

На правах рукописи

ЛУСПИКАЯН СВЕТЛАНА ХУГАСОВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ АРТРОФООНА И СКЭНАР-ТЕРАПИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА**

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология

14.00.27 - хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
кандидата медицинских наук

Волгоград
2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО Ростовском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Тараканов Александр Викторович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Батурин Владимир Александрович
доктор медицинских наук, профессор
Таранов Иван Ильич

Ведущая организация: **Саратовский государственный
медицинский университет**

Защита состоится « 22 » декабря 2008 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « » 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

А.Р. Бабаева

Актуальность проблемы. Гнойный перитонит является одной из актуальных интегральных проблем современной медицины. Вопросы его комплексного лечения в течение всех последних лет остаются чрезвычайно важными для хирургов, реаниматологов, клинических фармакологов в связи с увеличением объёма оперативных вмешательств, снижением общей реактивности больных, возрастанием количества резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов (Бондарев В. И., 1990; Ерюхин И. А., 2003; Щуркалин Б. К., 2000). Одной из ведущих причин перитонита является острый деструктивный аппендицит. Средняя частота острого аппендицита как причины развития перитонита составляет около 50%. (В. Н. Чернышев, 2000).

Несмотря на применение оригинальных методик интра- и послеоперационной санации брюшной полости, позволяющих довольно быстро снижать бактериальную контаминацию, современных антибактериальных препаратов, эфферентных методов детоксикации, сохраняются высокие цифры летальности от 15-48%. Они свидетельствуют о многих нерешённых вопросах, как по патогенезу, так и по лечению этого заболевания (Гостищев В. К. и соавт., 1992; Кузин М. И. и соавт., 1994; Буянов В. М. и соавт., 1997).

В целом неудовлетворительные результаты лечения больных с острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости связаны с возникновением тяжёлых послеоперационных осложнений (Брискин Б. С. и соавт., 2003; Гостищев В. К. и соавт., 2002; Кригер А. Г. и соавт., 2003).

В патогенезе перитонита основная роль принадлежит интоксикации. Развивающийся в брюшной полости нагноительный процесс быстро приводит к наводнению организма токсинами как бактериального, так и не бактериального (эндогенного) происхождения. Они вызывают резкую иммунологическую перестройку организма (Гостищев В. К., 1996). Кроме того, гипоксия смешанного генеза, жировая эмболия, системная воспалительная реакция, и это далеко не полный перечень наиболее изученных процессов, лежащих в основе патогенеза перитонита (Ерюхин И. А. и соавт., 1987; Шелестюк П. И. и соавт., 2000). Такие нарушения могут обусловить как реализацию прямого повреждающего действия активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на внутренние органы с развитием их декомпенсации, так и являться причиной вторичных повреждений тканей, приводящих к несостоятельности реакций адаптации организма к экстремальному воздействию (Шанин Ю. Н. и соавт., 2003).

Выраженная эндогенная интоксикация, по данным ряда авторов, приводит к выраженной активации процессов свободно-радикального ПОЛ (Малахова М. Я., 1999, 2000). Снижение активности антиокислительной системы организма, накопление продуктов ПОЛ приводят к повреждению биологических мембран, что становится одним из ведущих звеньев патогенеза клеточной альтерации при гнойном перитоните (Мельцер И. М. и соавт., 2004). Поэтому возникает потребность в поиске новых, более эффективных методов лечения с учетом изменений в системе ПОЛ-антиоксидантная система организма (АОС).

К настоящему времени установлено, что любое хирургическое вмешательство сопровождается усиленным синтезом цитокинов в ответ на проникновение микробов в макроорганизм или повреждение тканей (Минаев С. В., 2004). Один из них, фактор некроза опухоли (ФНО- α), обладает наибольшими провоспалительными свойствами (Кетлинский С.А., 1992). Интересно использование в данном аспекте препарата артрофоон. Он представляет собой сверхмалые дозы антител к ФНО- α и его действие основано на снижении системной продукции ФНО- α с помощью моноклональных антител по механизму бипатии (Эпштейн О. И., 2003). В этой связи, включение его в комплекс терапии больных с гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения может быть весьма перспективным. В доступной литературе мы не встретили данных о применении артрофоона при гнойном перитоните и о его опосредованном влиянии на ПОЛ и структуру клеточных мембран.

Актуальной задачей является разработка комплексного лечения перитонита,

воздействие которого направлено на улучшение процессов микроциркуляции, стимуляцию иммунологических процессов, уменьшение степени свободнорадикального окисления. Перспективным в этом направлении является метод биорегулируемой низкочастотной импульсной электротерапии, в частности воздействие самоконтролируемого энергонейроадаптивного регулятора (СКЭНАР). Применение СКЭНАР-терапии при данной патологии патогенетически обосновано, так как данный метод лечения относится к информационным (Зилов В.Г. и соавт., 2001) и способствует регулированию функции внутренних органов, повышению антиоксидантной системы организма (Тараканов А.В., 2005).

Цель исследования. Исследовать влияние дополнительных методов лечения с использованием артрофоона и СКЭНАР-терапии на динамику синдрома эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикальных процессов в крови, состояние механизмов антиоксидантной защиты, структурно-функциональные особенности мембран эритроцитов у больных гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения для улучшения течения послеоперационного периода.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние общепринятого лечения, СКЭНАР-терапии и артрофоона в сочетании со СКЭНАР-терапией у больных в послеоперационном периоде с гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения на параметры синдрома эндогенной интоксикации.

2. Изучить влияние применяемых методов лечения на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в плазме крови и в эритроцитах.

3. Изучить влияние применяемых методов лечения на активность миелопероксидазы и механизмы увеличения свободных радикалов во фракции лейкоцитов у больных гнойным перитонитом в послеоперационном периоде.

Научная новизна:

1. Впервые в качестве дополнительного лечения в послеоперационном периоде у больных с гнойным перитонитом использованы по новым показаниям препарат артрофоон и СКЭНАР-терапия с положительным клиническим эффектом.

2. Впервые комплексно исследовано состояние системы ПОЛ/АОС плазмы и эритроцитов крови, показатели структурного и функционального состояния мембран, миелопероксидазной активности нейтрофилов у больных с гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения.

3. Впервые доказано, что у больных с исследуемой патологией СКЭНАР - терапия способствует активации основных ферментов антиоксидантной защиты с угнетением свободнорадикального окисления липидов, повышает активность МПО во фракции лейкоцитов.

4. Впервые изучено комплексное фармакодинамическое влияние артрофоона и СКЭНАР-терапии на систему ПОЛ-АОС, активность МПО, проявление эндотоксикоза, состояние мембран эритроцитов. Установлено положительное модулирующее действие препарата на саногенический механизм действия СКЭНАР-терапии.

Научно - практическая значимость исследования.

Доказана возможность эффективного использования в качестве компонента интенсивной, антибактериальной терапии в послеоперационном периоде у больных с гнойным перитонитом артрофоона, СКЭНАР-терапии в целях коррекции свободнорадикального ПОЛ и стимуляции собственной антиоксидантной системы организма.

Включение в комплексное лечение больных с гнойным перитонитом

аппендикулярного происхождения артрофоона и СКЭНАР-терапии способствует улучшению общего состояния пациента, более быстрому выходу больных из состояния тяжёлого эндотоксикоза, нормализует параклинические показатели, уменьшает интоксикацию, а также купирует явления окислительного стресса и восстанавливает структурное состояние мембран эритроцитов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения отмечается высокий уровень показателей синдрома эндогенной интоксикации (МСМ, ЦИК), повышенная активность прооксидантных фагоцитзависимых процессов, снижение концентрации антиоксидантных ферментов в плазме и эритроцитах, изменение стабильности и структуры мембран эритроцитов.

2. Проведение СКЭНАР-терапии на фоне общепринятого лечения в послеоперационный период сопровождается положительной динамикой в виде снижения степени выраженности эндотоксикоза с позитивными сдвигами в состоянии системы ПОЛ/АОС плазмы и эритроцитов, а также структурных показателей эритроцитарных мембран, что препятствует избыточному развитию окислительного стресса.

3. Применение артрофоона в сочетании со СКЭНАР - терапией позволяет достоверно снизить избыточную активность миелопероксидазы фракции лейкоцитов, достоверно уменьшить эндогенную интоксикацию, оксидативный стресс, улучшить течение заболевания.

Внедрение в практику.

Результаты исследования используются при лечении в отделении гнойной хирургии и других отделениях МЛПУ ГБ скорой медицинской помощи №2 г. Ростова-на-Дону.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на межрегиональных конференциях «СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза», Ростов-на-Дону, 2004, 2005 г.г.; на II научно-практической конференции кафедры хирургических болезней № 4, г. Ростов-на-Дону, 2005; на VIII международной конференции «Современные технологии восстановительной медицины», г. Сочи, 2005; на V международной конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении», г. Ростов-на-Дону, 2006; на III съезде фармакологов России, г. Санкт - Петербург, 2007; на кафедральной конференции кафедры скорой и неотложной помощи ФПК и ППС РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, 2008; XI Всероссийском конгрессе анестезиологов и реаниматологов, г. Санкт -Петербург, 2008.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 165 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав с изложением и обсуждений полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 187 отечественных и 70 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 32 рисунками.

Материалы и методы исследования.

В процессе выполнения работы в исследование были включены 99 больных людей, оперированных по поводу острого аппендицита. В послеоперационный период динамическое клиничко-лабораторное наблюдение и интенсивную терапию проводили в условиях реанимационного отделения, а также в отделении гнойной хирургии МЛПУ ГБ скорой медицинской помощи № 2 г. Ростова-на-Дону в период с 2004 по 2007 годы.

Критерии включения в исследование были следующие: острый гангренозно-перфоративный аппендицит и острый флегманозно-гангренозный аппендицит с осложнением в виде местного перитонита. Диагноз ставился на основании клинических,

лабораторных и гистологических исследований. Не подтвержденные гистологически диагнозы приводили к исключению пациента из исследования.

Возраст от 17 до 74 лет, мужчины и женщины. Исключались больные, имеющие в анамнезе хронические и декомпенсированные заболевания сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, зависимые от алкоголя и наркотиков. Для контролируемого лечения и обследования больные брались после перевода из реанимационного в гнойное хирургическое отделение.

В процессе контролируемого рандомизированного исследования, все больные распределены по группам. Методом случайной выборки было выделено 3 группы: 1 группа представлена 42 больными, получавшими в послеоперационный период комплекс «традиционной» антибактериальной, инфузионной и симптоматической терапии; 2 группа представлена 38 больными, которым в комплекс интенсивной терапии наряду с традиционными методами, была включена СКЭНАР-терапия; 3 группа представлена 19 больными, которым в дополнение к комплексу терапии, проводимого пациентам 2-й группы, был добавлен препарат артроfoon.

Распределение пострадавших по возрасту осуществлялось с учётом классификации возрастных периодов человека (ВОЗ, 1964). Среди больных преобладали мужчины - 71 человек, женщин - 28. Самой большой по численности (54 человека) была «зрелая» группа 2-го периода от 36 до 55 (60) лет, далее - пожилой возраст от 56 (61) до 74 лет (26 человек), больные зрелого возраста 1 периода в возрасте от 19 до 35 лет - 15 человек, юноши - 4 человека. Основной контингент больных - мужчины зрелого возраста 2 периода. Все группы больных были сопоставимы по возрасту и диагнозам. В 1-й группе (42 больных) мужчин - 31 человек (74%), женщин - 11 человек (26%), средний возраст $46 \pm 3,7$ лет; во 2-й группе 27 (71%) мужчин и 11 (29%) женщин, средний возраст $47,7 \pm 4,2$ года; в 3-й группе 13 (68%) мужчин и 6 (32%) женщин, средний возраст составил $47,6 \pm 3,2$ года.

1 группа больных (n=42) лечилась по определенному стандарту, принятому для такой категории больных (Ерьюхин И.А., 2003; Кригер А. Г. и соавт., 2001).

Во 2 группе больных (n=38) в составе комплексного медикаментозного воздействия дополнительно проводили электростимуляцию кожных покровов с помощью аппарата СКЭНАР-97.4 Лечение проводилось утром, в позе лёжа. СКЭНАР-процедура осуществлялась раздражением выносными электродами (12 см^2) в режиме F-Sw зон кожи в области ладоней (thenar и hypo thenar) и стоп (подпальцевое пространство regio plantaris pedis) с конечной обработкой кожной проекции печени (с включением точек F₁₃ и F₁₄ меридиана печени) по 10 минут на каждую область. Сила раздражения подбиралась индивидуально. Процедуры проводились ежедневно в течение 5 дней.

3 группе больных (n=19), после согласия пациента, включали препарат артроfoon одной серии (афинно очищенные антитела к человеческому ФНО- α : смесь гомеопатических разведений С₁₂, С₃₀ и С₂₀₀) в дозе по 1 таблетке 4 раза в сутки (через 6 часов). Курс лечения препаратом проводили до купирования температурной реакции, в среднем около 5 дней. Больные получали на один приём 1 таблетку, держа во рту до полного рассасывания.

Анализ антибактериальной терапии в исследуемых группах показал следующее: в 1 группе цефотаксим получали 17 человек (40%), цефоперазон 13 человек (31%), цефтриаксон - 12 человек (29%); во 2 группе лечение цефотаксимом проведено 17 пациентам (45%), цефоперазоном - 11 (28%) пациентам, цефтриаксоном - 10 пациентам (27%); в 3 группе лечение цефотаксимом проведено 9 (48%) больным, цефоперазоном - 6 (31%) людям, цефтриаксоном - 4 (21%) пациентам. Разница в потреблении антибактериальных средств в исследуемых группах по непараметрическому критерию Манна-Уитни была статистически недостоверной.

Исследование проб крови проводили во 2 и 3 группах - до начала СКЭНАР-терапии и введения в комплекс лечения препарата артроfoon, после 2-й процедуры и на 5-е сутки комбинированного лечения. Для объективной оценки эффективности исследуемого препарата и СКЭНАР-терапии в качестве данных сравнения использованы аналогичные

показатели, полученные у той же категории больных, но без включения препарата и СКЭНАР-а в терапию (1 группа больных). Кровь бралась также 3 раза, в такие же временные промежутки послеоперационного периода.

Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитывался по формуле, предложенной Я.Я.Кальф-Калифом (1941), с использованием показателей лейкоцитарной формулы крови.

Для сравнительной оценки ЛИИ, интенсивности процессов ПОЛ, нормальные значения были установлены при обследовании 38 здоровых людей (контрольная группа), сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными.

Биохимические исследования проводились на кафедре биохимии и микробиологии Института биологии Южного Федерального Университета. Объектом исследований служили плазма крови, 1% гемолизат и суспензия эритроцитов. Кровь брали утром натощак методом пункции локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали гепарин «Биохеми» (Австрия) 5000 МЕ/мл из расчета 0,1 мл гепарина на 10 мл крови. Для получения плазмы пробы крови центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. Плазму крови отбирали и хранили при температуре + 4С°. Из осадка эритроцитов получали 1% гемолизат и суспензию эритроцитов.

Использовались следующие методы исследования: хемилюминесцентный анализ в системе Н₂О₂ - люминол (Шестаков В.А. и др., 1979); содержание нитрозилгемоглобина в плазме по методу И.И. Степура и соавт (1997); интенсивность ПОЛ оценивали по уровню накопления молекулярных продуктов в хлороформном липидном экстракте (по E. Bligh, W. Dyer, 1959), первичных - диеновых конъюгатов (ДК) - по методу (Стальная И.Д., 1977), вторичных - малонового диальдегида (МДА) - по методу (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Д., 1977), конечных - шиффовых оснований (ШО) - по Bidlack, Tappel (1973); определение активности супероксиддисмутазы (СОД) - (Fried, 1975); определение активности каталазы; определение активности церулоплазмينا (ЦП) по методу Ревина в модификации (Колб В.Г., Камышникова В.С., 1982); определение суммарной пероксидазной активности (СПА) (Лукаш и др., 1996); определение содержания внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) гемоглобинцианидным методом (Каракашов А.В., Вичев Е.П., 1973); определение структурных параметров с помощью флуоресцентного зонда пирена (Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е., 1980; Добрецов Г.Е., 1989); определение содержания молекул средней массы (МСМ) (Николайчик В.В. и др., 1991); определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (Вельбри С.К. и др., 1988).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента, оценивая резко отклоняющиеся варианты по критерию Шовене (В.А.Кокунин, 1975) и непараметрического рангового критерия Манна-Уитни (Г.Ф. Лакин, 1980).

Различия между двумя выборками считали достоверными при P<0,05. При 0,05<P<0,1 полагали возможным говорить о тенденции к изменениям. При P>0,1 различия считали недостоверными.

Результаты исследования и их обсуждение:

Пациентам всех 3-х групп в день поступления проведено оперативное вмешательство. Местный перитонит определял тактику локальной санации очага.

Изначально пациенты 3-х групп имели клинические и лабораторные признаки воспаления. Клиническая картина характеризовалась симптомами общей интоксикации, интенсивностью боли в послеоперационной ране, наличием фебрильной температуры тела.

В результате проведенной терапии у больных 3-ей исследуемой группы, получавших в составе комплексной терапии препарат «артрофоон» и СКЭНАР-терапию, температура тела на 5 сутки после операции сохранялась недостоверно субфебрильной, в то время как в 1-ой клинической группе температура нормализовалась. Однако, необходимо отметить, что пациенты, получавшие артрофоон, не получали жаропонижающих препаратов, чего нельзя сказать о больных получавших «традиционную» базисную терапию.

Характерно повышение утренней температуры у больных 2 -ой группы на 2 сутки от

начала лечения. Показатели утренней температуры у них достоверно выше таковых показателей в 1-й группе и достигают 38,5°C, что, возможно, связано с обострением воспалительного процесса, как ответной реакции на первую СКЭНАР-процедуру.

Таким образом, включение артрофоона предотвращает избыточное повышение температуры в ответ на СКЭНАР-терапию. Вероятно, влияние этого препарата по механизму бипатии, вызывает уменьшение воспалительной реакции через механизмы влияния на ФНО- α . Это ведет к восстановлению механизмов регуляции температуры при воспалительном процессе. Графически динамика показателей температуры тела в утренние часы представлена на рисунке 1.

От правильной интерпретации клинических и лабораторных показателей, зависит как тактика лечения больных с гнойным перитонитом, так и прогноз. Наиболее апробированным и приемлемым прогностическим критерием развития раневой инфекции является формула Я. Я. Кальф -Калифа для вычисления лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). В результате проведенных исследований было установлено, что у всех больных в послеоперационный период в общем анализе крови отмечалась выраженная воспалительная реакция: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, лимфопения, высокий ЛИИ.

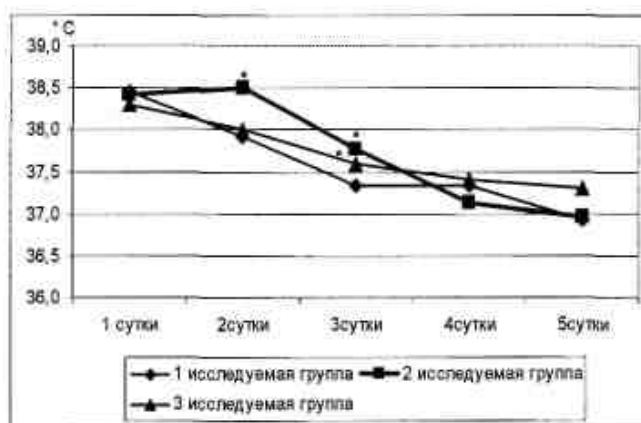


Рис.1. Динамика показателей температуры в утренние часы в исследуемых группах. * - $P < 0,05$ по сравнению с показателем 1 исследуемой группы.

Так, до лечения, интегральный маркёр тяжести эндогенной интоксикации ЛИИ был достоверно выше во всех группах: в 1-й группе – на 340%, во 2-й - на 400%, и в 3-й - на 420%. После 1 суток лечения изменение показателя в группе больных, получавших «традиционную» терапию составило 260%, во 2-й и 3-й исследуемых группах на 300% и 280% соответственно.

После 5 дней терапии ЛИИ в 1-й исследуемой группе оставался на высоких цифрах и превышал достоверно норму на 280%, в то время как во 2-й группе наблюдения, получавших СКЭНАР - воздействие, ЛИИ снизился, и превышал норму только на 120%. Комбинация «традиционной» базисной терапии, СКЭНАР-терапии и препарата «артрофоон» (3 группа), так же проявилось в снижении ЛИИ и составила 140% от нормальных значений. У пациентов 2-й и 3-й группы после 5 дней лечения рассматриваемый показатель достоверно отличался от исходного уровня, в то время как у больных, получавших общепринятую терапию этого не происходило.

Графическое отображение показателя ЛИИ в каждой из трёх групп наблюдения представлено на рисунке 2. Таким образом, включение СКЭНАР-терапии во 2 группе и дополнительно артрофоона в 3-ей, приводило практически к двукратному снижению ЛИИ по сравнению с общепринятой терапией.

Как известно, течение любого воспалительного процесса сопровождается деструктивными изменениями со стороны плазматических мембран. Патохимические процессы, развивающиеся вследствие дезорганизации мембран, ведут к изменениям со

стороны функции систем и организма в целом. В комплексе формирования механизмов срочной адаптации молекулярного пускового механизма выступают процессы ПОЛ. Активация ПОЛ является универсальной реакцией организма на действие экстремальных факторов внешней среды. За регуляцию интенсивности процессов ПОЛ в мембранах и поддержание определённой концентрации эндогенных липоперекисей ответственна антиоксидантная система.

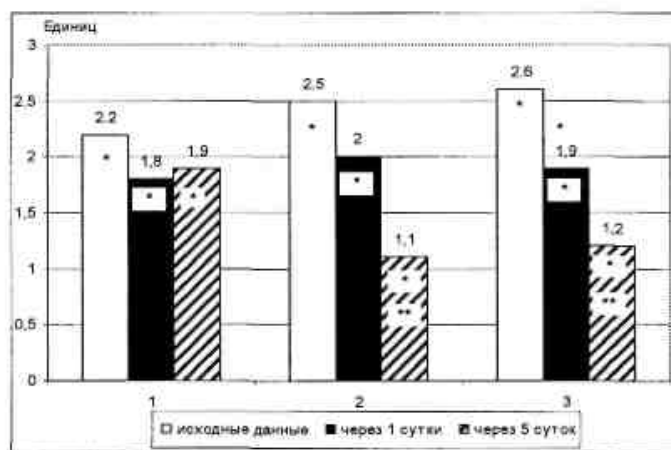


Рис.2. Динамика показателя ЛИИ в исследуемых группах. Подписи под столбиками - номер группы. * - $P < 0,05$ по отношению к контролю; ** - $P < 0,05$ по отношению к исходным данным.

Исходные биохимические параметры в 3-х группах характеризовались повышенной генерацией активных форм кислорода, которые являются мощными инициаторами ПОЛ (табл.1). Так, показатель индуцированной ХЛ, высота быстрой вспышки (Н), достоверно превышал во всех группах показатели нормы на 29,9-42,6%. Показатель светосуммы ХЛ, указывающий на скорость расходования липидных радикалов вследствие их взаимодействия друг с другом или с эндогенными антиоксидантами, был достоверно повышен только в 1 и во 2 группах.

Таблица 1

Интенсивность H_2O_2 -люминол-индуцированной хемилуминесценции, ПОЛ и активности АО в плазме крови в группах наблюдения при поступлении в отделение ($M \pm m$)

| Показатели, ед. измерения | Контроль n=38 | При поступлении | | |
|------------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| | | 1 группа n=42 | 2 группа n=38 | 3 группа n= 19 |
| Н, мм | 43,8±4,1 | 62,5±11,0 (+42,6%)* | 60,9±7,5 (+39,0%)* $P < 0,05$ | 56,9±4,1 (+29,9%)* $P < 0,05$ |
| Sm*10 ⁴ , отн. ед | 84,1±2,1 | 120,0±30,6 (+42,6%)* $P < 0,05$ | 136,1±13,3 (+61,8%)* $P < 0,001$ | 93,7±11,9 (+11,4%) |
| ДК, нмоль/мл | 14,5±1,8 | 20,8±1,0 (+43,4%)* $P < 0,01$ | 21,1±1,4 (+45,5%)* $P < 0,01$ | 22,5±1,1 (+55,1%)* $P < 0,001$ |
| МДА, нмоль/мл | 25,0±1,8 | 40,2±2,9 (+60,8%)* $P < 0,001$ | 45,7±2,2 (+82,8%)* $P < 0,001$ | 36,8±0,8 (+47,2%)* $P < 0,001$ |
| ШО, отн.ед. фл./мл | 0,99±0,05 | 1,5±0,1 (+51,5%)* | 1,6±0,2 (+61,6%)* | 1,23±0,09 (+24,2%)* |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------|----------|---------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| | | P<0,001 | P<0,001 | P<0,001 |
| ЦП, мкМ/л | 1,2±0,1 | 1,4±0,1 (+16,6%)* P<0,05 | 1,10±0,1 (-8,3%) | 1,6±0,1 (+33,3%)* P<0,01 |
| Катал аза, нмоль Н ₂ O ₂ /мл | 14,9±0,9 | 11,8±1,1 (-20,8%)* P<0,05 | 12,4±1,7 (-16,7%) | 10,9±1,81 (-26,8%)* P<0,05 |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем; ряд цифр в скобках - изменение показателя в % по отношению к контролю.

В плазме крови уровень первичных продуктов ПОЛ - ДК во всех группах в начале лечения был достоверно повышен на 43,4-55,1%. Содержание МДА, также оказывается достоверно увеличенным во всех 3-х группах на 60,8%, 82,8% и 55,1% соответственно. Уровень ШО – конечных продуктов ПОЛ - достоверно повышался на 51,5%, 61,6% и 24,2%, также соответственно.

Считается, что продукты ПОЛ типа МДА относятся к бифункциональным поперечносшивающим реагентам и способствуют образованию высокомолекулярных конечных продуктов - шиффовых оснований. Это зачастую приводит к значительным, а иногда необратимым нарушениям структуры и функций мембран. Все это свидетельствует о повышении интенсивности ПОЛ в плазме крови. На этом фоне организм отвечает увеличением активности церулоплазмينا (ЦП). Во 2 группе этот показатель несколько понижен. Активность каталазы (КА) на 16-26% во всех группах была пониженной.

Приведённые данные свидетельствуют о том, что у больных в послеоперационном периоде происходит свободнорадикальная активация процессов ПОЛ в плазме с истощением активности каталазы.

Одной из задач нашей работы является выяснение влияния дополнительных методов лечения на параметры ПОЛ и их вероятный вклад в этот универсальный процесс. Результаты биохимического исследования изучаемых показателей в плазме крови через 5 дней проводимого лечения представлены в таблице 2.

Известно, что интенсивность реакций свободнорадикального окисления зависит не только от скорости генерации АФК в клетках, но и от состояния антиоксидантной системы тканей и биологических жидкостей, в частности плазмы.

Общепринятое лечение (1 гр.) не приводило на 5 сутки к купированию оксидативного стресса в плазме крови. ХЛ продолжала нарастать до 64,1% от нормы и на 21,5% (недостоверно) от исходного показателя.

Во 2 и 3 группах наоборот, отмечается тенденция к снижению хемилюминесценции до 22,1% и 8,2% соответственно по сравнению с пиком показателя до начала лечения. Этот показатель стал недостоверно отличаться от контроля. Можно сказать, что в 1 гр. продолжается генерация АФК-О₂⁻ и ОН[·], обладающих цитотоксическим действием и способностью инициировать ПОЛ.

Светосумма ХЛ (Sm) также возростала после проводимой терапии выше показателя здоровых людей достоверно на 95,6% в 1 группе и достоверно на 82,2% во второй. В тоже время, вклад артрофоона в изменение показателя, отражающего скорость расходования липидных радикалов вследствие их взаимодействия друг с другом или с эндогенными антиоксидантами заключался в его снижении до уровня здоровых людей.

Если резюмировать узловые моменты влияния лечения на состояние ПОЛ/АОС и уточнить вклад СКЭНАР-терапии и артрофоона, то можно сказать следующее. Во 2 и 3 группах отмечается четкое понижение первичных продуктов - ДК, такая же закономерность регистрируется достоверно и для МДА, чего не отмечается в 1 группе. Здесь существенный и достоверный вклад оказывает включение артрофоона. Так в 3 группе на 5 сутки лечения уровень МДА понизился с 36,8 до 29,7 нмоль/мл. Хотя он и превышал значение контроля на 18,8%, но не достоверно. Тенденция на увеличение ШО в 3 группе является недостоверным

отклонением от исходных данных. В тоже время на 5 сутки лечения абсолютные цифры этого показателя во всех группах практически одинаковы.

Таблица 2

Интенсивность H_2O_2 -люминол-индуцированной хемилюминесценции, ПОЛ и активности АО в плазме крови в группах наблюдения после 5 дней лечения $M \pm m$

| Показатели, ед. измерения | Контроль n=38 | После 5 дней лечения | | |
|----------------------------------|------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | 1 группа n=42 | 2 группа n=38 | 3 группа n= 19 |
| H, мм | 43,8±4,1 | 71,9±7,5 (+64,1%)* P<0,001 | 53,5±4,2 (+22,1%) | 47,4±8,3 (+8,2%) |
| Sm*10 ⁴ , отн. ед | 84,1±2,1 | 164,5±21,3 (+95,6%)* P<0,001 | 153,3±33,7 (+82,2%)* P<0,05 | 83,7±9,9 (-0,4%) |
| ДК, нмоль/мл | 14,5±1,8 | 20,3±1,6 (+40,0%)* P<0,05 | 18,2±0,5 (+25,5%)* P<0,05 | 19,2±2,6 (+32,4%) |
| МДА, нмоль/мл | 25,0±1,8 | 47,2±2,9 (+88,4%)* P<0,001 | 39,6±2,0 (+58,4%)* P<0,001 | 29,7±2,2 (+18,8%) |
| ШО, отн. ед. фл./мл | 0,99±0,05 | 1,3±0,07 (+31,3%)* P<0,01 | 1,3±0,1 (+31,3%)* P<0,01 | 1,34±0,08 (+35,3%)* P<0,001 |
| ЦП, мкМ/л | 1,2±0,1 | 0,9±0,08 (-25,0%)* P<0,05 | 1,0±0,1 (-16,6%) | 1,5±0,1 (+25,0%)* |
| Катал аза, нмоль H_2O_2 /мл | 14,9±0,9 | 14,5±2,0 (-2,6%) | 17,2±3,2 (+15,4%) | 15,4±0,40 (+3,3%) |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем; ряд цифр в скобках - изменение показателя в % по отношению к контролю.

Выше указанные изменения происходили на фоне значительных перестроек активности антирадикальных ферментов. Если в 1 группе в фоновых показателях активность церулоплазмينا была достоверно высокой (+16,6%), то через 5 суток отмечалось её достоверное падение на 25% ниже нормы. У пациентов 2 исследуемой группы, получавших в комплексе традиционной терапии СКЭНАР-процедуры динамика показателей была несколько иной. Активность ЦП оставалась такой же низкой, как при поступлении.

В 3 группе при исходно высокой активности в начале (+33,3%) она оставалась достоверно высокой и в дальнейшем - (+ 25%). Повышенная активность ЦП может рассматриваться как защитно-компенсаторная реакция, так как он регулирует ПОЛ, функционируя в качестве перехватчика как супероксидного анион-радикала, так и гипохлорита, обладает ферроксидазной активностью, снижая уровень Fe^{2+} . Однако она не объясняется в данном случае, так как активность ПОЛ в этой группе понижается.

Активность каталазы во всех группах восстанавливалась, но только во 2 группе недостоверно превышала цифры контроля.

Анализ данных всегда затруднен при исследованиях на людях, имеющих различный уровень состояния здоровья и биохимических показателей на момент хирургической катастрофы. В данном случае острого аппендицита. Поэтому в нашем исследовании для полноты анализа достоверных изменений и направлений, зависящих от лечения, мы графически отобразили динамику этого процесса по соотношению к исходным показателям. Они представлены на рис.3.



Рис.3. Динамика ПОЛ/АОС плазмы крови под влиянием терапии. * - $P<0,05-0,01$ по отношению к исходному уровню.

Если брать 5 сутки лечения в 3 группах, как конечную точку, то состояние ПОЛ-АОС в 1 группе можно расценивать как продолжающийся окислительный стресс на фоне снижения активности ЦП и компенсаторном повышении активности КА. Вклад артрофоона графически очень показателен и выражается в уменьшении окислительного стресса на фоне естественного уменьшения активности ЦП, но в тоже время растущей активности КА. Влияние СКЭНАР-терапии носит промежуточный характер.

Дальнейшим объектом наших исследований была оценка интенсивности ПОЛ и активности АО ферментов в эритроцитах в зависимости от лечения. Данные наблюдения при поступлении в отделение представлено в таблице 3.

При поступлении у пациентов всех групп отмечено достоверное повышение уровня накопления всех продуктов ПОЛ. Уровень ДК превышал условную норму в 1 группе на 123,6%, во 2 исследуемой - на 112,8% и в 3 исследуемой - на 133,2%; уровень МДА - на 53,1%, 48,2% и 53,1% и ШО -на 26,3%, 22,8% и 28% соответственно.

Таблица 3

Интенсивность ПОЛ и активность АО ферментов в эритроцитах в группах наблюдения при поступлении в отделение ($M\pm m$)

| Показатели, ед. измерения | Контроль n=38 | При поступлении | | |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | | 1 группа n=42 | 2 группа n=38 | 3 группа n=19 |
| ДК, нмоль/мг Нб | 7,16±0,72 | 16,01±0,49 (+123,6%)* P<0,001 | 15,24±0,72 (+112,8%)* P<0,001 | 16,70±1,10 (+133,2%)* P<0,001 |
| МДА, нмоль/мг Нб | 3,46±0,36 | 5,32±0,31 (+53,1%)* P<0,001 | 5,13±0,31 (+48,2%)* P<0,001 | 5,30±0,31 (+53,1%)* P<0,01 |
| ШО, отн. ед./мг Нб | 0,57±0,05 | 0,72±0,04 (+26,3%)* P<0,05 | 0,70±0,10 (+22,8%) | 0,73±0,06 (+28,0%)* P<0,05 |
| СОД, ед./мг Нб | 3,35±0,11 | 3,10±0,23 (-7,4%) | 2,80±0,21 (-16,4%)* P<0,02 | 3,22±0,20 (-3,8%) |
| Катал аза, нмоль H ₂ O ₂ / мг Нб | 26,4±1,07 | 31,6±3,28 (+19,6%) | 34,5±3,90 (+30,6%)* P<0,05 | 34,9±4,30 (+32,1%) 0,05<P<0,1 |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем; ряд цифр в скобках - изменение показателя в % по отношению к контролю.

Активность СОД на момент поступления у пострадавших всех групп была ниже нормы, достоверно во 2 группе (-16,4%); в то же время активность каталазы превосходила контрольные цифры на 19,6-32,1%. Это можно расценить как диспропорцию в состоянии АОС.

Таким образом, пациенты с перитонитом после аппендектомии, при переводе для дальнейшего лечения в хирургическое отделение, находятся в состоянии окислительного стресса с накоплением в эритроцитах первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. Антирадикальный фермент СОД, его активность, понижена со значительным повышением активности каталазы.

Цифровые данные об интенсивности ПОЛ и активности АО ферментов в эритроцитах в группах наблюдения после 5 дней лечения представлены в таблице 4.

Во всех группах достоверно снизился уровень МДА на 26-40%. Вклад артрофоона более весом. В 3 группе отмечается снижение уровня МДА с 5,3 до 3,9 нмоль/мг Нв, что уже на 12,7% недостоверно превышает уровень здоровых людей.

Таким образом, вклад артрофоона заключается в отличие от 2 группы в том, что на фоне большего снижения уровня ДК и МДА отмечается не понижение, а повышение активности СОД/каталазы.

Таблица 4

Интенсивность ПОЛ и активность АО ферментов в эритроцитах в группах наблюдения через 5 дней проводимого лечения (M±m)

| Показатели, ед.измерения | Контроль n=38 | После 5 дней лечения | | |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| | | 1 группа n=42 | 2 группа n=38 | 3 группа n=19 |
| ДК, нмоль/мг Нв | 7,16±0,72 | 14,43±0,48 (+101,5%)* P<0,001 | 10,22±0,81 (+42,7%)* P<0,001 | 10,30±1,52 (+43,8%) 0,05<P<0,1 |
| МДА, нмоль/мг Нв | 3,46±0,36 | 4,53±0,24 (+24,2%) | 4,21±0,19 (+21,6%) | 3,90±0,20 (+12,7%) |
| ШО, отн. ед./мг Нв | 0,57±0,05 | 0,60±0,06 (+5,2%) | 0,59±0,04 (+3,5%) | 0,60±0,03 (+5,2%) |
| СОД, ед./мг Нв | 3,35±0,11 | 3,41±0,15 (+1,8%) | 3,24±0,21 (-3,2%) | 3,54±0,12 (+5,6%) |
| Каталаза, нмоль Н ₂ O ₂ / мг Нв | 26,4±1,07 | 31,1±1,34 (+17,8%)* P<0,01 | 30,8±1,82 (+16,6%)* P<0,05 | 37,6±4,90 (+42,4%)* P<0,05 |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем; ряд цифр в скобках - изменение показателя в % по отношению к контролю.

Положительным эффектом, как традиционной медикаментозной терапии, так и использования СКЭНАР-терапии и артрофоона в составе комплексного лечения гнойного перитонита, является нормализация содержания конечных продуктов ПОЛ - ШО в эритроцитах. Во всех группах после лечения этот показатель уже недостоверно превышал цифры контроля всего 3,5- 5,2%. Также во всех группах недостоверно повышалась активность СОД. Только во 2 группе, где она до лечения была достоверно ниже (-16,4%), также происходила нормализация активности.

Однако в 1 группе, несмотря на высокий уровень образования первичных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов, практически не отмечается динамики изменения активности парных ферментов СОД/каталазы. Во 2 группе на фоне значительного снижения первичных и вторичных продуктов ПОЛ - ДК и МДА отмечается их процесс нормализации - равномерное повышение активности СОД до нормы и понижение избыточного уровня активности каталазы, что свидетельствует о гармоничности перестройки ферментов АОС. В

3 группе больных, при

использовании артрофоона, отмечается дальнейший, правда недостоверный рост, активности каталазы на фоне такой же тенденции повышения активности СОД. Мы также провели сравнительный графический анализ изменения динамики показателей по сравнению с исходными параметрами, как и для плазмы, так и для эритроцитов крови. Они представлены на рис 4.

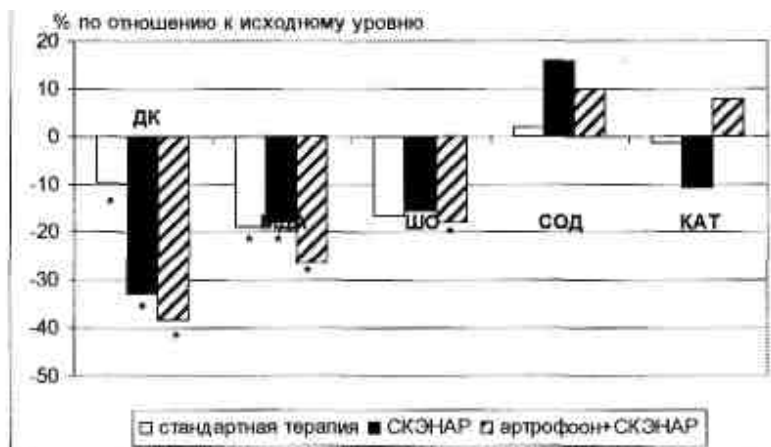


Рис.4. Динамика ПОЛ/АОС эритроцитов под влиянием терапии. * - $P<0,05-0,01$ по отношению к исходному уровню.

Таблица 5

Динамика показателей эндогенной интоксикации в плазме крови в группах наблюдения при поступлении ($M\pm m$)

| Показатели, ед. измерения | Контроль n=38 | При поступлении | | |
|---------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| | | 1 группа n=42 | 2 группа n=38 | 3 группа n=19 |
| МСМ (210), ед/мл | 19,5±0,80 | 24,6±0,90 (+26,1%) * $P<0,001$ | 26,5±1,1 (+35,8%) * $P<0,001$ | 24,5±0,7 (+25,6%) * $P<0,001$ |
| МСМ (238), ед/мл | 4,5±0,41 | 5,6±0,60 (+24,4%) $P<0,2$ | 7,2±1,3 (+60,0%) $P<0,05$ | 10,0±2,4 (+122,0%) * $P<0,05$ |
| МСМ (246), ед/мл | 4,6±0,40 | 11,7±0,62 (+154,3%) * $P<0,001$ | 9,9±1,4 (+115,2%) * $P<0,001$ | 12,5±0,5 (+171,7%) * $P<0,001$ |
| МСМ (254), ед/мл | 2,3±0,20 | 4,7±0,61 (+104%) * $P<0,001$ | 5,8±1,2 (+152,1%) $P<0,01$ | 8,7±0,7 (+278,2%) * $P<0,001$ |
| МСМ (280), ед/мл | 2,4±0,30 | 5,4±0,31 (+125%) * $P<0,001$ | 5,2±0,3 (+116,0%) * $P<0,001$ | 6,4±0,8 (+166,6%) * $P<0,01$ |
| ЦИК, усл. ед./100 мл | 106,6±9,1 | 182,8±16,2 (+71,1%) * $P<0,02$ | 232,0±29,7 (+117,6%) * $P<0,001$ | 171,1±22,9 (+60,0%) * $P<0,01$ |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем; ряд цифр в скобках - изменение показателя в % по отношению к контролю.

Резюмируя по конечной точке лечения биохимические события, происходящие в эритроцитах, можно констатировать, что в 1 группе больных сохраняется окислительный

стресс в мембранах эритроцитов без изменений активности ферментов антиоксидантной защиты - СОД и КА.

Применение артрофоона привело к большему нивелированию окислительного стресса, что выразалось в понижении ДК и МДА с ростом активности СОД и каталазы. Во 2 группе на фоне значительного уменьшения образования первичных продуктов ПОЛ - ДК, отмечается оптимизация соотношения активности СОД/каталаза.

В нашем исследовании в качестве показателей синдрома эндогенной интоксикации использовали определение уровней МСМ и ЦИК, которые рассматриваются как высоко информативные показатели этого синдрома (Костюченко А. А. и др., 1997; Шанин В. Д. и др., 2002).

В таблице 5 отражена динамика показателей, характеризующих эндогенную интоксикацию в крови исследуемых больных, по сравнению с исходным уровнем. Практически у всех больных в послеоперационном периоде отмечено достоверное увеличение фракций МСМ и ЦИК в 1,2 - 2 и более раз, что свидетельствует о существенном изменении метаболического статуса организма.

В таблице 6 показана динамика показателей после лечения на 5 сутки в сравнительном аспекте.

Общепринятая стандартная терапия не приводила практически к уменьшению эндогенной интоксикации. Фракции МСМ(210) и (280) оставались без динамики, во фракциях МСМ (238) и (254) отмечалось дальнейшее повышение содержания и только во фракции МСМ(246) регистрировалось достоверное снижение на 41% от исходного уровня. ЦИК понижались недостоверно. Контрольных цифр эти параметры к 5 суткам не достигали.

При включении в проводимое лечение СКЭНАР - терапии, динамика тех же показателей была иной (гр. 2). Это характеризовалось статистически достоверным снижением уровня фракций МСМ(210) на 12,8%, МСМ(246) на 35,3%, МСМ(280) на 28,8% и ЦИК на 35% от исходных данных.

Уровень содержания МСМ остальных фракций также понижался. Эти данные свидетельствуют о значительном снижении уровня интоксикации, что коррелировало с положительной клинической симптоматикой и показателями крови.

Комбинированная терапия традиционного лечения в сочетании со СКЭНАР-ом и артрофооном (гр.3) способствовала более выраженному восстановлению метаболического гомеостаза к 5 суткам проводимой терапии. Отмечено достоверное снижение уровня МСМ во всех фракциях, кроме (238). Уровень же ЦИК практически достиг контроля.

Таблица 6

Динамика показателей эндогенной интоксикации в плазме крови в группах наблюдения через 5 дней проводимого лечения (M±m)

| Показатели, ед. измерения | Контроль n=38 | После 5 дней лечения | | |
|---------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| | | 1 группа n=42 | 2 группа n=38 | 3 группа n=19 |
| МСМ (210), ед/мл | 19,5±0,80 | 24,7±1,06 (+26,6%) *P<0,001 (+0,4%) | 23,1±1,2 (+18,4%) *P<0,02 (-12,8%) **P ₁ <0,05 | 23,0±0,2 (+17,9%) * P<0,02 (-6,1%) **P ₁ <0,05 (-0,4%) |
| МСМ (238), ед/мл | 4,5±0,41 | 6,7±1,09 (+48,8%) P<0,2 (+19,6%) | 6,2±1,1 (+37,7%) | 8,2±2,4 (+82,2%) (-18,0%) (+32,3%) |
| МСМ | 4,6±0,40 | 6,9±1,13 | 6,4±1,1 | 11,0±0,4 |

| | | | | |
|-------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (246), ед/мл | | (+50%) P<0,1 (-41%) ** P ₁ <0,001 | (+39,2%) (-35,3%) **P ₁ <0,05 | (+139,1%) *P<0,001 (-12,0%) **P ₁ <0,02 (+71,9%) ***P ₂ <0,001 |
| МСМ (254), ед/мл | 2,3±0,20 | 5,2±0,72 (+126%) *P<0,001 (+10,6) | 4,6±0,8 (+100,0%) *P<0,01 (-20,6%) | 5,8±1,5 (+152,1%) *P<0,01 (-33,3%) **P ₁ <0,05 (+26,1%) |
| МСМ (280), ед/мл | 2,4±0,30 | 5,3±0,17 (+120,8%) *P<0,001 (-1,8%) | 3,7±0,2 (+54,1%) *P<0,001 (-28,8%>) **P ₁ <0,001 | 3,9±0,4 (+62,5%) *P<0,01 (-39,0%) **P ₁ <0,01 (5,4%) |
| ЦИК, усл. ед./100 мл | 106,6±9,1 | 147,2±15,1 (+31,4%) P ₁ <0,2 (-19,4%) | 150,6±21,7 (+41,2%) (-35,0%) **P ₁ <0,05 | 102,1±15,4 (-4,4%) (-40,3%) **P ₁ <0,02 (-32,2%) *** P ₂ <0,005 |

Примечание: 1 ряд в скобках - % отличий от данных контроля, * - достоверность различий по сравнению с контролем; 2 ряд в скобках - % отличий от исходных данных, ** - достоверность различий в сравнении с исходными данными; 3 ряд в скобках - % отличий данных 5 суток лечения 3 группы от 2 группы, *** - достоверность различий 3 группы от 2 группы через 5 суток лечения.

Для оценки вклада артрофоона в терапию мы сравнили показатели эндогенной интоксикации на 5 сутки лечения между 3 и 2 группами. Необходимо отметить, что подобный анализ затруднен. Клинические исследования отличаются от модельных, различными исходными данными. В этой связи, важны иногда не конечные абсолютные результаты, а их динамика по сравнению с исходными параметрами.

При таком рассмотрении в 3 группе с артрофооном отмечается снижение МСМ в 3 из 5 фракций: 238, 254 и 280. Уровень ЦИК понижался до контроля и достоверно отличался от 2 группы.

В развитии и исходе критических состояний организма большое место занимает активность миелопероксидазы (МПО) в лейкоцитарной фракции и интенсивность свободнорадикальных процессов. Из рисунка 5 видно, что у больных гнойным перитонитом наблюдается значительная активация фагоцит - зависимых прооксидантных процессов, приводящая к повышенной генерации активированных кислородных метаболитов (АКМ).

Установлено, что исходный показатель активности МПО в лейкоцитах крови больных 1 гр., превосходил норму на 130,7% (p<0,05). Уровень этого показателя продолжал достоверно возрастать через сутки проводимой терапии и достигал 150%. Спустя 5 дней отмечалось недостоверное снижение МПО на 11,3% в сравнении с исходными данными.

При включении СКЭНАР-терапии (гр.2) на вторые сутки отмечалось значительная активация МПО более чем в 2 раза от исходного значения. Это часто клинически расценивалось как обострение. Но в дальнейшем к 5 суткам активность МПО в лейкоцитарной фракции практически возвращалась к исходно повышенному уровню, что коррелировало с положительной клинической картиной.

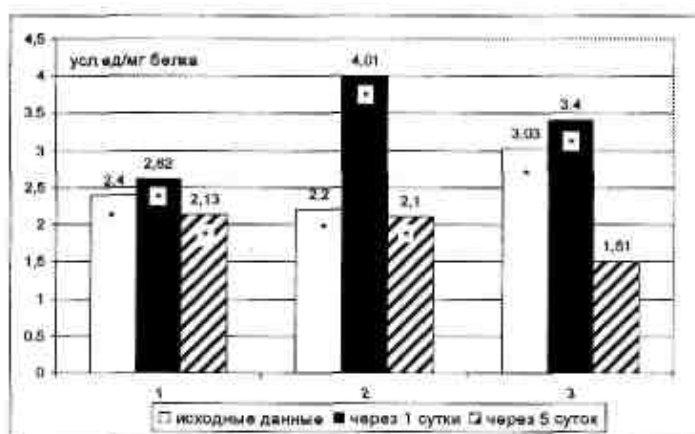


Рис.5. Динамика активности МПО в 3-х исследуемых группах. 1 - традиционная базисная терапия; 2 - традиционная базисная терапия + СКЭНАР-терапия; 3 - традиционная базисная терапия + СКЭНАР-терапия + артрофоон. * - $P < 0,05$ по отношению к контролю.

Добавление артрофоона в 3 гр. больных способствовало погашению избыточной активации МПО, которую вызывал СКЭНАР через 1 сутки и снижению её активности после 5 суток на 50,1% ($P < 0,001$) до 1,51 усл.ед/мг белка. Клинически это совпадало с купированием проявлений интоксикации, ускорению процессов репарации ран.

В нашей работе мы также оценивали функциональное состояние мембран эритроцитов, полагая, что они являются моделью мембран клеток организма и изменения в них отражают косвенно и состояние других клеточных мембран.

Во всех 3 группах пациентов после лечения отмечается понижение уровней внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) и суммарной пероксидазной активности (СПА). Однако достоверное снижение ВЭГ отмечено только во 2 группе. Более весомые результаты во 2 и 3 группе получены по показателю СПА, где достоверное понижение отмечено до 40%, что свидетельствует о начавшемся процессе восстановления гистогематических барьеров. Вклад лечения в этот процесс не зависел от артрофоона.

Коэффициент эксимеризации зонда пирена F3/Fm (334) во 2-й и 3-й группах достоверно возрос относительно исходного уровня в начале лечения. Увеличение этого показателя свидетельствует о понижении вязкости липидного слоя мембран эритроцитов. Графическое отображение этого повышения (рис.6) свидетельствует о приближении показателя к норме. Во 2 гр. до 0,72 ед., а в 3 гр. до 0,77 ед. (норма 0,78). Показатель в 1 группе ниже нормы и составляет 0,69 ед. ($P < 0,05$). Очевидно влияние включения артрофоона на показатель F372/393 (282), отражающий степень деструкции мембран, вследствие активности ПОЛ, как отражение полярности зон белоклипидных контактов. Его понижение говорит об уменьшении этого процесса.



Рис.6. Изменение стабильности и структурного состояния мембран эритроцитов под влиянием терапии, 5 сутки. * - $P < 0,05-0,01$ по отношению к исходному уровню.

Таким образом, у больных с ограниченным гнойным перитонитом после аппендицита использование дополнительного лечения в виде СКЭНАР-терапии и её комбинации с артрофооном является эффективным методом уменьшения эндотоксикоза и нормализации системы ПОЛ-АОС. Резюмируя влияние комбинированной комплементарной терапии на течение воспалительного процесса можно констатировать его эффективность и безопасность.

ВЫВОДЫ

1. Впервые, на основе клинических и биохимических исследований в качестве дополнительного лечения в послеоперационном периоде у больных с гнойным перитонитом предложены и использованы по новым показаниям препарат артроfoon и самоконтролируемая энергонейроадаптивная стимуляция (СКЭНАР-терапия) с положительным клиническим эффектом.

2. Ограниченный гнойный перитонит аппендикулярного происхождения в послеоперационный период сопровождается оксидативным стрессом с увеличением продуктов метаболизма оксида азота и содержания молекулярных продуктов ПОЛ в плазме крови (ДК на 43,4%, МДА на 60,8% и ШО на 51,5%) и мембранах эритроцитов (ДК на 128,6 %, МДА на 53,1 % и ШО на 26,3%) ($P < 0,05$); достоверным ухудшением структурных показателей эритроцитарных мембран и снижением активности каталазы; эндотоксикозом с увеличением фракций МСМ (210, 246, 254, 280), ЛИИ и ЦИК на 340% и 71,1% соответственно ($P < 0,001$), активацией МПО лейкоцитов.

3. Общепринятый метод лечения (1 гр.) к 5 суткам существенно не влияет на выраженность интоксикации с сохранением лейкоцитоза, нейтрофилёза, высокого ЛИИ (280%), с увеличением фракций МСМ (210, 254, 280) ($P < 0,05$); нарастанием генерации АФК, отсутствием динамики первичных и вторичных продуктов ПОЛ, истощением активности ЦП и снижением активности каталазы; сохранением в эритроцитах стабильно высоких цифр ДК, но с уменьшением МДА и ШО; нарушением структурного состояния мембран эритроцитов.

4. Добавочная СКЭНАР-терапия (2 гр.) значительно купирует эндогенный токсикоз в отличие от 1 группой больных; в трех фракциях МСМ (210, 254, 280) из пяти отмечается достоверное понижение показателя к 5 суткам наблюдения; уменьшает лейкоцитоз (на 27,5%), палочкоядерный сдвиг (на 40%), ЛИИ на 56,6% ($P < 0,05$); увеличивает активность МПО в 1,82 раза ($P < 0,05$) на 2 сутки лечения на фоне повышения температуры; к 5 суткам её активность в лейкоцитарной фракции практически возвращается к исходно высокому уровню, что коррелирует с положительной клинической картиной.

5. Включение СКЭНАР-терапии приводит к ингибированию процессов свободнорадикального окисления в плазме крови: отмечается достоверное понижение первичных ДК (на 13,7%), и вторичных МДА (на 13,3%) продуктов ПОЛ, чего не происходит

в 1 группе. Статус ПОЛ/АОС в эритроцитах восстанавливался более полноценно с уменьшением ДК, МДА и ШО ($P < 0,001$).

6. Комбинированная терапия (СКЭНАР и артрофоон - 3 гр.) приводит к уменьшению эндогенной интоксикации: снижению ЛИИ (с 2,6 до 1,2 ед.) ($P < 0,05$), уровня МСМ в 4 из 5 фракций (210, 246, 254 и 280) и ЦИК до контроля ($P < 0,05$); палочкоядерного нейтрофилиза на 2 сутки лечения по сравнению со 2 группой на 9,3% ($P < 0,05$). Добавление артрофоона привело к погашению избыточной активации МПО, вызванную СКЭНАРОм во 2 гр. и снижению её уровня после 5 суток на 50,1% ($P < 0,001$) без ухудшения клинической симптоматики.

7. Применение артрофоона приводит к большему нивелированию окислительного стресса в плазме, что выражается в понижении параметров индуцированной хемилюминесценции; но сохранению высокой активности ЦП до 25% от контроля к 5 суткам в отличие от 1 и 2 групп; восстановлению активности каталазы на 41%; артрофоон способствует купированию окислительного стресса в эритроцитах по всем параметрам ПОЛ ($P < 0,001$); понижению вязкости липидного слоя мембран эритроцитов по параметру коэффициента эксимеризации зонда пирена Fэ/Фм (334) на 10% и уменьшению степени деструкции мембран по показателю F372/393 (282) на 5,6% ($P < 0,05$).

Практические рекомендации:

1. Применение у больных с гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения в послеоперационный период дополнительных методов лечения в виде нейрорадаптивной стимуляции аппаратом СКЭНАР и препарата «артрофоон», представляющего собой сверхмалые дозы антител к ФНО- α , приводит к достоверному уменьшению проявлений эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, способствует улучшению клинического течения заболевания.

2. Рекомендовано сочетанное применение артрофоона с общепринятым лечением при гнойном перитоните в послеоперационный период в связи с хорошей его переносимостью и возможностью избежать назначения больному антипиретиков и анальгетиков.

3. Рекомендовано применение СКЭНАР-терапии при гнойном перитоните в послеоперационный период путём раздражения выносными электродами (12 см²) в режиме F-Sw зон кожи в области ладоней (thenar и hypo thenar) и стоп (подпальцевое пространство regio plantaris pedis) с конечной обработкой кожной проекции печени (с включением точек F₁₃ и F₁₄ меридиана печени) по 10 минут на каждую область. Сила раздражения подбирается индивидуально. Курс лечения - 5 процедур ежедневно.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Тараканов А.В., Луспикаян С.Х. Активация антимикробной эндогенной защиты у больных с гнойно-хирургической патологией // Актуальные проблемы хирургии, 2 научно-практическая конференция кафедры хирургических болезней №4 (сборник статей), Ростов-на-Дону, 2005, с. 66-67.
2. Тараканов А.В., Луспикаян С.Х., Гринберг Я.З., Милютин Н.П. СКЭНАР-терапия при гнойно-воспалительных осложнениях у хирургических больных // 8 Международная конференция; современные технологии восстановительной медицины, Сочи, 2005, с.654-656.
3. Тараканов А.В., Луспикаян С.Х. СКЭНАР-терапия: клиническая эффективность и молекулярно-клеточные механизмы при гнойной хирургической патологии // Актуальные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии, сборник научных работ, посвященный 55-летию научной и педагогической деятельности д.м.н., проф. Левиной Л. Д., Ростов-на-Дону, 2005, с.115-116.
4. Луспикаян С.Х. СКЭНАР-воздействие в коррекции эндотоксикоза при развитии перитонита аппендикулярного происхождения // Обмен веществ при адаптации и повреждении. Труды 5-й международной конференции, Ростов-на-Дону, 2006, с.120-123.
5. Тараканов А.В., Луспикаян С.Х. Принципы построения формуляра лекарственных препаратов на скорой помощи // Скорая медицинская помощь: реальность и перспективы. Сборник научно-практических работ, Воронеж, 2006, с.247.
6. Тараканов А.В., Луспикаян С.Х., Воронкин Д.А. Влияние артрофоона с использованием чрезкожной нейростимуляции на показатели перекисного окисления липидов при комплексной послеоперационной терапии у больных гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения // Психофармакология и биологическая наркология. Научно-теоретический журнал. - 2007. Т.7. с.1-1778.
7. Тараканов А.В., Климова Л.В., Луспикаян С.Х. Применение методов неконвенциональной терапии в комплексной терапии гнойного перитонита // Актуальные вопросы интенсивной терапии. Всероссийский конгресс анестезиологов и реаниматологов. 11 съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Сборник материалов, Санкт-Петербург, 2008, с.591-592.
8. Тараканов А.В., Луспикаян С.Х. Динамика перекисного окисления липидов у больных гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. - 2008.-№4.-с.32-36.

Список условных обозначений

| | |
|--------|----------------------------------------------------|
| АОС | антиоксидантная система |
| АКМ | активированные кислородные метаболиты |
| АФК | активные формы кислорода |
| ВЭГ | внеэритроцитарный гемоглобин |
| ДК | диеновые конъюгаты |
| КА | каталаза |
| ЛИИ | лейкоцитарный индекс интоксикации |
| МДА | малоновый диальдегид |
| МПО | миелопероксидаза |
| МСМ | молекулы средней массы |
| ПОЛ | перекисное окисление липидов |
| СКЭНАР | самоконтролируемый энергонеуроадаптивный регулятор |
| СОД | супероксиддисмутаза |
| СПА | суммарная пероксидазная активность |
| ФНО | фактор некроза опухоли |
| ЦИК | циркулирующие иммунные комплексы |
| ЦП | церулоплазмин |
| ШО | шиффовы основания |

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».
Формат 60x84/16. Объем 1,0 уч.-изд.-л.
Заказ № 1015. Тираж 100 экз.
Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»
344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 19, тел. 247-34-88