**Безручко Наталья Валериановна. Критерии биохимической оценки выраженности эндотоксикоза при неотложной абдоминальной патологии : диссертация ... доктора биологических наук : 03.00.04 / Безручко Наталья Валериановна; [Место защиты: Гематол. науч. центр РАМН].- Пенза, 2009.- 100 с.: ил. РГБ ОД, 71 09-3/188**

**Министерство Здравоохранения Российской Федерации Пензенский государственный институт усовершенствования врачей**

На правах рукописи

**Безручко Наталья Валериановна**

**РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ РАЗЛИТОМ ПЕРИТОНИТЕ**

Специальность 03.00.04 - биохимия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук

**Научные руководители:**

Доцент кафедры экологии и естественно-научных дисциплин Пензенского Филиала Международного Независимого Эколого-политологического Университета, кандидат биологических наук **Келина Нина Юрьевна.**

Зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Пензенского Государственного института усовершенствования врачей, доктор медицинских наук, профессор

**Васильков Валерий Григорьевич.**



Пенза - 2000

**Оглавление**

Стр:

[**Введение 4**](#bookmark3)

**Глава 1.** Обзор литературы **10**

1. [Оценка тяжести интоксикации при перитоните в свете представлений о «свободно-радикальной патологии» 10](#bookmark13)
2. [Интенсивность перекисного окисления липидов у больных с абдоминальной патологией 16](#bookmark14)
3. [Изменения активности каталазы как маркер развития синдрома эндогенной интоксикации 21](#bookmark15)
4. [Показатели транспортной функции альбумина в динамике критических состояний 24](#bookmark16)

**Глава** 2. Материал и методы исследования 30

1. Материал исследования 30
2. [Методы исследования 33](#bookmark17)

**Глава** 3. Антиоксидантный статус организма больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (контрольная группа) 35 **Глава 4.** Состояние системы "Перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" у больных токсической стадией перитонита (исследуемая группа) 42

[**Обсуяадение результатов** 53](#bookmark19)

**Выводы** 74

[**Практические рекомендации** 76](#bookmark21)

[Список использованной литературы 78](#bookmark22)

з

**Список сокращений, применяемых в работе.**

АОЗ - антиоксидантная защита

АОС - антиоксидантная система

АФК - активные формы кислорода

МДА - малоновый диальдегид

ОКА - общая концентрация альбумина

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СРО - свободно-радикальное окисление

ССА - связывающая способность альбумина

СЭИ - синдром эндогенной интоксикации

ТБК - тиобарбитуратовая кислота

ТБКАП - ТБК-активные продукты

ЭКА - эффективная концентрация альбумина

НЬ - гемоглобин

**ВВЕДЕНИЕ**

До настоящего времени перитонит остается тяжелым осложнением послеоперационного периода, часто заканчивающимся летально.

Патогенез перитонита во многом определяется развитием синдрома эндогенной интоксикации организма (М.Д.Ханевич, 1989; В.Н.Семенов и соавт., 1989-1995; В.Н.Гончаренко, 1997; Р.М.Курамагомедова, 1997;

А.З.Абдуллаева, 1998; И.А.Ерюхин и соавт., 1985-2000; Beger H.G. et al., 1981; Fukuhara К. et al., 1999).

Проведение иммуно-биохимического мониторинга состояния больных разлитым перитонитом позволило выявить многие патогенетические механизмы перитонита, что способствовало более объективной оценке их состояния и прогнозу исхода заболевания (В.Г.Васильков и соавт., 1987-1999; Л.Г.Шикунова и соавт., 1987-1999;

Н.М.Федоровский и соавт., 1993-1998; А.Д.Беляевский и соавт., 1998;

О.Э.Шаповалов, 1999; Н.Ю.Келина и соавт., 1996-2000; Б.К.Шуркалин и соавт., 1987-2000; Konukoglu D. et al, 1999; Tokyay R. et al., 1999). Однако, высокий уровень заболеваемости перитонитом и летальности при данной патологии свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения глубинных механизмов интоксикации при перитоните и поиска новых подходов к клинико-лабораторной диагностике отклонений гомеостаза у этой категории больных.

С позиций современных представлений о "свободнорадикальной" природе многих заболеваний и патологических состояний (в том числе воспаления) представляется актуальным исследование антиоксидантного статуса организма у больных разлитым перитонитом в раннем послеоперационном периоде для диагностики и прогноза течения данного осложнения.

Следствием нарушения антиоксидантного статуса организма в результате дисбаланса между реакциями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активностью антиоксидантной системы (АОС) может быть снижение транспортной функции альбумина, т.к. молекула альбумина оказывается загруженной лигандами различной природы, среди которых большую роль занимают токсичные продукты перекисного окисления липидов. В связи с этим мы попытались установить корреляционные зависимости между биохимическими показателями, характеризующими перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему, а также между уровнем продуктов перекисного окисления липидов и транспортной функцией альбумина.

Логично предположить существование взаимосвязи динамики данных параметров с развитием синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), а, значит, можно предположить возможность прогнозирования исхода заболевания на основе лабораторного контроля этих критериев.

**ЦЕЛЬ**

Определить роль антиоксидантного статуса в развитии синдрома эндогенной интоксикации у больных разлитым перитонитом.

**ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Выявить возможный дисбаланс системы перекисного окисления

липидов и антиоксидантной системы в динамике синдрома

эндогенной интоксикации.

1. Оценить взаимосвязь процессов перекисного окисления липидов и

реакций антиоксидантной системы в развитии синдрома эндогенной

интоксикации у больных разлитым перитонитом в послеоперационном периоде.

1. Выявить значение степени нарушения транспортной функции альбумина

сыворотки крови в развитии эндотоксикоза при перитоните.

1. Определить с помощью корреляционного анализа взаимосвязи

показателей антиоксидантного статуса, транспортной функции альбумина, концентрации гемоглобина и количества форменных элементов крови у больных перитонитом.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Определен антиоксидантный статус организма больных в динамике перитонита, а также транспортная функция альбумина у данной категории больных, что позволило оценить роль перекисного окисления липидов в развитии синдрома эндогенной интоксикации при разлитом перитоните.

Выявлено увеличение активности каталазы в сыворотке крови в раннем послеоперационном периоде у больных перитонитом токсической стадии заболевания. При этом на фоне уменьшения связывающей способности альбумина уровень тиобарбитуратовой кислоты (ТБК) активных продуктов (ТБКАП) остается близким к значениям аналогичных показателей группы доноров.

Показана необходимость использования данных параметров в сочетании с определением концентрации гемоглобина (НЬ) и количества некоторых форменных элементов крови в биохимическом мониторинге состояния больных разлитым перитонитом для контроля течения заболевания.

Найдены корреляционные зависимости между анализируемыми показателями, что свидетельствует о возможности их комплексного применения в клинико-лабораторной диагностике перитонита.

**ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Динамика процессов перекисного окисления липидов и реакций антиоксидантной системы в их взаимосвязи и в сочетании с транспортной функцией альбумина в раннем послеоперационном периоде у больных разлитым перитонитом токсической стадии коррелирует с нарастанием синдрома эндогенной интоксикации и тяжестью состояния пациента.
2. Повышение активности каталазы в сыворотке крови на фоне снижения эффективной концентрации альбумина и связывающей способности альбумина в раннем послеоперационном периоде у больных разлитым перитонитом токсической стадии свидетельствовало о развитии эндогенной интоксикации, которая сохранялась до 5 суток наблюдения.
3. Выявлена корреляция между показателями антиоксидантного статуса, транспортной функцией альбумина, концентрацией гемоглобина и уровнем эритроцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов.
4. Анализируемые нами показатели могут быть использованы для диагностики возможного развития синдрома эндогенной интоксикации, оценки тяжести эндотоксикоза при разлитом перитоните.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ**

Полученные результаты позволяют оценивать развитие интоксикационного синдрома у больных разлитым перитонитом в раннем послеоперационном периоде с позиций представлений о "свободнорадикальной патологии", лежащей в основе патогенеза многих неотложных состояний.

Выявлено, что токсическая стадия перитонита в раннем послеоперационном периоде характеризовалась интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, но в стадии компенсации, о чем свидетельствовало увеличение активности каталазы в сыворотке крови. Снижение транспортной функции альбумина также может служить косвенным подтверждением усиления свободно-радикального окисления, в результате чего центры связывания молекулы альбумина оказываются достаточно значительно загруженными различными токсичными метаболитами.

Таким образом, для прогнозирования течения острого разлитого перитонита в комплексе общепринятых маркеров синдрома эндогенной интоксикации важно исследование антиоксидантного статуса организма больного на фоне состояния транспортной функции альбумина.

Полученные результаты внедрены с 1998г. в практическую работу отделения реанимации и интенсивной терапии городской больницы № 6

г.Пензы и в учебный процесс на кафедрах: анестезиологии и

реаниматологии Пензенского института усовершенствования врачей, экологии и естественно-научных дисциплин Пензенского Филиала Международного Независимого Эколого-политологического

Университета.

**АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях кафедры анестезиологии и реаниматологии Пензенского института усовершенствования врачей; а также представлены на Международном симпозиуме, посвященном 90-летию со дня рождения академика РАМН В.А.Неговского "Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии" (Москва, 23-24 марта 1999 года);

на Международной научно-практической конференции "Современные проблемы и перспективы развития валеологии, коррекционной педагогики и реабилитологии" (Пенза, 1999, 2000); на II Международной научно- практической конференции "Экология и жизнь" (Пенза, 1999); на Международном экологическом симпозиуме "Перспективные информационные технологии и проблемы управления рисками на пороге нового тысячелетия" (Санкт-Петербург, 2000); на VII Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2000); на III Международной научно-практической конференции "Человек и окружающая природная среда" (Пенза, 2000).

**ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ.

**СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Работа иллюстрирована 9 таблицами и 10 диаграммами.

Список литературы включает 170 источников (125 отечественных, 45 зарубежных).

ВЫВОДЫ.

1. Обнаружено, что нарастание синдрома эндогенной интоксикации у больных острым разлитым перитонитом токсической стадии в раннем послеоперационном периоде (до 5-х суток включительно) характеризуется дисбалансом реакций системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.
2. Увеличение активности каталазы в сыворотке крови свидетельствует о компенсации процессов перекисного окисления у больных разлитым перитонитом токсической стадии в раннем послеоперационном периоде.
3. Развитие тяжелого эндотоксикоза, характерное для динамики разлитого перитонита, сопровождается нарушением транспортной функции альбумина, что позволяет оценить состояние больного.
4. Между показателями антиоксидантного статуса и транспортной функцией альбумина при токсической стадии перитонита выявлены следующие статистически достоверные корреляционные взаимосвязи в раннем послеоперационном периоде: на 1 сутки - между эффективной концентрацией альбумина и связывающей способностью альбумина, активностью каталазы и концентрацией тиобарбитуратовой кислоты (ТЕК) активных продуктов, концентрацией ТБК-активных продуктов и общей концентрацией альбумина; на 3 сутки - между эффективной концентрацией альбумина и связывающей способностью альбумина, эффективной концентрацией альбумина и общей концентрацией альбумина; на 5 сутки - между концентрацией ТБК-активных продуктов и эффективной

концентрацией альбумина, концентрацией ТБК-активных

продуктов и связывающей способностью альбумина.

1. Статистически значимые взаимосвязи установлены между показателями антиоксидантного статуса, транспортной функцией альбумина, концентрацией гемоглобина и некоторыми

форменными элементами крови у больных разлитым перитонитом токсической стадии в раннем послеоперационном периоде: на 1 сутки - между активностью каталазы и количеством моноцитов; на 3 сутки - между общей концентрацией альбумина и количеством моноцитов; на 5 сутки - между активностью каталазы и количеством сегментоядерных нейтрофилов, концентрацией ТБК-активных продуктов и количеством эритроцитов, концентрацией ТБК-активных продуктов и гемоглобина, эффективной концентрацией альбумина и

концентрацией гемоглобина, общей концентрацией альбумина и количеством эритроцитов.

1. Комплекс анализируемых биохимических показателей в сочетании с другими клинико-лабораторными критериями целесообразно использовать в качестве маркера синдрома эндогенной интоксикации для оценки степени тяжести течения перитонита токсической стадии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. У больных разлитым перитонитом токсической стадии течение заболевания в раннем послеоперационном периоде существенно зависит от степени интоксикации организма. В связи с этим данным больным требуется проведение биохимического мониторинга для оценки уровня эндотоксикоза, в комплексе которого важно отслеживать в крови динамику активности каталазы и уровня ТБК-активных продуктов, а также транспортной функции альбумина, концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов.
2. Выявленная степень согласованности реакций системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, имеющая место у больных перитонитом токсической стадии, наряду с тенденцией к нарушению транспортной функции альбумина и некоторыми отклонениями формулы периферической крови, при исследовании в динамике дает возможность оценивать тяжесть состояния больных.
3. Для характеристики взаимосвязи процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы можно использовать степень и характер корреляции между активностью каталазы и концентрацией ТБК-активных продуктов в сыворотке крови у больных перитонитом токсической стадии в раннем послеоперационном периоде с целью оценки уровня компенсаторных (адаптационных) реакций организма.
4. Данные о корреляции между концентрацией ТБК-активных продуктов и показателями, характеризующими связывающую способность альбумина, а также некоторыми показателями формулы периферической крови, выявленной у больных перитонитом токсической стадии в раннем послеоперационном периоде, могут быть использованы для прогноза осложнений заболевания.
5. Определение исследуемых показателей в конкретные моменты после операции у больных острым разлитым перитонитом токсической стадии (даже единичное) будет способствовать более адекватной оценке состояния больного, степени интоксикации, антиоксидантного статуса организма больного, диагностике функционального состояния печени, резерва компенсаторных возможностей организма. Таким образом, используя биохимический мониторинг у больных перитонитом токсической стадии, возможно объективно и своевременно прогнозировать осложнения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абдуллаева А.З. Антиоксиданты в комплексной терапии перитонита// Дис.... канд.мед.наук. - Москва. - 1998.
2. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Киихкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуратовой кислотой// Лабораторное дело. - 1988. - № 11. - С.41-43.
3. Артемьева Л.О. Сравнительная оценка эффективности способов искусственного лечебного питания в интенсивной терапии больных, оперированных на органах желудочно-кишечного тракта. - Автореф. дисс. канд.мед.наук. - Харьков. - 1990.
4. Арчаков А.И., Мохосоев И.М. Модификация белков активным кислородом и их распад// Биохимия. - 1989. - Т.54. - Вып.2. - С.179- 186.
5. Банкова В.В., Никанорова Т.М., Поляков С.Д., Тагиева Т.А. Деградация малонового диальдегида и ее возрастные, сезонные и суточные изменения// Вопросы медицинской химии. - 1988. - № 6. - С.27-30.
6. Белый В.Я. Патофизиологические аспекты и пути патогенетической терапии острого разлитого перитонита: Автореф. дисс.

Докт.мед.наук. - Л. - 1987. - 33с.

1. Беляевский А.Д., Климова Л.В., Шаповалов О.Э., Беляевский С.А., Мареев Д.В. Сочетание эфферентных методов детоксикации и внутривенного лазерного облучения крови - оптимальный путь коррекции эндотоксикоза у больных перитонитом// Вестник интенсивной терапии. - 1998. - № 4. - С.58-59.
2. Бессмертный Б.С. Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине// Москва: Медицина. - 1976. - 303с.
3. Благородов С.В., Шепелев А.П.// Биоантиоксиданты: Тезисы 2-й Всесоюзной конференции. - М. - 1986. - Т.1. - С.28-29.