

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАНА И РЕКОМБИНАНТНОЙ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Д.В. Волков, В.С. Тарасенко, С.И. Красиков, Н.В. Шарапова

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия

Волков Дмитрий Владимирович,

доцент кафедры госпитальной хирургии, урологии, канд. мед. наук,
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6,
тел. 8 (3532) 34-92-96,
e-mail: d.v.volkov@list.ru

Тарасенко Валерий Семенович,

зав. кафедрой госпитальной хирургии, урологии, д-р мед. наук,
профессор, заслуж. врач РФ,

Красиков Сергей Иванович,

зав. кафедрой химии и фармацевтической химии, д-р мед. наук,
профессор,

Шарапова Наталья Васильевна,

доцент кафедры химии и фармацевтической химии, канд. биол. наук

Исследована эффективность включения перфторана и рекомбинантной супероксиддисмутазы в комплексную послеоперационную терапию у больных с острой кишечной непроходимостью. Все больные были разделены на две группы. 49 пациентов получали традиционную комплексную терапию, а 42-м во время операции вводили дополнительно внутривенно капельно перфторан и рекомбинантную супероксиддисмутазу. У всех больных определяли лейкоцитарный индекс интоксикации, концентрацию в сыворотке крови молекул средней массы, диеновых конъюгат и малонового диальдегида, спонтанную и железоиндуцированную хемилюминесценцию, активность супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов. Установлено, что применение перфторана и рекомбинантной супероксиддисмутазы способствует снижению интенсивности свободно-радикального окисления, уменьшению эндогенной интоксикации, а также снижает риск развития выраженной энтеральной недостаточности у больных с острой кишечной непроходимостью.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, энтеральная недостаточность, перфторан, супероксиддисмутазы.

APPLICATION OF PERFTORAN AND RECOMBINANT SUPEROXIDE DISMUTASE IN COMPLEX TREATMENT OF ENTERAL INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

D.V. Volkov, V.S. Tarasenko, S.I. Krasikov, N.V. Sharapova

Orenburg State Medical Academy

The effectiveness of perftoran and recombinant superoxide dismutase in complex post-operative therapy in patients with acute intestinal obstruction was investigated. All patients (two groups) were combined. 49 patients received traditional complex therapy, 42 patients during the operation were given additional intravenous infusion recombinant superoxide dismutase and perftoran. Leucocyte intoxication index, the concentration of middle-weight molecules, dien conjugats and malone dialdehyde in serum, iron-induced and spontaneous chemiluminescence of blood serum, superoxide dismutase activity and catalase of erythrocyte at all patients were determined. It was established application of the perftoran and recombinant superoxide dismutase promotes the decrease of free-radical processes intensity, the reduction of endogenous intoxication and reduces the risk of the evident intestinal insufficiency development in patients with acute intestinal obstruction.

Keywords: acute intestinal obstruction, enteral insufficiency, perftoran, superoxide dismutase.

Введение

Острая кишечная непроходимость (ОКН), несмотря на достижения современной медицины, остается сложной проблемой в абдоминальной хирургии. Послеоперационная летальность достигает 12,6% и более [5, 19]. Важной составляющей патогенеза данной патологии является энтеральная недостаточность, которая вносит существенный вклад в развитие эндотоксикоза [4,15]. В возникновении энтеральной недостаточности при ОКН большую роль играют такие факторы, как ишемия кишечной стенки и активация свободнорадикальных процессов [1,12,21]. Кроме того, наряду с усилением свободнорадикального окисления и липопероксидации многие авторы отмечают угнетение антиоксидантной активности у больных с неотложной абдоминальной патологией [7,8,9,11,22]. Учитывая данные факторы, участвующие в развитии энтеральной недостаточности у больных с кишечной непроходимостью, возникает вопрос о необходимости применения препаратов с противоишемическим и антиоксидантным действием. В связи с этим представляет интерес сочетанное применение перфторуглеродистого кровезаменителя перфторана, который обладает газотранспортной, мембраностабилизирующей функцией, улучшает микроциркуляцию крови, предупреждает развитие необратимых структурных изменений в реперфузионном периоде [2, 6] и антиоксиданта «Рексод®». Основным действующим веществом этого препарата является рекомбинантная супероксиддисмутаза (PCOD), которая эффективно снижает уровень супероксиданион-радикала и уменьшает образование других, более опасных для организма метаболитов кислорода [17,18].

Цель исследования

Определение эффективности применения в послеоперационном периоде перфторана и PCOD при энтеральной недостаточности у больных с острой кишечной непроходимостью.

Материалы и методы

В данную работу были включены результаты клинического наблюдения и обследования 91 больного, оперированных в 2007-2012 гг. по поводу острой кишечной непроходимости неопухолевого генеза в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Оренбурга. Мужчин было 43, женщин 48. Возраст пациентов - от 18 до 79 лет. Средний возраст составил $52,9 \pm 2,53$ лет. Больные получали традиционную комплексную терапию (во время операции – устранение причины кишечной непроходимости, адекватная санация и дренирование брюшной полости, введение в брыжейку тонкой кишки раствора новокаина, назоинтестинальная интубация; после операции - инфузионно-детоксикационная терапия, антибиотики, стимуляция моторики кишечника введением прокинетики, адекватная аналгезия, симптоматическое лечение).

Все больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и исходной степени тяжести состояния. В 1-ю, контрольную, где проводилось традиционное лечение, вошло 49 пациентов. 2-ю (основную) группу составили 42 больных и получали, помимо базисного лечения, во время оперативного вмешательства внутривенно капельно перфторан в дозе 6 мл/кг и PCOD – 0,2 мг/кг.

У всех больных в момент поступления, а также на 1, 3 и 6 сутки после операции был изучен лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу [5], продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). Определение концентрации диеновых конъюгат (ДК) проводилось по методике И.Д. Стальной [14]. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой по методике Mc Knight R.C. et Hunter F.E. [20]. Об интенсивности процессов свободнорадикального окисления судили также по величине спонтанной хемилюминесценции (ХЛ) и железоиндуцированной ХЛ (высота быстрой вспышки (ВВВ), светосумма медленной вспышки (СМВ)) сыворотки крови по методике Фархутдинова Р.Р. [16]. Проводилось исследование молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови по методике, предложенной Габриэляном Н.И. [3]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по изменению активности супероксиддисмутаза (СОД) [13] и каталазы [23] эритроцитов. Нормальные значения всех вышеуказанных показателей были определены у 20 доноров.

Исследование было выполнено в соответствии с национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»). До включения в исследование у всех больных и доноров было получено добровольное письменное информированное согласие. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента [10].

Результаты и обсуждение

Полученные данные показали, что уровень большинства исследуемых показателей до операции превышал контрольные значения в обеих группах без существенных различий между ними. Так, уровень ЛИИ (таблица 1) был выше нормы в 9,3-9,8 раз, МСМ (таблица 1) - на 36-40%, спонтанная светимость - на 138-152%, высота быстрой вспышки - на 81-92%, светосумма медленной вспышки - на 95-98% (таблица 2), МДА - на 434-482%, ДК - на 176-184% (таблица 3). В тоже время активность каталазы от нормы практически не отличалась, а активность СОД эритроцитов была снижена на 36,9-39,25% (таблица 4). Данные результаты свидетельствуют о высокой интенсивности процессов свободнорадикального окисления, избыточном образовании перекисных соединений, нарастании системного эндотоксикоза, а также снижении антиоксидантной активности.

Таблица 1
Динамика показателей ЛИИ, МСМ

Показатель		ЛИИ, отн. ед	МСМ, усл. ед.
контроль (n=20)		1,0±0,06	0,25±0,002
I группа	исходный уровень	9,85±1,811	0,34±0,011
	1-е сутки	10,26±1,311	0,34±0,021
	3-е сутки	5,92±0,791	0,3±0,021
	6-е сутки	1,66±0,352	0,27±0,032
II группа	исходный уровень	9,29±2,051	0,35±0,021
	1-е сутки	7,94±1,261	0,28±0,04
	3-е сутки	2,78±0,81,2,3	0,26±0,032
	6-е сутки	0,88±0,152	0,2±0,042

1 - достоверно отличие от нормы ($p < 0,05$), 2 - достоверно отличие от исходного значения показателя ($p < 0,05$), 3 - достоверно отличие между I-ой и II-ой группами в одни и те же сроки исследования ($p < 0,05$)

Таблица 2
Динамика показателей хемилюминесценции сыворотки крови

Показатель		ХЛ, спонтанная светимость, у.е	ХЛ, высота быстрой вспышки, у.е	ХЛ, светосумма медленной вспышки, у.е.
Контроль (n=20)		0,75±0,04	1,49±0,08	3,7±0,37
I группа	исходный уровень	1,79±0,341	2,71±0,391	7,21±1,031
	1-е сутки	1,68±0,151	2,62±0,271	7,64±0,981
	3-е сутки	1,41±0,211	2,39±0,211	6,78±0,481
	6-е сутки	0,93±0,12	1,66±0,19	4,66±0,51
II группа	исходный уровень	1,89±0,391	2,87±0,451	7,33±1,021
	1-е сутки	1,21±0,111	2,05±0,47	4,77±0,65
	3-е сутки	0,78±0,093	1,61±0,173	3,68±0,412,3
	6-е сутки	0,68±0,122	1,52±0,182	3,56±0,562

1 - достоверно отличие от нормы ($p < 0,05$), 2 - достоверно отличие от исходного значения показателя ($p < 0,05$), 3 - достоверно отличие между I-ой и II-ой группами в одни и те же сроки исследования ($p < 0,05$)

Таблица 3
Динамика показателей МДА, ДК сыворотки крови

Показатель		МДА мкмоль/л	ДК ед.опт.пл./мл
контроль (n=20)		2,18±0,33	0,49±0,05
I группа	исходный уровень	11,64±1,71	1,36±0,111
	1-е сутки	15,17±1,841	1,57±0,091
	3-е сутки	9,61±1,451	1,23±0,091
	6-е сутки	5,54±0,81,2	0,94±0,121
II группа	исходный уровень	12,68±0,731	1,39±0,231
	1-е сутки	10,95±1,211	0,97±0,151,3
	3-е сутки	6,21±0,841,2	0,81±0,111,3
	6-е сутки	3,12±0,462,3	0,63±0,082

1 - достоверно отличие от нормы ($p < 0,05$), 2 - достоверно отличие от исходного значения показателя ($p < 0,05$), 3 - достоверно отличие между I-ой и II-ой группами в одни и те же сроки исследования ($p < 0,05$)

Таблица 4
Динамика показателей активности СОД и каталазы эритроцитов

Показатель		СОД, усл.ед./г Hb	Каталаза, усл.ед./г Hb	Каталаза/СОД
контроль (n=20)		154,9±31,7	391,3±47,8	2,25±0,13
I группа	исходный уровень	94,1±7,2	379,1±10,4	4,19±0,281
	1-е сутки	100,7±7,7	342,2±15,9	3,53±0,281
	3-е сутки	99,6±8,5	361,3±12,3	3,63±0,311
	6-е сутки	102±9,2	396,4±37,5	4,16±0,461
II группа	исходный уровень	97,8±5,1	389,9±30,2	4,01±0,341
	1-е сутки	124,9±17,4	364,9±21,1	2,97±0,231,2
	3-е сутки	134,4±12,72,3	365,3±24,9	2,79±0,21,2,3
	6-е сутки	157,6±23,12,3	417,8±34,7	2,69±0,262,3

1 - достоверно отличие от нормы ($p < 0,05$), 2 - достоверно отличие от исходного значения показателя ($p < 0,05$), 3 - достоверно отличие между I-ой и II-ой группами в одни и те же сроки исследования ($p < 0,05$)

Таблица 5
Структура послеоперационных осложнений

Осложнения	I группа	II группа
	n=49	n=42
Нагноение раны	4	1
Серома послеоперационной раны	2	0
Перфорация острых язв тонкой кишки	1	1
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	2	1
Послеоперационная пневмония	2	1
О. почечная недостаточность	1	0
ТЭЛА	0	1
Всего:	12 (24,5%)	5 (11,9%)

В 1-е сутки после операции в основной группе отмечалась более благоприятная картина. Интенсивность свободнорадикальных процессов у этих пациентов была менее выражена, что проявлялось более низкими показателями хемилюминесценции сыворотки крови. Уровень спонтанной светимости в данной группе была ниже по отношению к контрольной группе на 27,9%, высота быстрой вспышки - на 21,7%, светосумма медленной вспышки - на 37,6%. Концентрация продуктов ПОЛ сыворотки крови в основной группе также снижалась более быстрыми темпами, и уровень МДА и ДК у данных больных был на 27,8%, и 28,76% ниже по сравнению с контролем. Похожая динамика отмечалась при исследовании ЛИИ и концентрации МСМ сыворотки крови, уровень которых в основной группе также был ниже на 22,6% и 17,6% соответственно. В то же время активность СОД во II группе выросла на 27,7%.

Наиболее существенное отличие в группах отмечалось на 3-е сутки после операции. У больных, которые получали перфторан и РСОД, показате-

ли хемилюминесценции пришли в норму и были на 32,6-45,7 % ниже в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Сохранялась прежняя динамика более быстрого снижения продуктов ПОЛ, ЛИИ и уровня МСМ в основной группе. Несмотря на это, ЛИИ, уровень МДА и ДК в обеих группах все еще значительно превышали значения у здоровых доноров. Активность СОД и каталазы эритроцитов незначительно выросла в обеих группах.

На 6-е сутки после операции в контрольной и основной группах показатели хемилюминесценции, МСМ нормализовались. В то же время ЛИИ, уровень МДА, ДК в контрольной группе превышали норму на 66%, 154% и 73% соответственно. Активность СОД в основной группе была выше в 1,5 раза по сравнению с контрольной и достигла нормальных значений.

Включение в комплексную терапию препаратов, обладающих противовоспалительным и антиоксидантным действием, привело к более благоприятному течению послеоперационного периода в основной группе. Это проявлялось более ранним восстановлением функции кишечника (на $2,52 \pm 0,26$ сутки после операции) у данных пациентов по сравнению с контрольной группой, где парез кишечника разрешился на $3,54 \pm 0,21$ сутки ($p < 0,01$). Кроме того, зафиксировано меньшее количество осложнений в основной группе (11,9%) в отличие от контрольной – 24,5%. Общая летальность снизилась с 10,2% (в контрольной группе) до 2,38% (в основной группе).

Выводы

1. Синдром кишечной недостаточности у больных с острой кишечной непроходимостью сопровождается активацией свободнорадикальных процессов и снижением антиоксидантного статуса, что выражается в снижении уровня супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов, повышении уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида сыворотки крови, а также усилением хемилюминесценции последней. О тяжести эндотоксикоза свидетельствует высокий уровень молекул средней массы и ЛИИ.

2. Комплексная терапия, направленная на улучшение микроциркуляции и снижение интенсивности свободнорадикальных процессов, позволяет в более ранние сроки добиться разрешения энтеральной недостаточности и улучшить результаты лечения больных с острой кишечной непроходимостью.

Список литературы

1. Багненко С.Ф., Синенченко Г.И., Чуприс В.Г. Снижение частоты инфекционных осложнений путем коррекции реперфузионных нарушений при острой тонкокишечной непроходимости // Инфекция в хирургии. – 2008. – №3. – С. 31-35.

2. Басараб Д.А., Кожура В.Л., Голубев А.М. и др. Исследование эффектов перфторана на модели острой интестинальной ишемии // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – №6. – С. 31-36.

3. Габриэлян Н. И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при

нефрологических заболеваниях // Клинич. медицина. – 1981. – №10. – С. 38-42.

4. Ермолов А. С., Попова Т. С., Пахохмова Г. В. и др. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии. – М.: МедЭксперт-Пресс, 2005. – 460 с.

5. Ерюхин И. А., Петров В. П., Ханевич М. Д. Кишечная непроходимость: руководство для врачей. – СПб.: Издательство «Питер», 1999. – 448 с.

6. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Маевский Е.И. и др. Исследование микроциркуляции крови с помощью современных методов термографии при введении перфторана // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. – Пушкино, 2004. – С. 10-18.

7. Кашафеев А.А., Гаймоленко С.Г., Хышиктуев Б.С. Воздействие различных концентраций гипохлорита натрия на динамику параметров системы «ПОЛ – антиоксиданты» брюшины при перитоните в эксперименте // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №5. – С. 82-85.

8. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. и др. Доказательные аспекты клинико-биохимической оценки тяжести эндотоксикоза у больных с неотложной абдоминальной патологией // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №5. – С. 101-103.

9. Косинец В.А., Сачек М.Г., Кондратенко Г.Г. Применение препарата реамберина в комплексной терапии распространенного гнойного перитонита // Хирургия. – 2010. – №1. – С. 59-63.

10. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов: Пер с англ. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

11. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Сухинин А.А. и др. Состояние про- и антиоксидантной систем крови при экспериментальном желчном перитоните // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139. – №1. – С. 19-22.

12. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.

13. Сапин М.Р., Милюков В.Е. Изменения гемомикроциркуляторного русла в стенках тонкой кишки после устранения острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в патогенезе пострезекционных нарушений // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2005. – №5. – С. 76-81.

14. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. – 1999. – №3 – С. 56-58.

15. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 63-64.

16. Фархутдинов Р.Р. Свободнорадикальное окисление в биологическом материале и хемилюминесцентные методы исследования в экспериментальной и клинической медицине. – Уфа. – 2002. – С. 102-104.

17. Alscher R.G. Role of superoxide dismutases (SODs) in controlling oxidative stress in plants / R.G. Alscher, N. Erturk, L.S. Heath // J. Exp. Bot. – 2002. – Vol. 53. – P. 1331-1341.

18. Effects of nonstrangulated small bowel obstruction on intestinal histology, insulin-like growth factor-I level, antioxidants, and lipid peroxidation in rats /

19. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases // Ann. Rev. Biochem. – 1995. – Vol. 64. – P. 97-112.

20. I.F. Ozguner, C. Savas, M. Ozguner et al. // Saudi Med. J. – 2006. – Vol. 27. - № 3. – P. 405-407.

21. Mc Knight R.C. Composition and enzymatic activity / R.C. Mc Knight, F.E. Hunter // J. Biol. Chem. – 1966. – Vol.241, №12. – P. 2757-2761.

22. The Risks From Small Bowel Obstruction Surgery: A Viewpoint / J.A. Margenthaler, W.E. Longo, K.S. Virgo et al. // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243. – P. 456-464.

23. Yogesh K. Free radical and antioxidant levels in patients with secondary peritonitis and their prognostic significance / K. Yogesh, S. Gurpreet, R.D. Brian // Digestive surgery. – 2007. – Vol. 24. – P. 331-337.

24. Zuck H. In Methods of enzymatic analysis /Ed. by Bergmeyer H., Pergamon Press. – 1963. – P. 885-894.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ НА ФОНЕ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Ю.П. Белозерцева, П.П. Курлаев, В.К. Есипов, В.А. Гриценко

**ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН**

Белозерцева Юлия Петровна,

ассистент кафедры общей хирургии,
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6,
тел. 8 (3532) 77-61-03,
e-mail: orenmedic@mail.ru

Курлаев Петр Петрович,

профессор кафедры общей хирургии, д-р мед. наук, профессор,

Есипов Вячеслав Константинович,

зав. кафедрой общей хирургии, д-р мед. наук, профессор,
заслуж. врач РФ,

Гриценко Виктор Александрович,

зав. лабораторией клеточного симбиоза, д-р мед. наук

Представлен сравнительный анализ лечения 1136 пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы (СДС), получавших лечение традиционным хирургическим способом без ушивания раны (357 человек) и с применением хирургического пособия, базирующегося на радикальной некрэктомии и закрытом ведении раны в сочетании с целенаправленной антибиотикотерапией (779 человек). В первой группе ампутации на уровне бедра были проведены в 35 случаях (9,8%), на уровне голени - у 63 пациентов (17,7%) и операции на уровне стопы перенесли 259 (72,5%) человек. В 171 случае (47,9%) проводились повторные оперативные вмешательства и ампутации на более высоком уровне. Летальность составила 16%. Во второй группе ампутации на уровне бедра были проведены в 13 случаях (2%), на уровне голени - у 38 пациентов (4,8%) и операции на уровне стопы перенесли 728 (93,2%) человек. В основной группе произошло первичное заживление ран в 71,9% наблюдений. Прогрессирование воспалительных изменений на стопе отмечено, соответственно, в 28,1% случаев, что потребовало повторного хирургического внедрения, а у 18 (2,3%) пациентов выполнения ампутации на уровне голени или бедра. Летальность зарегистрирована на уровне 3,3%. Применение разработанного способа лечения гнойно-деструктивных процессов у больных СДС позволило снизить число высоких ампутаций в 4 и летальность - в 4,8 раза.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, хирургия, антибиотикотерапия.