Кубанский государственный медицинский университет

*На правах рукописи*

04200952972

**ТЕРЕЩЕНКО Олег Анатольевич КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЁЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА**

(экспериментальное исследование)

14.00.27 - хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

лауреат премии Правительства РФ доктор медицинских наук профессор Петросян Эдуард Арутюнович

Краснодар - 2008

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

[ВВЕДЕНИЕ 5](#bookmark4)

ГЛАВА I. ЖЁЛЧНЫЙ ПЕРИТОНИТ - ЭТИОЛОГИЯ,

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ 10 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 38

1. [Материалы исследования 3 8](#bookmark11)
2. [Характеристика групп экспериментальных животных 3 8](#bookmark8)
3. [Создание модели жёлчного перитонита 38](#bookmark9)

39

1. Способ получения натрия гипохлорита и определения его концентрации

[2.2. Методы исследования 39](#bookmark7)

1. [Гематологические исследования 40](#bookmark12)
2. [Биохимические методы исследования 40](#bookmark13)

2.2.3.Определение показателей интоксикации 41

41

44

1. Определение показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантної! системы
2. Определение физико-химических свойств мембран эритроцитов
3. Интегральные методы 45
4. Статистические методы исследования 47

49

49

ГЛАВА **III.** КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИВОТНЫХ С 24-ЧАСОВЫМ ЖЁЛЧНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

1. Клиническая характеристика животных с 24-часовым жёлчным перитонитом
2. Лабораторная оценка состояния животных с 24-часовым *^* жёлчным перитонитом

з

1. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у животных с 24- жёлчным перитонитом

59

1. 62
2. Интегральные показатели состояния у животных с 24 часовым жёлчным перитонитом
3. Показатели эритроцитарного звена крови у животных с 24 часовым жёлчным перитонитом
4. Физико-химические показатели клеточных мембран у животных с 24-часовым жёлчным перитонитом

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ 69

СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ЖЁЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА

1. Оценка выживаемости животных с жёлчным перитонитом при ^

различных методах лечения

70

72

1. Клиническая характеристика состояния животных с жёлчным перитонитом при различных методах лечения
2. Лабораторная оценка состояния животных с жёлчным перитонитом при различных методах лечения
3. Показатели перекисного окисления и антиоксидантной

системы животных с жёлчным перитонитом при различных 80

методах лечения

85

1. Интегральные показатели состояния животных с жёлчным перитонитом при различных методах лечения
2. Изменение характеристик эритроцитарного звена крови ^

животных с жёлчным перитонитом при различных методах лечения

91

1. Физико-химические показатели клеточных мембран при животных с жёлчным перитонитом при различных методах лечения

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 99](#bookmark32)

ВЫВОДЫ 112

146

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 114

ПРИЛОЖЕНИЯ

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АОА | антиоксидантная активность |
| АОС | антиоксидантная система |
| ACT | аспарагиновая аминотрансфераза |
| АЛТ | аланиновая аминотрансфераза |
| АФК | активные формы кислорода |
| ВНСММ | вещества низкой и средней молекулярной массы |
| дк | диеновые конъюгаты |
| жп | жёлчный перитонит |
| ио | индекс окисленности липидов |
| Кпл | интегральный коэффициент плазмы |
| Кэр | интегральный коэффициент эритроцитов |
| Кат | каталазная активность крови |
| КИК | коэффициент интоксикации крови |
| ККД | Коэффициент катаболической деструкции |
| МДА | малоновый диальдегид |
| НГХ | натрия гипохлорит |
| ОБ | общий белок |
| ОКА | общая концентрация альбумина |
| ПА | пероксидазная активность крови |
| ПОЛ | перекисное окисление липидов |
| РА | резерв альбумина |
| РСА | Резерв связывающей способности альбумина |
| СРО | свободно-радикальное окисление |
| ССЭ | сорбционная способность эритроцитов |
| т | индекс токсичности |
| ТБК | тиобарбитуровая кислота |
| ЦП | церулоплазмин |
| ЦвП | цветовой показатель |
| ЭИ | эндогенная интоксикация |
| ЭКА | эффективная концентрация альбумина |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность исследования.** Жёлчный перитонит (ЖП) является грозным осложнением таких заболеваний, как жёлчнокаменная болезнь, холангиолитиаз, перфоративный холецистит, гнойный холангит, частота возникновения которого достигает 50% случаев [Радионов В.В. и соавт., 1990; Малярчук В.И., и соавт., 2003; Чернов В.Н. и соавт., 2004; Yang Z.Y. et al., 2003; S.-B. Kang et al., 2004]. Достаточно высокий процент случаев возникновения ЖП наблюдается после ортотопических трансплантаций печени [Goodwin S.C. et al., 1998] и различных травм брюшной полости [Томащук И.П. и соавт., 1998; Kohler R. et al., 2002]. Существенное влияние на увеличение числа случаев возникновения ЖП оказывает внедрение лапароскопических методов диагностики [Сухопара Ю.Н. и соавт., 2003; Чернов В.Н. и соавт, 2004; Goodwin S.C. et al., 2002; Kohler R. et al., 2002; Kang S.B. et al., 2004]. Летальность при ЖП согласно данным различных авторов составляет 10-34% [Кригер А.Г. и соавт., 2000; Amorotti С. et al., 2002].

Одним из аспектов патогенеза ЖП является синдром эндогенной интоксикации (ЭИ) [Григорьев Е.Г., Коган А.С., 1996; Numata М. et al., 2003], приводящий к серьезным нарушениям в органах функциональной системы детоксикации и обусловленный несоответствием между образованием токсических продуктов и способностью органов трансформировать и элиминировать их [Петросян Э.А. и соавт., 1991; Кузнецов В.А. и соавт., 1993; Кирковский В.В., 1997; Елютин Д.В. и соавт, 2001, 2002; Цымбалов

О.В., 2005].

Одним из главных факторов неудовлетворительного лечения ЖП является отсутствие эффективных способов комплексной терапии. Выраженность патологических процессов и исход заболевания в конечной степени определяются возможностью направленной коррекции выявленных нарушений.

В настоящее время значительный интерес представляют физико­химические методы гемокоррекции, направленные на поддержание и восстановление естественных систем и функций организма [Н.А.Лопаткин, Ю.М.Лопухин, 1989; Петросян Э.А. и соавт., 2007].

В ряде работ, посвященных лечению ЖП, были получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности метода непрямого электрохимического окисления с использованием натрия гипохлорита (НГХ) [Бабаева Г.А., Петросян Э.А., 2002; Оганесян С.С., 2003]. Применение НГХ позволяет моделировать детоксикационную функцию цитохрома Р-450 гепатоцитов печени и бактерицидную функцию фермента миелопероксидазы нёйтрофильных гранулоцитов (НГ) [Петросян Э.А., 1991; Петросян Э.А., Погосян А.Э., 2004].

Таким образом, неуклонно возрастающее количество больных с ЖП, высокая клинико-лабораторная потребность в диагностике и мониторинге заболевания определяют актуальность и обоснованность выбранной темы.

**Цель исследования** - повысить эффективность лечения желчного перрітонита применением метода окислительной детоксикации натрия гипохлоритом.

**Задачи исследования.**

1. Изучить динамику показателей эндогенной интоксикации у животных с 24-часовой моделью жёлчного перитонита.
2. Провести анализ изменений показателей эндогенной интоксикации при лечении 24-часового жёлчного перитонита с использованием различных детоксикационных мероприятий:

* интраоперационной санации брюшной полости 0,04% раствором натрия гипохлорита;
* комбинацией интраоперационной санации брюшной полости и

внутривенного введения 0,04% раствора натрия гипохлорита.

1. Дать сравнительную характеристику эффективности проводимого лечения жёлчного перитонита в исследуемых группах.
2. Выделить из комплекса изучаемых показателей крови наиболее информативные, которые определяли бы характер изменений, служили бы критерием оценки эффективности лечения и позволили бы разработать подходы к коррекции выявленных нарушений у животных с жёлчным перитонитом.
3. На основе сравнительной интерпретации результатов клинико­лабораторной оценки состояния изучаемых показателей у животных с жёлчным перитонитом, обосновать патогенетическую целесообразность окислительной детоксикации с использованием натрия гипохлорита.

**Новизна результатов исследования.** В результате проведенных исследований впервые:

1. Установлено, что жёлчный перитонит приводит к резкому усилению катаболических процессов, активации свободно-радикальных процессов и угнетению антиоксидантной системы, дисальбуминемии, гиперферментсмии, нарушению физико-химических характеристик мембран эритроцитов, что является причиной развития эндогенной интоксикации.
2. Изучены механизмы биохимических, биофизических и гематологических нарушений при жёлчном перитоните, вызванных развитием эндогенной интоксикации.
3. Изучены механизмы компенсации нарушенных звеньев гомеостаза при лечении жёлчного перитонита методом окислительной детоксикации с использованием натрия гипохлорита.
4. Установлено, что при санации брюшной полости раствором натрия гипохлорита происходит раннее купирование первичной интоксикации, однако не затрагивается вторичный эффекторный интоксикационный компонент.
5. Продемонстрирована высокая эффективность окислительной детоксикации с использованием натрия гипохлорита (местно и внутривенно), выражающаяся в ранней коррекции нарушенных звеньев гомеостаза.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Развитие жёлчного перитонита приводит к резкому усилению катаболических процессов, гиперферментемии, активации свободно­радикальных процессов и угнетению антиоксидантной системы, что приводит к ослаблению функций функциональной детоксицирующей системы организма и является причиной развития эндогенной интоксикации.
2. Наиболее информативными показателями эндогенной интоксикации при жёлчном перитоните являются спектрофотометрические кривые поглощения веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и на эритроцитах, показатели эффективного альбумина и интегральные коэффициенты оценки интоксикации.
3. Окислительная детоксикация с использованием натрия гипохлорита (местно и внутривенно), является эффективным способом коррекции расстройств функциональной системы детоксикации при жёлчном перитоните, что находит свое отражение в ранней нормализации спектра веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы и эритроцитов, показателей состояния мембран эритроцитов и показателей органов функциональной системы детоксикации.

**Теоретическая значимость исследования.** Результаты проведенных исследований расширяют современные представления о патогенезе развития жёлчного перитонита, раскрывают механизмы нарушения и коррекции состояния некоторых звеньев гомеостаза. Особую теоретическую значимость представляют результаты оценки эритроцитарного звена крови при развитии и лечении жёлчного перитонита. Основные положения исследования могут служить материалом для дальнейшего изучения механизмов регуляции функций нарушенных звеньев гомеостаза.

**Практическая значимость работы.** Доказана эффективность окислительной детоксикации с использованием натрия гипохлорита (местное и внутривенное) в комплексной терапии жёлчного перитонита.

**Сведения о практическом использовании результатов исследования.** Основные научные положения внедрены в практику работы Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Основные научные положения работы включены в план лекционного материала и практических занятий кафедр общей и клинической патофизиологии Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ). По результатам исследования опубликованы 5 печатных работ (см. приложение 1).

*Хочу выразить благодарность своему научному руководителю доктору медицинских наук профессору Эдуарду Арутюновичу Петросяну за предоставленную тему исследования и создание всех условий для его выполнения. Одновременно благодарю коллектив кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского государственного медицинского университета, сотрудников лаборатории экспериментальной гастроэнтерологии Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии за повседневную помощь в выполнении моей работы.*

ВЫВОДЫ

1. Эндогенная интоксикация у животных с 24-часовым жёлчным перитонитом обусловлена первичной интоксикацией за счет всасывания гидрофильных продуктов воспалительного катаболизма из брюшинной полости, а также развивающимися эффекторными ответами организма, вызванными интенсификацией свободно-радикального окисления, перестройкой процессов в печени с синтеза на детоксикацию, дисальбуминемией и нарушением транспортной составляющей системы детоксикации организма, нарушением физико-химических свойств мембран эритроцитов.
2. Анализ изменений показателей эндогенной интоксикации при лечении жёлчного перитонита с использованием различных детоксикационных мероприятий показал:

- санация брюшинной полости 0,04% раствором натрия гипохлорита сопровождается уменьшением первичной интоксикации без выраженного влияния на вторичную интоксикацию;

- интраоперационная санация брюшной полости и инфузионное введение 0,04% раствором натрия гипохлорита приводят к раннему снижению воспаления в брюшной полости, уменьшению первичной и вторичной интоксикации, способствуют нормализации функциональной системы детоксикации организма.

1. Сравнительный анализ используемых детоксикационных мероприятий показал, что наиболее эффективным методом лечения экспериментального жёлчного перитонита является санация брюшинной полости и инфузия 0,04% раствора натрия гипохлорита, позволяющая купировать как явления первичной, так и вторичной интоксикации.
2. Объективными критериями эффективности детоксикационной терапии являются показатели спектральных кривых поглощения **ВНСММПл** и **ВНСММэр;** продукты перекисного окисления липидов; показатели Клод плазмы и эритроцитов; индекс окисления плазмы и эритроцитов; состояние сорбционной способности и осмотической резистентности эритроцитов, а также наличие в кривой осмотического гемолиза трех групп эритроцитов - слабоустойчивых, среднеустойчивых и сильноустойчивых. Клеточные ферменты ACT и AJIT являются показателями различного уровня деструкции эритроцитов: рост АЛТ связан с повышением проницаемости клеточных каналов, рост ACT - с непосредственным разрушением эритроцитов.
3. Использование окислительной детоксикации, включающее местное и внутривенное применение натрия гипохлорита в комплексной терапии экспериментального жёлчного перитонита, является патогенетически обоснованным, так как позволяет получить клинический эффект, заключающийся в улучшении общего состояния животных, нормализации состояния органов функциональной системы детоксикации (уменьшению первичной и вторичной интоксикации, восстановлению синтетических процессов в печени и баланса про- и антиоксидантной системы).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоокислительные вещества.- Л.: Наука, 1985.-230 с.
2. Азизова О.А., Пирязев А.Л., Никитина Н.А., Савченкова А.П., Лопухин Ю.М. Влияние окисленных липопротеидов на гемолитическую резистентность эритроцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины,- 2002,-№8,- С. 160-162.
3. Азизова О.А., Пирязев А.П., Шерстнев М.П., Дриницина С.В., Лопухин Ю.М. Хемилюминесцентная оценка антиоксидантного статуса больных атеросклерозом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2001.-№5.-С. 524-526.
4. Аккер Л.В., Варшавский Б.Я. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология.- 2000.- №2,- С. 19-20.
5. Алмазов В.А., Гуревич B.C., Шаталина Л.В. Роль гиперпероксидации липидов в нарушении структурной организации тромбоцитарных :- мембран // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1992.- №9.-С. 265-267.
6. Анисимов С.В., Антонян Н.А. Влияние НЭХО крови на возможность тромбообразования у больных с экссудативно-деструктивными воспалительными осложнениями органов брюшной полости // Вестник интенсивной терапии.- 2000.- № 5-6.- С. 114-118.
7. Анисимов С.В., Антонян Н.А., Федоровский Н.М. Использование гипохлорита натрия для профилактики тромбогенных осложнений в абдоминальной хирургии //Вестник интенсивной терапии,- 1999.- №5-6,- С. 93-95.
8. Антонова Т.В, Николаенко С.Л., Лиознов Д.А. Оценка течения инфекционной' процесса по состоянию мембран лимфоцитов

периферической крови // Клиническая лабораторная диагностика,- 1999.- № 7.- С. 23-24.

1. Архипенко Ю. В., Сазонова Т. Г. Свободнорадикальное окисление при гипоксии и рсоксигенации: плюсы и минусы // Сборник трудов Национальной научн.-практ. конф. с международным участием: "Свободные радикалы и болезни человека". Смоленск; 1999,- С. 21-22.