2012).

Исследований, посвященных особенностям иммунитета у детей с первичным перитонитом, в доступной литературе мы не обнаружили.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности и важности для науки и практического здравоохранения разработки способов диагностики, методов эффективного лечения первичного перитонита у детей, что явилось основанием для настоящего исследования и определило его цели и задачи.

Цель исследования. Улучшить диагностику и результаты лечения пациентов с первичным перитонитом.

Для достижения цели исследования поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить особенности анамнеза жизни у детей с первичным перитонитом.
2. Определить значимые факторы, предрасполагающие к развитию первичного перитонита у детей.
3. Выявить клинические особенности первичного перитонита у детей. Обследовать пациентов с первичным перитонитом на предмет первичного и вторичного иммунодефицита.
4. Разработать алгоритм лечения первичного перитонита.

Научная новизна

1. Установлено, что основными факторами, предрасполагающими к развитию первичного перитонита, являются очаги хронической инфекции (воспалительные заболевания мочевой, дыхательной систем), затяжное течение и/или перенесенное за 1 месяц до развития первичного перитонита инфекционное или острое воспалительное заболевание преимущественно у девочек 4-7 лет.

2. У пациентов с первичным перитонитом выявлена вторичная иммунная недостаточность, нарушение фагоцитоза.

Патент РФ на изобретение № 2512776 от 11.02.2014 «Способ диагностики нарушения фагоцитоза у детей», приоритетная справка от 21.09.2012 входящий № 065616, регистрационный № 2012140659.

Приоритетная справка на изобретение «Способ диагностики спонтанной формы вторичной иммунной недостаточности у детей с первичным перитонитом» от 24.05.2013, входящий № 035376, регистрационный № 2013124001.

3. В результате проведенного исследования разработан оптимальный алгоритм обследования пациентов с первичным перитонитом, позволивший детским хирургам определять диагностическую и лечебную тактику.

Практическая значимость работы

На основании данных исследования выделена группа риска развития первичного перитонита: девочки дошкольного и младшего школьного возраста с наличием очагов хронической инфекции или частых воспалительных заболеваний дыхательной, мочевыделительной, половой и кишечной систем.

Комплексное изучение симптомов первичного перитонита с учетом состояния иммунитета позволяет проводить в каждом конкретном случае обоснованное, адекватное установленным изменениям, консервативное или оперативное лечение, реабилитационное ведение в амбулаторной сети.

Разработанный алгоритм позволяет рационально проводить оптимальные способы лечения первичного перитонита, что способствовало уменьшению количества койко-дней в 2 раза, а также сократить количество «напрасных» аппендэктомий на 50%.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с первичным перитонитом отмечается хроническая инфекция в анамнезе.
2. В течение месяца до операции 37% детей переносят острое или обострение хронического воспалительного заболевания.
3. Оперативное вмешательство не устраняет причину первичного перитонита, носит диагностический характер.
4. У пациентов с первичным перитонитом имеются признаки вторичного иммунодефицита.
5. При подозрении на первичный перитонит обоснована активная консервативная тактика.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены на клиническом уровне в практику хирургического отделения ГБУЗ СПб ДГБ №1 и клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ. Материалы исследования внедрены в практику обучения студентов, интернов и клинических ординаторов на кафедре педиатрии и детской хирургии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России, на кафедре хирургических болезней детского возраста ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на проблемной комиссии №6 «Инвазивные технологии с секциями хирургии и онкохирургии, травматологии и ортопедии и трансплантологии» ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» 20 июня 2014 г.

По теме диссертации сделаны доклады на заседаниях: Седьмой ежегодной Московской конференции «Гнойно-септические заболевания у детей» с участием регионов России и стран СНГ, Москва, 2-3 июня 2011 г.; XXVth International Symposium on Technological Innovations in laboratory Hematology, Nice, France, 21-24 may 2012; Восьмой ежегодной Московской конференции «Гнойно-септические заболевания у детей» с участием регионов России и стран СНГ, Москва, 7-8 июня 2012 г.; IV Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург – 2012» 14-15 декабря 2012 г.; XX Всероссийской студенческой научной конференции «Актуальные вопросы детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста», на Всероссийском симпозиуме «Перитониты у детей», г. Астрахань, 23-25 апреля 2013 г.

Личный вклад автора

Автором проведено многоэтапное исследование, включившее изучение научной литературы по основным аспектам проблемы, ретроспективный анализ историй болезни 124 пациентов с первичным перитонитом, прооперированных в ДГБ №1 за 27 лет и 58 историй болезни пациентов с аппендикулярным перитонитом.

Организовано проведение иммунологического и бактериологического исследований, обеспечен забор биологического материала, своевременная доставка сложного материала и его сохранность для проведения высокотехнологичных исследований. Принято участие в оперативном вмешательстве и послеоперационном ведении пациентов с первичным и аппендикулярным перитонитом в 2011 - 2012 г, в обсуждении результатов иммунологического обследования каждого пациента и в сопоставлении с их клиническими симптомами. Выполнен анализ и обобщение полученных результатов. Создана база данных по всем пациентам для статистического анализа.

Достоверность полученных результатов достигнута использованием методов исследования, адекватных целям и задачам работы и применением статистических методов анализа результатов исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Патент на изобретение Получен патент на изобретение № 2512776 от 11.02.2014 «Способ диагностики нарушения фагоцитоза у детей» от 11.11.2013, приоритетная справка от 21.09.2012 входящий №065616, регистрационный № 2012140659.

Получена приоритетная справка на изобретение «Способ диагностики спонтанной формы вторичной иммунной недостаточности у детей с первичным перитонитом» от 24.05.2013, входящий № 035376 заявки, регистрационный № 2013124001.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Основной материал работы изложен на 191 странице текста компьютерного набора, содержит 36 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 317 источников литературы, из них 189 – зарубежная литература.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Выполнено одноцентровое ретроспективное и проспективное контролируемое клиническое исследование.

Работа основана на опыте лечения детей в Детской городской больнице №1 Санкт-Петербурга (ДГБ №1). Для реализации поставленных задач были проанализированы случаи первичного перитонита за 27 лет, а также проведено обследование и лечение пациентов с первичным перитонитом в 2010-2011 годах.

Для выявления клинических дифференциально-диагностических критериев первичного перитонита осуществлён ретроспективный анализ историй болезни 124 пациентов с первичным перитонитом, прооперированных в ДГБ №1 с 1985 по 2011 годы и группы сравнения (58 историй болезни пациентов с аппендикулярным перитонитом).

Проведено иммунологическое обследование пациентов с первичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде и в анамнезе, и детей групп сопоставления: прооперированных по поводу аппендикулярного

перитонита и здоровых детей контрольной группы. Каждый больной обследован общеклиническими методами, которые заключались в оценке жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальных данных. У всех пациентов проведено лабораторное (клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи) и бактериологическое исследование. Иммунологическое исследование заключалось в определении уровня иммуноглобулинов основных классов, компонентов комплемента С3 и С4, субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов, расширенного дифференциального подсчета клеток крови. В качестве частного показателя иммунитета, у описанных четырех групп пациентов был исследован хемотаксис – наиболее важный этап фагоцитоза (захвата и переваривания) лейкоцитами бактерий, характеризующий движение лейкоцитов.

Ретроспективное исследование

С 1985 по 2011 годы в ДГБ №1 прооперировано около 10 тысяч детей с дооперационным диагнозом острый живот (чаще подозрение на острый аппендицит). В большинстве случаев выявлен аппендицит (92,6% среди общего числа операций), в 13,5% случаев среди всех операций — аппендикулярный перитонит. Пациентов с послеоперационным диагнозом первичный перитонит было от 1 до 16 человек в год — всего 145 (от 0 до 3,4% от количества пациентов, оперированных по поводу «острого живота»). В последние годы по сравнению с предыдущими десятилетиями количество детей с первичным перитонитом не уменьшилось.

Всего проанализировано 182 истории болезни детей с перитонитом: 124 с первичным и 58 с аппендикулярным. Пациенты с первичным перитонитом условно разделены на 2 группы: с 1985 до 1995 года (42 случая – 1-я группа) и с 1996 по 2011 годы (82 случая – 2-я группа). Подобное выделение двух групп пациентов с первичным перитонитом обосновано разной оперативной тактикой в эти временные периоды и активным применением лапароскопии с 1995 года. В качестве контрольной группы взяты истории болезни пациентов с аппендикулярным перитонитом (58 случаев – 3-я группа). Выбор аппендикулярного перитонита для сравнения с первичным перитонитом обоснован данными литературы, согласно которым при последнем чаще всего имеются трудности дифференциальной диагностики именно с аппендицитом, осложненным и неосложненным.

Отмечается пик поступления пациентов с первичным перитонитом в весенние (март-апрель) и осенние (сентябрь-октябрь) месяцы. Это совпадает с

сезонными заболеваниями: острыми инфекционными и обострениями хронических очагов воспаления.

При оценке анамнеза выяснено, что дети с первичным перитонитом, как правило, примерно за месяц до его развития переносили острое воспалительное или обострение хронического заболевания (38 случаев - 30,6% среди всех пациентов с ПП; 30 – 37% среди пациентов с ПП в 1996-2011 г.), при аппендикулярном перитоните таких особенностей выявлено не было. В анамнезе у пациентов с первичным перитонитом, в отличие от пациентов с аппендикулярным перитонитом статистически значимо чаще отмечаются воспалительные заболевания мочевыделительной и половой систем (46 случаев - 37%) (инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вульвовагинит) и заболевания, предрасполагающие к ним (пузырно-мочеточниковый рефлюкс), $p < 0,0001$. Также у пациентов с первичным перитонитом статистически значимо чаще, чем у пациентов с аппендикулярным перитонитом, в анамнезе отмечаются воспалительные заболевания дыхательной системы (30 случаев - 24%): ОРВИ, ангина, отит, пневмония, $p = 0,01$; а также кишечные инфекции, в том числе сальмонеллез (22 случая - 17,7%). При аппендикулярном перитоните значимо чаще из сопутствующих заболеваний встречался острый гастроэнтерит (27 случаев - 46,6%) .

У пациентов с первичным перитонитом до 1995 г. статистически значимо чаще отмечались сопутствующие заболевания, чем после 1995 г. ($p = 0,009$). Это позволяет предполагать, что на современном этапе борьба с хроническими очагами инфекции у детей эффективна, и достигнуто некоторое уменьшение частоты воспалительных заболеваний. Таким образом, у пациентов с первичным перитонитом выявлены хронические часто рецидивирующие инфекционные заболевания, однако только 5-20% пациентов с первичным перитонитом находились по поводу них на диспансерном учете у нефролога, ЛОР-врача и других специалистов и получали необходимое лечение.

Течение первичного перитонита у детей имеет свои особенности – он характеризуется мгновенным возникновением и бурным прогрессированием, в отличие от вторичного, аппендикулярного перитонита, который развивается менее стремительно, $p < 0,0001$. Пациенты с первичным перитонитом поступали в стационар в первые часы заболевания, через 6-8,5 часов от его начала, в отличие от пациентов с аппендикулярным перитонитом, которые поступали в стационар через 36 часов от начала заболевания.

Состояние пациентов с первичным перитонитом до 1996 г. в 47,6% расценено как тяжелое и только в 38% как средней степени тяжести. Состояние пациентов с первичным перитонитом в 1996-2011 г. и аппендикулярным

перитонитом значительно чаще расценивалось как средней степени тяжести состояния. При оценке состояния при поступлении в стационар выявлено, что различие между группами пациентов с первичным перитонитом статистически значимо ($p < 0,0001$). Возможно, это свидетельствует о более стремительном ухудшении состояния пациентов и преобладании тяжелого течения первичного перитонита до 1996 г. по сравнению с периодом в 1996-2011 г.

При поступлении в стационар пациентов, как с первичным, так и с аппендикулярным перитонитом, основными жалобами были боли в животе, повышение температуры тела, рвота и изменение характера стула. Дети с первичным перитонитом чаще предъявляли жалобы на постоянную (87 — 70%), резкую боль (23 — 18,5%) во всех (72 — 58%) или в нижних отделах живота (25 — 20%), которая в динамике не изменялась по интенсивности (71 — 57%) в отличие от аппендикулярного перитонита. При последнем дети жаловались на боль в правой подвздошной области (13 — 22%) и во всех отделах (26 — 44,8%), которая усиливалась с увеличением сроков заболевания (53 — 91,4%), и сопровождалась тошнотой (32 — 55%) и рвотой (40 — 69%).

Дооперационный диагноз при первичном перитоните чаще звучал как «острый аппендицит» (111 — 89,5%). Осмотр детей при поступлении обычно выявлял болезненность при пальпации живота в правой подвздошной области (49 — 39%) или в нижних отделах (45 — 36%), а иногда без четкой локализации (46 — 37%); перитонеальные симптомы отмечались в 56 случаях (45 %), а напряжение мышц передней брюшной стенки в 72 случаях (58 %). В то же время для аппендикулярного перитонита при поступлении в стационар характерна боль при пальпации живота преимущественно в правой подвздошной области (36 — 62%), реже без четкой локализации (14 — 24%) и в нижних отделах (11 — 19%); перитонеальные симптомы отмечались чаще, чем при первичном перитоните — в 34 случаях (58,6 %), так же как и напряжение мышц передней брюшной стенки — в 36 случаях (62 %). В 93% случаев (54 человека) дооперационным диагнозом был «острый аппендицит».

У пациентов с первичным перитонитом чаще, чем при аппендикулярном перитоните не отмечались изменения стула (у 85 из 124), только у 39 человек (32%) был жидкий стул. Эти данные не совпадают с указаниями многих авторов на диарею как характерный симптом начала первичного перитонита. Тошнота и рвота статистически значимо чаще отмечались при аппендикулярном перитоните ($p < 0,0001$) и расценивались на этапе дифференциальной диагностики как острый гастроэнтерит. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по таким признакам как прием лекарств до госпитализации, выраженность болевого синдрома при

осмотре, изменение характера стула, выявлено не было. Таким образом, на основании данных однократного осмотра пациентов при поступлении сложно провести дифференциальный диагноз между первичным и аппендикулярным перитонитом.

Длительность предоперационного наблюдения практически не отличалась у пациентов с первичным и аппендикулярным перитонитом и составляла от 4 до 6,5 часов, что свидетельствует о схожести клинических проявлений. Операция выполнена пациентам с первичным перитонитом (1-я и 2-я группы) через 15 часов от начала заболевания, в отличие от пациентов с аппендикулярным перитонитом (3-я группа), которые оперированы в среднем через 48 часов от начала заболевания. Таким образом, по времени от начала заболевания до операции пациенты с первичным перитонитом (1-я и 2-я группа) значительно отличаются от пациентов с аппендикулярным перитонитом (3-я группа), $p < 0,0001$. Учитывая тот факт, что дети с первичным перитонитом поступали в более ранние сроки, чем с аппендикулярным перитонитом, время от начала заболевания до операции при первичном перитоните было в среднем 15 часов, при аппендикулярном – 48 часов.

При сравнении оперативной тактики выявлено, что всем детям с аппендикулярным перитонитом (3-я группа) была выполнена аппендэктомия, лечение в первые дни после операции проводилось на отделении реанимации. До 1995 г. дети с первичным перитонитом (37 человек – 88%) до 14 дней после операции находились на отделении реанимации, причем в 30 случаях был поставлен микроирригатор в брюшную полость для санации и введения антибиотиков, в 19 – резиновый выпускник к брюшине, у 19 детей применена продленная эпидуральная анестезия. После 1995 года с широким внедрением лапароскопии в практику детских хирургов изменилась тактика ведения детей с первичным перитонитом: в 70,7% случаях (58 пациентов) выполнена лапароскопическая операция. Кроме того мы отказались от постановки микроирригаторов в брюшную полость и проведения продленной эпидуральной анестезии. Только 4 пациента с первичным перитонитом из 82 в 1996-2011 г. при описанной тактике потребовали лечение на отделении реанимации после операции, при этом в 2 раза сократилась общая длительность пребывания в стационаре: до 1995 года в среднем 2 недели, после 1995 года – 1 неделя. Таким образом, четко видно, что уменьшение хирургической агрессии при лечении пациентов с первичным перитонитом снижает длительность и тяжесть течения раннего послеоперационного периода.

При ревизии брюшной полости у пациентов с первичным перитонитом выявлена гиперемия брюшины и серозной оболочки кишечника, то есть

париетальной и висцеральной брюшины. Характер выпота в брюшной полости у пациентов с первичным и аппендикулярным перитонитом значительно отличается. Для первичного перитонита характерен клейкий (липкий, вязкий), пенистый, желтый выпот, в малом тазу. Для аппендикулярного перитонита характерен мутный, гнойный выпот ($p=0,001$). Также характерно наличие мезаденита - воспаления лимфатических узлов брыжейки кишечника, который может вызываться самыми разнообразными инфекционными возбудителями. Наиболее частым изменением органов малого таза у девочек является гиперемия маточных труб ($p=0,0004$).

У пациентов с первичным перитонитом, прооперированных до 1996 г., в 90,5% случаях выполнена аппендэктомия. Появление лапароскопии и новых взглядов на этиопатогенез первичного перитонита позволило хирургам в большинстве случаев отказаться от аппендэктомии у пациентов с этим заболеванием при лапароскопических операциях. Только 40,5% пациентам с первичным перитонитом с 1996 г. проведена аппендэктомия. То есть, количество аппендэктомий сократилось на 50%. Гистологическое исследование удаленных при первичном перитоните червеобразных отростков при лапароскопических и «открытых» операциях выявило отсутствие в них воспалительного процесса и только в некоторых случаях – вторичные изменения.

Данные посевов экссудата из брюшной полости совпадают с данными литературы. В большинстве случаев при аппендикулярном перитоните (63,2%) в посевах выявлена *E.coli*. При первичном перитоните в 1 и 2 группах у 1/3 пациентов получен отрицательный посев выпота из брюшной полости (нет роста).

Таким образом, для первичного перитонита характерно быстрое развитие заболевания за несколько часов, на фоне здоровья возникает резкая и сильная боль в животе чаще без четкой локализации, возможно также в нижних отделах или в правой подвздошной области, перитонеальные симптомы выявляются не всегда. На основании данных осмотра пациентов с первичным перитонитом и аппендикулярным перитонитом при поступлении сложно провести дифференциальный диагноз. При поступлении в стационар пациентам, как с первичным (89,5%), так и с аппендикулярным (93%) перитонитом чаще всего ставится диагноз острый аппендицит. При первичном перитоните очаг воспаления находится не в брюшной полости, и соответственно, в результате операции он не устраняется. Операция при первичном перитоните носит диагностический характер. Учитывая отсутствие интраабдоминальной причины первичного перитонита, при неясной клинической картине возможно

проведение кратковременной консервативной терапии (инфузионная, антибактериальная, симптоматическая), которая по факту будет и предоперационной подготовкой в случае вторичного перитонита. При отсутствии положительного эффекта, показана лапароскопическая диагностика.

При подозрении на острый аппендицит, по правилам гнойной и неотложной хирургии, мы имеем возможность наблюдать пациентов до окончательного принятия решения об операции не более 12 часов. Возможно наблюдение с подозрением на первичный перитонит при условии, что проводятся необходимые методы консервативной терапии. Таким образом, консервативная выжидательная тактика при подозрении на первичный перитонит обоснована.

В результате ретроспективного исследования возникло предположение, что первичным перитонитом болеют дети с особым типом реакции на инфекцию.

Клинико-иммунологическое исследование

В основу клинико-иммунологического исследования легла гипотеза, что у девочек дошкольного и младшего школьного возраста при сочетании особенностей созревания иммунной и половой систем, наличии хронических очагов инфекции и заболеваний, предрасполагающих к воспалению, могут быть иммунологические предпосылки для недостаточной сопротивляемости инфекции и, как следствие этого, для развития первичного перитонита. Целью иммунологического исследования было выявление особенностей иммунной системы детей с первичным перитонитом, способствующих его возникновению. При комплексной оценке состояния пациентов использовали следующие методы исследования: анамнестический, клинический, иммунологические, бактериологические.

В исследование включено 4 группы пациентов, получивших лечение в ДГБ №1 Санкт-Петербурга в 2011-2012 году: прооперированные по поводу первичного перитонита и аппендикулярного перитонита в раннем послеоперационном периоде, прооперированные по поводу первичного перитонита в позднем послеоперационном периоде и здоровые дети контрольной группы.

1 группа. Основную группу составили пациенты, прооперированные по поводу первичного перитонита (n=13, все девочки). Обследование проведено после операции по стабилизации общего состояния. Для того чтобы охарактеризовать состояние иммунной системы пациентов с первичным перитонитом, то есть 1 группу, в исследование были включены следующие группы сопоставления:

2 группа. В послеоперационном периоде обследованы пациенты с аппендикулярным перитонитом ($n=14$, мальчики и девочки) для сопоставления показателей иммунной системы у пациентов с первичным и вторичным перитонитом. Обследование проведено по стабилизации состояния пациентов для исключения изменений в анализе крови, связанных с операционной травмой. Выделение этой группы было необходимо для выявления изменения показателей иммунитета у детей с выраженным гнойным процессом в брюшной полости при аппендикулярном перитоните и сравнения их с пациентами основной группы.

3 группа. Обследованы неоперированные («здоровые») дети, поступившие для планового оперативного лечения по поводу паховой и пупочной грыж, гидроцеле, дермоидной кисты ($n=15$, мальчики и девочки). Контрольная группа введена для определения показателей иммунитета у здоровых детей без операционной травмы и признаков воспаления и сопоставления их с данными других групп.

4 группа. В исследование введена группа пациентов, перенесших первичный перитонит в анамнезе, поскольку основная цель работы – выявление особенностей иммунологического фона пациентов с первичным перитонитом. Выделение этой группы было необходимо для сопоставления показателей иммунной системы пациентов с ПП непосредственно после операции и в отдаленные сроки. Обследованы дети через 3 месяца – 3 года после операции по поводу первичного перитонита ($n=11$, все девочки).

Особенности анамнеза жизни. Различные воспалительные заболевания как до, так и после операции в анамнезе были только у детей, перенесших первичный перитонит (1 и 4 группы): острая и хроническая инфекция дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, сальмонеллез, острый гастроэнтерит неуточненной этиологии, аллергические заболевания, бронхиальная астма.

1 группа. Все дети, прооперированные по поводу первичного перитонита, имели предшествующие или сопутствующие воспалительные заболевания. Примерно за 1 месяц до возникновения первичного перитонита пациенты переносили ОРВИ (острая респираторная вирусная инфекция), стрептодермию, аденоидит, ангину, отит, пневмонию, очаговую носоглоточную инфекцию (β -гемолитический стрептококк), бронхит, обострение бронхиальной астмы, аллергодерматит, атопический дерматит, вирусную экзантему, ИМВП, вульвовагинит, пиелонефрит или острый гастроэнтерит неуточненной этиологии. Либо первичный перитонит возникал на фоне этих заболеваний. У

двоих детей 6 и 11 лет первичный перитонит возник при бактериологически подтвержденном сальмонеллезе (*Salmonella enteritidis* gr.D).

4 группа. Через 3 месяца – 3,5 года после операции по поводу первичного перитонита у пациентов выявлены следующие заболевания и клинические симптомы: очаговая носоглоточная инфекция, частые ОРВИ, иногда затяжные, боль в животе, ночной энурез, запах и выделения из влагалища, вульвовагинит, бронхиальная астма. Обследовано 11 человек (все девочки). Две пациентки (и их родители) не предъявляли жалоб. У остальных 9 детей отмечались частые эпизоды ОРВИ, иногда затяжные (у одной пациентки до 10 суток с температурой до 38,5⁰С), боли в животе, ночной энурез, запах и выделения из влагалища, вульвовагинит. В одном случае наблюдали рецидив первичного перитонита. В посевах из зева и носа отмечалось сочетание *Streptococcus haemolyticus* группы β со *Staphylococcus aureus* (5), *Haemophilus influenzae* (2), *Candida albicans* (2), *Haemophilus parahaemolyticus* (2), *Streptococcus haemolyticus* группы α (2), что доказывает наличие в анамнезе у пациентов с первичным перитонитом хронического очага инфекции.

Результаты иммунологического обследования

При иммунологическом обследовании детей с первичным перитонитом после операции и в анамнезе отмечена в целом сохранная картина периферической крови, но с признаками (статистически значимыми) наличия бактериальной инфекции. Об этом свидетельствует повышенное относительно здоровых пациентов контрольной группы содержание активированных Т-лимфоцитов при нормальных показателях относительного и абсолютного количества лимфоцитов. При хроническом воспалении и инфекциях роль нейтрофилов незначительна и преобладает лимфоцитарный ответ, а нейтрофильный ответ при острых воспалениях и инфекциях всегда предшествует более специфическому лимфоцитарному.

У пациентов с первичным перитонитом в ранние сроки после операции увеличены IgM и С3, С4 компоненты комплемента относительно контрольной группы, что свидетельствует об активации работы иммунитета.

При исследовании детей с первичным перитонитом в анамнезе выявлено повышение Ig M, что можно объяснить рецидивирующей бактериальной инфекцией.

Наиболее отличительной особенностью детей с первичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде оказалось резкое увеличение относительного количества классических активированных моноцитов и резкое снижение как относительного, так и абсолютного числа классических

неактивированных моноцитов. Причем, по данным литературы, оперативное вмешательство вызывает снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах и развивается противовоспалительный ответ, то есть количество активированных классических моноцитов должно уменьшаться. Наше исследование показало, что после операции по поводу первичного перитонита в раннем послеоперационном периоде отмечается значимое повышение уровня экспрессии HLA-DR на классических моноцитах. Следовательно, противовоспалительный ответ на операционную травму и клинически выраженное воспаление (лихорадка и лейкоцитоз до операции, воспалительный выпот в брюшной полости) у этих детей не развивался.

Хирургическое вмешательство, заключающееся в ревизии брюшной полости и санации её от воспалительного выпота, не удаляет причину воспаления. Клиническим доказательством служит то, что после выписки у большей части детей отмечаются боль в животе, частые ОРВИ, ИМВП. Таким образом, первичный перитонит у детей расценен как реакция брюшины на очередное обострение инфекционного процесса (иногда сочетание нескольких источников инфекции - например, носоглоточного и мочевыделительного путей). Наличие у пациентов хронических очагов воспаления также является проявлением подобной формы иммунного ответа и недостаточной сопротивляемости инфекции. Полученные клинические и иммунологические данные позволяют расценить первичный перитонит как спонтанную форму вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Наше предположение подтверждает наличие до и после операции часто рецидивирующих или хронических бактериальных, грибковых, вирусных инфекций различной локализации и вызванных оппортунистическими, условно-патогенными микроорганизмами, а также отсутствие тяжелых изменений базовых показателей иммунной системы.

Для диагностики спонтанной формы вторичной иммунной недостаточности у детей с первичным перитонитом, помимо оценки клинических проявлений инфекции, целесообразно определение относительного содержания активированных классических моноцитов с фенотипом $CD14^{++}CD16^{-}HLA-DR^{+}$ относительно общего количества $CD14^{++}$ моноцитов в пробе венозной крови методом многоцветной проточной цитометрии. На основании данных нашего исследования выделена группа риска в отношении развития первичного перитонита: девочки дошкольного и младшего школьного возраста с наличием очагов хронической инфекции или частых воспалительных заболеваний дыхательной, мочевыделительной, половой и кишечной систем. Детям группы риска по развитию первичного перитонита необходимы тщательная санация

очагов инфекции, проведение мероприятий, направленных на повышение реактивности организма, а также определение субпопуляционного состава моноцитов с целью выявления спонтанной формы вторичной иммунной недостаточности, и как следствие, вероятности развития первичного перитонита. У детей, перенесших первичный перитонит, выявление соотношения субпопуляций моноцитов в послеоперационном периоде позволяет с высокой точностью диагностировать спонтанную форму вторичной иммунной недостаточности и принять своевременные меры по выявлению и устранению сопутствующих заболеваний и хронических очагов инфекции для предупреждения рецидива первичного перитонита.

Таким образом, в результате проведенного иммунологического исследования выявлены особенности пациентов с первичным перитонитом (недостаточный иммунный ответ в раннем послеоперационном периоде, отсутствие нарушения базовых показателей иммунной системы, частые воспалительные заболевания до операции и в анамнезе) позволили предположить наличие у них спонтанной формы вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Первичный перитонит – клиническое и лабораторное проявление реакции брюшины на очередное воспаление в результате неэффективной элиминации бактерий в организме.

Хемотаксис

В качестве частного показателя иммунитета, у описанных четырех групп пациентов был исследован хемотаксис – наиболее важный этап фагоцитоза (захвата и переваривания) лейкоцитами бактерий, характеризующий движение лейкоцитов. Выявлено значительное снижение хемотаксиса у пациентов с первичным перитонитом, что совпало с результатом исследования показателей хемотаксиса у детей с рецидивирующими и хроническими гнойно-септическими заболеваниями (хронический тонзиллит, аденоидит, рецидивирующий фурункулез). Снижение хемотаксиса при первичном перитоните в раннем послеоперационном периоде и в анамнезе может быть причиной неэффективной защитной реакции иммунных компонентов крови.

Изменение иммунного ответа при первичном перитоните, в том числе соотношение субпопуляций моноцитов и снижение показателей фагоцитоза, требуют дальнейшего изучения и выяснения его динамики при возникновении первичного перитонита, в процессе заболевания – на фоне консервативного и оперативного лечения, а также в отдаленные сроки при каждом методе лечения.

Существующие на сегодня схемы лечения первичного перитонита дают кратковременный терапевтический эффект в виде улучшения состояния в

послеоперационном периоде. Хирургическое вмешательство, выполняемое по поводу первичного перитонита, заключающееся в ревизии брюшной полости и санации её от воспалительного выпота, не избавляет пациента от причины воспаления. После выписки из стационара возможно обострение сопутствующего хронического воспалительного или инфекционного заболевания, на фоне которого возник первичный перитонит, что может привести к его рецидиву и повторной операции. Критерием эффективности терапии пациента с первичным перитонитом в анамнезе является отсутствие обострения воспалительных заболеваний, на фоне которых он возник.

На основании полученных данных, разработаны практические рекомендации в виде алгоритм лечения первичного перитонита.

ВЫВОДЫ

1. К особенностям анамнеза жизни пациентов с первичным перитонитом относится наличие хронических очагов инфекции и острых воспалительных заболеваний дыхательной, мочевыделительной, половой и кишечной систем преимущественно у девочек 4-7 лет.
2. Фактором, предрасполагающим к первичному перитониту, является перенесённое в течение месяца до его возникновения острое инфекционное или обострение хронического заболевания.
3. Клиническими особенностями первичного перитонита являются резкие постоянные, с самого начала сильные боли во всех или в нижних отделах живота, которые появляются внезапно, в динамике не изменяются по интенсивности, а также небольшие сроки от начала заболевания до появления признаков перитонита (6-8 часов). Возможно повышение температуры тела, рвота и изменение характера стула.
4. У пациентов с первичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде отмечается вторичная иммунная недостаточность, которая проявляется сниженным иммунным ответом на воспаление брюшины и хирургическое вмешательство.
5. Согласно разработанному алгоритму, при подозрении на первичный перитонит показано активное консервативное лечение (инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапия), а при отсутствии его положительного эффекта - диагностическая лапароскопия. В послеоперационном периоде необходимо обследование для выявления очагов хронической инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на первичный перитонит, в период наблюдения необходимо использовать предложенный нами лечебно – диагностический алгоритм, который позволит повысить эффективность диагностики.

2. При неясных случаях в диагностике первичного перитонита и острого аппендицита показано активное консервативное лечение (инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапия). Положительный эффект консервативного лечения проявляется уменьшением или ликвидацией симптомов интоксикации, снижением температуры тела, при отсутствии симптомов раздражения брюшины и мышечного напряжения. При положительном эффекте консервативного лечения необходимо его продолжить. При неэффективности консервативной терапии в течение 12 часов необходимо выполнение диагностической лапароскопии.

3. Аппендэктомию следует выполнять только при изменениях червеобразного отростка.

4. В послеоперационном периоде всем пациентам с первичным перитонитом необходимо обследование для выявления предрасполагающих к нему факторов: хронических очагов воспаления, инфекционных заболеваний, а также врожденных и приобретенных пороков развития, клинически проявляющихся частыми воспалительными заболеваниями. Необходимы тщательная санация очагов инфекции, проведение мероприятий, направленных на повышение реактивности организма, определение субпопуляционного состава моноцитов с целью выявления спонтанной формы вторичной иммунной недостаточности.

5. Пациенты, перенесшие первичный перитонит, должны наблюдаться амбулаторно у хирурга и педиатра, а при необходимости – у врачей-специалистов соответственно выявленной патологии: нефролога, ЛОР-врача, пульмонолога, иммунолога. Обязательна санация очагов хронической инфекции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Акопян, А.С. Особенности развития первичного перитонита у детей / А.С. Акопян, Т.К. Немилова, А.В. Каган, А.Н. Котин // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2011. Труды 9 Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской хирургии» в рамках 10 Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 18-20 октября 2011. - С.10.
2. Немилова, Т.К. Иммунологические особенности детей с первичным перитонитом / Т. К. Немилова А.В. Каган, Е. Е. Зуева, А.С. Акопян и др. // Восьмая ежегодная Московская конференция «Гнойно-септические заболевания у детей», Москва, 7-8 июня 2012. – С. 124-125.
3. Нишева, Е.С. Новый способ исследования хемотаксиса/ Е.С. Нишева, А.С. Акопян, А.В. Каган // Материалы науч. практ. конф. «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века». – СПб., 2012. – С. 74-75.
4. Нишева, Е.С. Иммунные нарушения у детей с первичным перитонитом: нарушения хемотаксиса лейкоцитов / Е.С. Нишева, А.С. Акопян, А.В. Каган // Материалы науч. практ. конф. «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века». – СПб., 2012. – С. 75–77.
5. Immune features of children primary peritonitis / Y. Zueva, A. Akopian, V.Golubeva, M.Gorchakova, G. Bouvier, Emmanuel, A.Kagan, E.Sukhacheva //Int. Jnl. Lab. Hem. "XXVth International Symposium on Technological Innovations in laboratory Hematology". - 2012, Vol.34. - p. 140-141.
6. Новый простой метод изучения хемотаксиса / Е.С. Нишева, А.С. Акопян, А.В. Каган, Н. Н. Каплин, М. Майхуб // **Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова**, 2013. - Т. 20, №1. - С.71-74.
7. Акопян, А.С. Первичный перитонит у детей / А.С. Акопян, А.В. Каган, Т.К. Немилова // Материалы XX Всероссийской студенческой научной конференции «Актуальные вопросы детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста», Всероссийского симпозиума «Перитониты у детей». – Астрахань., 2013. - С.30.
8. Акопян, А.С. Первичный перитонит детского возраста как проявление спонтанной формы вторичной иммунной недостаточности / А.С. Акопян, В.И. Голубева, Е.Е. Зуева, А.В. Каган и др. // **Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова**, 2013. – Т. 22, №3. - С.71-75.

9. Акопян, А.С. Диагностика и лечение первичного перитонита у детей / А.С. Акопян, А.В. Каган, Т.К. Немилова // V Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013». – СПб., 2013 - С.70.
10. Немилова, Т.К. Особенности течения первичного перитонита у детей / Т.К. Немилова, А.В. Каган, А.С. Акопян, В. Н. Солнцев // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова**, 2014. - Т.173, №1. - С. 58-61.
11. Иммунологические особенности у детей с первичным перитонитом / А.В. Каган, А.С. Акопян, Е.Е. Зуева, В.И. Голубева, В.Н. Солнцев // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова**, 2014. - Т.173, №2. - С. 57-60.
12. Диагностическая значимость анализа субпопуляционного состава моноцитов у детей с первичным перитонитом / Е.Е. Зуева, А.В. Каган, А.С. Акопян, В.И. Голубева, В.Н. Солнцев // **Российский педиатрический журнал**, 2014. - №2. – С. 18-22.

Список сокращений

АП – аппендикулярный перитонит
 ВИН - вторичная иммунная недостаточность
 ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
 ДГБ №1 СПб – Детская городская больница №1 Санкт-Петербурга
 ИМВП – инфекция мочевыводящих путей
 МКБ - международная классификация болезней
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПП – первичный перитонит
 РТМЛ – реакции торможения миграции лейкоцитов
 СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита
 ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
 ЦЛД – Центр лабораторной диагностики СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
 ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота
 CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)
 Ig A – иммуноглобулин А
 Ig E – иммуноглобулин Е
 Ig G - иммуноглобулин G
 IL – интерлейкин
 IPD - Invasive pneumococcal disease