Свободнорадикальные процессы у больных с острым калькулезным холециститом

М.А. ХОКОНОВ[1,3], Е.В. СИЛИНА[2], В.А. СТУПИН [1,3], Т.В. ГАХРАМАНОВ[1,3], С.Б. БОЛЕВИЧ[2], Н.И. МЕНЬШОВА[2], Т.Г. СИНЕЛЬНИКОВА[2], З.З. БАЛКИЗОВ[1]

Free radical processes in patients with the acute calculous cholecystitis

M.A. KHOKONOV, E.V. SILINA, V.A. STUPIN, T.V. GAHRAMANOV, S.B. BOLEVICH, N.I. MENSHOVA, T.G. SINELNIKOVA, Z.Z. BALKIZOV

[1]Кафедра госпитальной хирургии №1 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета; [2]кафедра патологии человека ФППО врачей Первого мовсковского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, [3]ГКБ №15 им. О.М. Филатова, Москва

Выявлена и объективизирована роль свободнорадикальных процессов (СРП) в развитии и течении острого калькулезного холецистита — ОКХ (*n*=253) уже в 1-е сутки от начала заболевания. При катаральном и флегмонозном ОКХ изменения СРП в основном касаются кислородного этапа окислительного стресса. При гангренозном ОКХ зарегистрирован наибольший дисбаланс СРП в виде стихания кислородной и активации липидной дизрегуляции СРП. В 1-е сутки ОКХ изменения СРП затрагивают исключительно кислородный этап окислительного стресса. Со 2-х суток от момента дебюта заболевания к имеющимся изменениям присоединяются расстройства липидной составляющей спектра окислительного стресса в виде снижения антиперекисной активности плазмы и повышения уровня малонового диальдегида (МДА). Уровень МДА и скорость его нарастания служат прогностическими критериями течения и исхода заболевания. Изменения СРП у больных с ОКХ коррелируют с клиническими проявлениями болезни. Дисбаланс СРП сохраняется вплоть до выписки больных из стационара. Подтверждена высокая эффективность применения антиоксидантной энергокорригирующей терапии реамберином в суточной дозе 400—800 мл на примере коррекции оксидантного стресса у больных с ОКХ, сопровождающаяся улучшением клинической картины и результатов лечения.

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, свободнорадикальные процессы, оксидантный стресс, реамберин.

The role of the free radical processes (FRP) is shown and objectified in the development of the acute calculous cholecystitis (ACC). It is revealed on the first day of hospitalization already. In catarrhal and phlegmonic ACC free radical processes changes apply mostly to the oxygen part of the oxidation process. The greatest imbalance of the FRP is registered in the gangrenous ACC. It appeared like decrease of the oxygen and activation of the lipid FRP disregulation. On the first day FRP changes refer to the oxygen part of the oxidation process only. Starts with a second day from the disease début changes in the lipid component of the oxidative stress join the disregulation process. It is proved by the decrease of the antiperoxidant activity of plasma and increase of malondialdehyde. Malondialdehyde level and its rate of rise serve as prognostic criteria of the course and outcome of disease. FRP changes correlate with the clinical presentations of disease. They last till the patient's discharge. The high efficiency of the energetic corrector reamberin in a dose of 400—800 ml was shown in patients with ACC.

Keywords: acute calculous cholecystitis, free radical processes, oxidative stress, reamberin.

Введение

Острый калькулезный холецистит (ОКХ) остается одним из самых часто встречающихся заболеваний в ургентной абдоминальной хирургии. Распространенность его непосредственно связана с эпидемиологией желчнокаменной болезни. Так, от 1 до 30% населения в зависимости от возрастных групп являются носителями конкрементов в желчном пузыре и у трети из них развивается ОКХ. В среднем на планете каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина имеют конкременты в желчном пузыре, при этом желчные конкременты обнаруживают в 6—29% случаев всех вскрытий [1, 3, 4, 9].

Несмотря на совершенствование хирургической техники, показатели летальности и послеоперационных осложнений сохраняются прежде всего у лиц пожилого и старческого возраста при развитии деструктивных форм заболевания [1, 7, 8]. По мнению ряда авторов, причинами летальных исходов после операций на желчевыводящих путях являются нарушение компенсаторных механизмов гомеостаза, развитие и прогрессирование синдрома эндогенной интоксикации [15, 18] и как следствие печеночная недостаточность. Возникновение печеночной недостаточности при холемии в значительной степени сопряжено со структурно-функциональной дезорганизацией клеточных и субклеточных мембран гепатоцитов. Важная роль в этом процессе отводится

© Коллектив авторов, 2011
© Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2011
Khirurgiia (Mosk) 2011; 2: 58

E-mail: khokonov@hospital15.com

свободнорадикальным процессам (СРП) с усилением перекисного окисления мембранных липидов с последующей активацией лизосомального ферментного комплекса на фоне абсолютной или относительной недостаточности эндогенных антиоксидантов [5, 12, 13, 19, 20, 22].

СРП являются общебиологическим механизмом защиты и повреждения тканей [10, 11]. В норме они участвуют в энергетических процессах, в транспорте электронов в цепи дыхательных митохондрий, пролиферации и дифференцировке клеток, в регуляции активности ферментов и др. Кроме того, СРП — необходимое звено любого воспаления, связанное с продукцией фагоцитами активных форм кислорода (АФК). Это эволюционно выработанная секреторная функция фагоцитов необходима для уничтожения бактерий, однако резкое усиление потребления кислорода в процессе фагоцитоза приводит к тому, что вместо восстановления O_2 до H_2O лейкоциты в основном генерируют АФК. Избыток АФК инициирует свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ), что ведет к повреждению биологических мембран [2, 12]. При появлении большого количества свободных радикалов нарушается транспорт электронов в митохондриальной цепи, разобщение окислительного фосфорилирования под действием ПОЛ ведет к глубокому дефициту энергии, изменяются функции ферментов, углеводов и белков, в том числе белков ДНК и РНК. В результате клеткой утрачиваются регуляторные функции, появляются аномальные белки и стимулируются, помимо прямого повреждающего действия, вторичные деструктивные процессы. Глубокие нарушения мембранной и в последующем тотальной архитектоники клетки приводят к ее гибели. Данный процесс получил название оксидантного (оксидативного) стресса.

В последние годы широко изучаются СРП при различных заболеваниях, однако число исследований, посвященных состоянию окислительного стресса у больных ОКХ немногочисленны [5, 6, 14, 16, 17, 21]. В связи с этим закономерными и актуальными являются комплексное системное изучение состояния свободнорадикального гомеостаза и оценка своевременной патогенетически обоснованной коррекции реакций окислительного стресса у больных с ОКХ.

Целью исследования явилось выявление и изучение роли свободнорадикальных кислородных и липидных процессов у больных с ОКХ для оценки степени свободнорадикальных нарушений и разработки алгоритма своевременной антиоксидантной коррекции.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 253 пациента с ОКХ, в том числе 192 (75,89%) женщины и 61 (24,11%) мужчина. Возраст больных от 22 до 88 лет (в среднем 58,22±1,97 года).

При включении в исследование больные с ОКХ были рандомизированы методом случайной выборки на две группы: 1) группу сравнения — 132 (52,17%) больных в возрасте от 29 до 82 лет (в среднем 61,76±1,95 года), в том числе 38 (28,79%) мужчин и 94 (71,21%) женщин, получавших базисную терапию, соответствующую стандартам оказания медицинской помощи данной категории больных; 2) основную группу — 121 (47,83%) пациент в возрасте от 27 до 88 лет (в среднем 64,33±3,41 года), в том числе 23 (19,01%) мужчин и 98 (80,99%) женщин. Все больные этой группы в составе базисной терапии дополнительно получали энергокорректор и антиоксидант на основе янтарной кислоты реамбери, который вводили в суточной дозе 400—800 мл внутривенно капельно с 1-го дня госпитализации в течение 10 суток. Группы больных были однородны и статистически не отличались друг от друга (табл. 1).

Хирургическая тактика и объем оперативных вмешательств в обеих группах больных были идентичными. Радикальная операция (холецистэктомия) бывает экстренной, срочной или отсроченной. Большинство составили пациенты, оперированные после стихания острых явлений. Экстренные операции составили 7,9% (11), срочные — 20,9% (29), отсроченные — 71,2% (99). 114 больным (45,1%) оперативное лечение не проводилось в связи с отказом пациентов от операции или при наличии одного или нескольких заболеваний, делающих риск выполнения такого пособия чрезвычайно высоким.

Состояние пациента оценивали в динамике (при поступлении, на 3, 8, 14—15-е сутки) на основе данных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования: 1) изучения анамнеза и жалоб; 2) оценки общего состояния больного; 3) исследования СРП в плазме крови по кислородным маркерам окислительного стресса — по показателям генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ) — базальные показатели интенсивности хемилюминесценции (ПИХЛб) и стимулированные зимозаном (ПИХЛс), коэффициенту активности лейкоцитов (КА) и липидным маркерам окислительного стресса по показателям антиперекисной активности вторичной плазмы (АПА), малонового диальдегида (МДА); 4) исследования общего и биохимического анализов крови; 5) ультразвукового исследования гепатопанкреатобилиарной зоны; 6) дуоденоскопии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (по показаниям).

Хемилюминесцентные (ХЛ) показатели ГАФКЛ исследовали на адаптированном для хемилюминометрии хемилюминемометре ЛКБ «Wollac» (Швеция) при стандартной температуре 36,9 °С. Определяли уровень ПИХЛб в стандартном объеме взвеси

Таблица 1. **Распределение больных с ОКХ в зависимости от возраста, пола, формы и длительности заболевания**

Показатель	Группа сравнения (n=132)	Основная группа (n=121)	p	Всего больных (n=253)
Возраст, годы среднее значение ± стандартная ошибка средней	61,76±1,95	64,33±3,41	0,658	58,52±1,97
Пол:				
мужской	38 (28,79%)	23 (19,01%)	0,735	6 1(24,11%)
женский	94 (71,21%)	98 (80,99%)		192(75,89%)
Срок поступления:				
в 1-е сутки	47 (35,6%)	39 (32,2%)	0,535	86 (34,0%)
на 2—3-и сутки	39 (29,6%)	51 (42,2%)		90 (35,6%)
>3 сут	46 (34,8%)	31 (25,6%)		77 (30,4%)
Форма ОКХ:				
катаральный	34 (25,8%)	39 (32,2%)	0,491	73 (28,9%)
флегмонозный	93 (70,4%)	76 (62,8%)		169 (66,8%)
гангренозный	5 (3,8%)	6 (5,0%)		11 (4,3%)

лейкоцитов со стандартной их концентрацией (2500 в 1 мкл). После добавления неспецифического активатора (0,1 мл 1% раствора зимозана) определяли ПИХЛс. Рассчитывали показатель интенсивности ХЛ лейкоцитов по формуле: ПИХЛ = максимальная ХЛ·10^6/количество гранулоцитов и моноцитов в исследуемом объеме лейкоцитарной массы. ПИХЛб — это интегральный показатель, характеризующий спонтанную ХЛ лейкоцитов в покое, вне фагоцитоза, возникающую при поглощении ими микрочастиц, что сопровождается перестройкой окислительного метаболизма лейкоцитов, приводящей к образованию активных форм кислорода. ПИХЛб отражает исходное состояние метаболических процессов, обусловленное равновесием между интенсивностью свободнорадикальных окислительных процессов и активностью биоантиоксидантных систем. ПИХЛс отражает присутствие АФК в системе. Коэффициент активности лейкоцитов, вычисляемый по формуле КА=ПИХЛс/ПИХЛб, характеризует активность кислородных СРП. Методика исследования АПА основана на измерении и сопоставлении показателей индуцированной перекисью водорода хемилюминисценции плазмы и ее спонтанной ХЛ (Инд/Сп ХЛ). Рассчитанный показатель отношения является величиной, обратно пропорциональной АПА плазмы. Чем меньше это отношение, тем больше АПА и наоборот. Для определения АПА исследовали спонтанную и индуцированную ХЛ вторичной плазмы. Вторичную плазму, не содержащую тромбоциты, получали путем двойного центрифугирования первичной плазмы. Спонтанная ХЛ вторичной плазмы отражала ХЛ-ответ плазмы в покое. Индуцированная ХЛ вторичной плазмы отражала ХЛ-ответ плазмы после добавления 0,05 мл 3% раствора H_20_2. МДА — вторичный продукт свободнорадикального перекисного окисления липидов, определяли по методике, описанной J. Douest (1983 г.). Сущность реакции заключается во взаимодействии тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с вторичной плазмой с последующим добавлением Н-бутанола для экстракции окрашенного ТБК-продукта. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре. Концентрацию МДА плазмы рассчитывали по формуле: С = Д·10р/1,56, где Д — оптическая плотность, р — степень разведения, 1,56 — поправочный коэффициент, выражая конечный результат в мкМ на 1 л плазмы [40]. Исследуемые значения показателей СРП сравнивали с одноименными показателями у здоровых доноров.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программ Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA) и SPSS 15.0. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки p<0,05. Количественные переменные описывали средним арифметическим значением (M) ± стандартной ошибки среднего (m) в выборках, не подчиняющихся закону нормального распределения — медиана, нижний (25%) и верхний (75%) квартиль. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро—Вилка. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2-критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Ньюмана—Кейлса для множественных сравнений. Для независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна—Уитни, для множественного сравнения — критерий Краскелла—Уоллиса. Для зависимых непараметрических выборок использовали критерий Вилкоксона, для множественного сравнения — критерии Фридмана.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования была выявлена и объективизирована роль свободнорадикальных процессов в развитии и течении ОКХ уже в 1-е сутки от начала заболевания. Практически все исследуемые показатели СРП у больных с ОКХ значимо отличались от показателей у доноров. В наибольшей степени зарегистрирован дисбаланс кислородных маркеров окислительного стресса, что связано с остротой процесса и последующей инициацией ими липидного каскада СРП. Так, у больных с ОКХ в 1-е сутки заболевания снижается ПИХЛб в 2,43 раза (p<0,001), повышается ПИХЛс в 2,39 раз (p<0,001) и повышается КА лейкоцитов в 5,60 раза (p<0,001). Дисбаланс перекисного этапа свободнорадикального каскада реакций у больных с ОКХ выражается в повышении уровня МДА в 1,22 раза (p=0,054) и тенденции к снижению АПА (p=0,091) (табл. 2).

При анализе стадийности развития СРП при катаральном, флегмонозном и гангренозном ОКХ выявлено, что ПИХЛс, МДА и Инд/Сп ХЛ увеличены у больных с деструктивными формами ОКХ; по показателям ПИХЛб и КА зарегистрирована обратная тенденция. Эта зависимость была достоверно связана со степенью деструкции желчного пузыря и наибольший дисбаланс СРП зарегистрирован при гангренозном ОКХ (табл. 3).

В результате дифференцированного анализа показателей СРП при различных формах ОКХ, характеризующих прогрессирующие стадии заболевания от локального процесса до общеорганизменного реагирования, выявлено, что общим для катарального и флегмонозного форм ОКХ явилось выраженное снижении ПИХЛб, повышение ПИХЛс и КА, что имеет на начальных этапах заболевания защитный характер. При прогрессировании ОКХ до стадии гангренозного, сопровождающегося развитием осложнений (перитонит, абсцесс и др.), происходит резкий дисбаланс СРП в виде стихания кислородной и активации липидной дизрегуляции СРП (рис. 1).

Таким образом, при несостоятельности защитных и компенсаторных механизмов воспаление переходит на уровень разобщения окислительного фосфолирирования и энергодефицита, усиления пероксидации липидов и разрушения мембран клеток. При смещении спектра СРП в сторону большей

Таблица 2. **Показатели СРП у больных с ОКХ при поступлении в стационар по сравнению с теми же показателями у доноров**

Группа	ПИХЛб, мВ/с×10⁶ L	ПИХЛс, мВ/с×10⁶ L	КА	Инд/СпХЛ, 1/АПА	МДА, мкМ/л
Доноры (n=33)	63,37±5,04	435,83±32,49	8,28±1,20	2,73±0,14	2,92±0,17
	Me=62,5	Me=469,85	Me=6,89	Me=2,78	Me=2,75
	41,61/80,30	307,55/564,43	2,99 / 11,01	2,06/3,19	2,52 / 3,70
Больные с ОКХ	45,52±5,56	1418,82±99,27	56,34±2,49	3,35±0,15	5,19±0,73
(n=253)	25,69	1124,50	38,58	2,82	3,35
	14,62/51,96	667,58/1648,25	26,68/66,49	2,22/4,03	1,91/5,92
p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,091	0,054

Примечание. Статистические результаты представлены в виде следующих данных: первая строка (M±m) — среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) — медиана; третья строка (Quartiles 25%) — нижний квартиль/(Quartiles 75%) — верхний квартиль; * — статистически значимое при p<0,05 отличие показателя по сравнению с нормой.

Таблица 3. **Показатели СРП у больных с различным типом ОКХ**

Тип ОКХ	ПИХЛб, мВ/с×10⁶ L	ПИХЛс, мВ/с×10⁶ L	КА	Инд/СпХЛ, 1/АПА	МДА, мкМ/л
Катаральный (n=73)	31,59±3,00	1205,04±91,26	58,52±7,19	2,61±0,18	4,12±0,63
	24,90	1117,00	44,05	2,52	3,09
	12,31/40,03	708,90/1317,25	30,68/82,73	2,15/2,97	1,95/4,47
	*(p<0,001)$^{к/г}$	* (p<0,001)$^{к/г}$	* (p<0,001)	(p=0,504)	(p=0,102)$^{к/г}$
Флегмонозный	36,94±5,82	1331,17±153,52	56,02±5,20	3,11±0,20	4,59±0,39
(n=169)	22,40	1032,00	49,05	2,80	2,92
	13,26/37,09	526,87/1584,25	28,89/69,73	1,94/3,69	1,90/5,71
	*(p<0,001)$^{ф/г}$	*(p<0,001)$^{ф/г}$	*(p<0,001)	(p=0,151)	(p=0,104)$^{ф/г}$
Гангренозный	122,79±50,93	2680,38±711,29	38,25±7,29	3,74±0,69	10,91±6,46
(n=11)	69,16	1825,50	29,91	3,28	9,12
	22,51/128,98	1096,00/3758,00	25,60/51,40	1,95/5,89	2,53/35,19
	(p=0,676)$^{к/г\ ф/г}$	*(p<0,001)$^{к/г,\ ф/г}$	*(p<0,001)	*(p=0,048)	*(p=0,037)$^{к/г,\ ф/г}$
p	$^{\#}$0,048	0,089	0,322	0,810	$^{\#}$0,035

Примечание. Статистические результаты представлены в виде следующих данных: первая строка (M±m) — среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) — медиана; треть ястрока (Quartiles 25%) — нижний квартиль/(Quartiles 75%) — верхний квартиль; * — статистически значимое при p<0,05 отличие показателя по сравнению с нормой; $^{\#}$ — статистически значимое при p<0,05 отличие показателя в зависимости от типа ОКХ; $^{к/ф}p$<0,05 — значимое различие показателя при катаральном и флегмогозном ОКХ; $^{к/г}p$<0,05 —значимое различие показателя при катаральном и гангренозном ОКХ; $^{ф/г}p$<0,05 — значимое различие показателя при флегмогозном и гангренозном ОКХ.

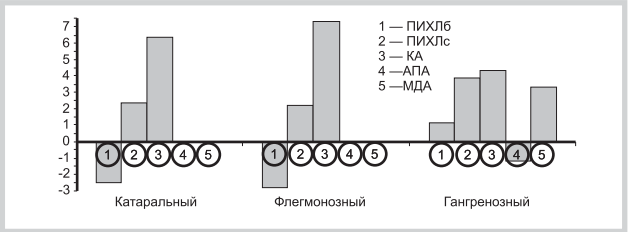


Рис. 1. **Дисбаланс СРП при различных формах ОКХ (статистически значимое отличие от медиан показателей СРП нормы).**

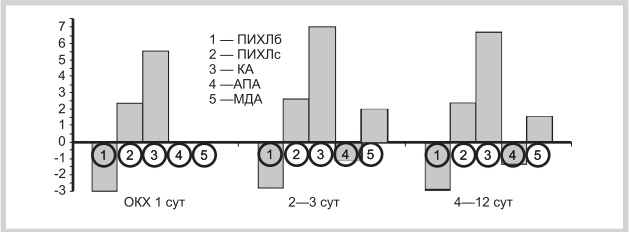


Рис. 2. **Дисбаланс СРП при различной длительности ОКХ на момент поступления в клинику (статистически значимое отличие от медиан показателей СРП нормы).**

выраженности липидного дисбаланса, сопровождающегося значимым ростом МДА наряду со сниженной АПА, происходят разрушение мембран клеток и их некроз, сопряженные с нарушением энергетики, прогрессированием заболевания и эндогенной интоксикацией, поэтому нарастание липидного дисбаланса окислительного стресса может являться прогностическим маркером течения заболевания.

Аналогичные изменения СР-статуса касаются дисбаланса СРП по мере отдаленности от начала обострения заболевания. У больных с ОКХ, поступавших в стационар в 1-е сутки заболевания, выявленные изменения касаются расстройств исключительно кислородного этапа окислительного стресса. У больных с ОКХ, поступавших в клинику на 2-е и более поздние сутки от начала заболевания, к имеющимся изменениям присоединяются расстройства липидной составляющей спектра окислительного стресса в виде снижения АПА и повышения уровня МДА, что говорит о появлении признаков деструкции уже на 2-й день заболевания (табл. 4, рис. 2).

Данный факт свидетельствует в пользу необходимости раннего начала (с 1-х суток) патогенетически объяснимого антиоксидантного и энергокорригирующего лечения.

Таким образом, выраженный дисбаланс кислородных маркеров окислительного стресса в результате общего кислородного и энергетического голодания провоцирует липидный этап и некроз клеток. Маркером гибели (некроза) клеток является уровень МДА, который зависит от АПА. Уровень МДА и скорость его нарастания служат прогностическими критериями течения и исхода заболевания.

Выявленные изменения СРП, сопровождающиеся активацией кислородных и липидных процессов, наиболее выраженные при тяжелых деструктивных формах и коррелирующие с клиническими проявлениями болезни, позволяют рекомендовать показатели СРП в качестве ранних прогностических маркеров течения заболевания. Эти показатели объективизируют актуальность назначения антиоксидантных, энергокорригирующих препаратов больным с ОКХ с 1-х суток заболевания и обосновывают более активную (высокодозную) терапию у тяжелобольных. Дополнительное назначение патофизиологически обоснованного лечения позволит предот-

Таблица 4. **Показатели СРП у больных с ОКХ различной длительностью от момента начала заболевания.**

Сутки	ПИХЛб, мВ/с×10⁶ L	ПИХЛс, мВ/с×10⁶ L	КА	Инд/СП ХЛ (1/АПА)	МДА, мкМ/л
1-е (n=86)	38,11±8,05	1125,93±92,47	50,06±4,41	3,11±0,22	3,99±0,41
	21,00	1056,00	36,63	2,41	3,03
	14,11/49,88	620,50/1408,00	28,27/69,27	1,85/4,26	1,75/5,50
	*(p<0,001)	*(p<0,001)	*(p<0,001)	(p=0,676) $^{1/2}$	(p=0,301) $^{1/2\ 1/3}$
2—3-и (n=90)	38,56±3,93	1620,77±164,59	59,91±7,76	3,80±0,25	7,01±0,98
	26,48	1185,00	47,78	3,64	5,39
	21,87/58,25	710,95/2291,00	22,92/74,69	2,40/5,18	1,96/8,64
	*(p<0,001)	*(p<0,001)	*(p<0,001)	*(p=0,002) $^{1/2}$	*(p=0,027) $^{1/2}$
4-е и более (n=77)	60,75±19,51	1560,86±276,47	54,71±5,62	3,51±0,28	12,62±2,44
	22,30	1110,00	44,05	2,87	4,23
	10,12/57,60	690,00/1621,00	27,45/72,59	2,67/3,78	2,12/24,85
	*(p<0,001)	*(p<0,001)	*(p<0,001)	*(p=0,049)	*(p=0,031) $^{1/3}$
p	0,233	0,281	0,927	$^{\#}$0,041	$^{\#}$0,042

Примечание. Статистические результаты представлены в виде следующих данных: первая строка ($M\pm m$) — среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) — медиана; третья строка (Quartiles 25%) — нижний квартиль / (Quartiles 75%) — верхний квартиль; * — статистически значимое при p<0,05 отличие показателя по сравнению с нормой; $^{\#}$ — статистически значимое при p<0,05 отличие показателя в зависимости от типа ОКХ; $^{1/2}p$<0,05 — значимое различие показателя у больных с ОКХ, поступавших в стационар в 1-е и 2—3-и сутки от начала заболевания; $^{1/3}p$<0,05 — значимое различие показателя у больных с ОКХ, поступавших в 1-е сутки и >3 сутки от начала заболевания; $^{2/3}p$<0,05 — значимое различие показателя у больных с ОКХ, поступавших во 2—3-и сутки и >3 сутки от начала заболевания.



Рис. 3. **Динамика ПИХЛс у больных с ОКХ при проведении базисной терапии и при применении реамберина.**

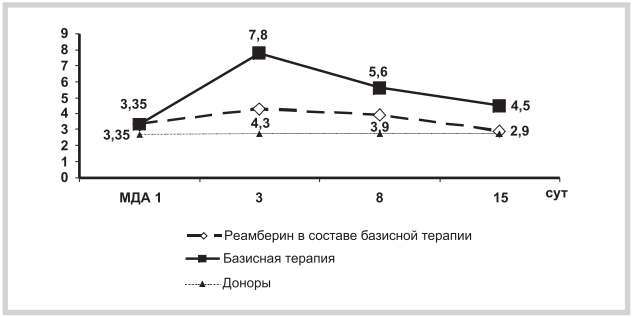


Рис. 4. **Динамика МДА у больных с ОКХ на фоне применения реамберина и при стандартной терапии.**

вратить переход СРП из стадии дефицита O_2 и энергии в стадию некроза.

Для восполнения клеточного энергодефицита использовали препарат янтарной кислоты (реамберин), стимулирующий цикл Кребса и выработку дополнительного количества АТФ. С целью усиления действия препарата вначале использовали оксигенотерапию и введение теплого раствора 10% глюкозы, после чего переходили к инфузии реамберина (внутривенно-капельно медленно).

При использовании реамберина у больных с ОКХ были получены результаты, позитивно оценивающие динамику как кислородного, так и липидного спектра СРП. Так, ПИХЛс зимозаном, значимо регрессировавший уже на 3-и сутки терапии реамберином (p<0,05), достоверно отличался от группы сравнения (p<0,05). В дальнейшем сохраняется более выраженная тенденция, приводящая к нормализации ПИХЛс к 14-му дню у 50% больных, данный регресс был значимым (p<0,05). В группе сравнения нормализация показателя зарегистрирована лишь у 25% пациентов к 14-му дню, при этом значимых позитивных изменений по ПИХЛс зарегистрировано не было. По ПИХЛб выраженных межгрупповых различий не выявлено (рис. 3).

Применение реамберина у больных с ОКХ привело к более выраженному, опережающему группу сравнения регрессу уровня МДА, значимость различий которого регистрируется при сравнении этого показателя на 3, 8 и 14-е сутки исследования (p<0,05). В результате содержание МДА нормализовалось к

Таблица 5. **Результаты лечения двух исследуемых групп больных с ОКХ**

Лечение	Группа сравнения (n=132)	Основная группа (n=121)
Консервативное	44 (33,3%)	44 (36,4%)
Консервативное + малые инвазии	16 (12,1%) #	10 (8,3%) #
Операция:	72 (54,6%)	67 (55,4%)
экстренная	5 (6,9%)	6 (9,0%)
срочная	19 (26,4%) #	10 (14,9%) #
отсроченная	48 (66,7%)	51 (76,1%)

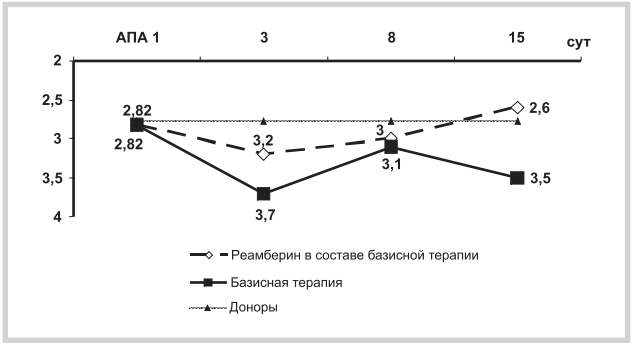


Рис. 5. **Динамика АПА плазмы у больных с ОКХ на фоне применения реамберина и при стандартной терапии.**

14-му дню. В группе сравнения, напротив, отмечалось повышение содержания МДА к 3-м суткам с дальнейшим его снижением к 14-му дню до уровня, значимо превышающего МДА нормы (p<0,05). Данные межгрупповые различия объективизируют пользу ранней клеточной энергокоррекции у больных с ОКХ (рис. 4).

Позитивная динамика МДА в группе реамберина сочетается с выраженными темпами роста АПА (p<0,05) с 3-х суток лечения. Значимая депрессия АПА у больных группы сравнения относительно нормы на 15-е сутки (p<0,05) наряду с высокими ПИХЛс, КА и МДА подтверждает длительно текущие незатухающие реакции окислительного стресса даже при выписке больных из стационара (рис. 5).

Положительная динамика параметров оксидантного стресса коррелировала с улучшением клинической картины заболевания и результатов лечения (табл. 5). В группе пациентов, не получавших антиоксидантную терапию, в связи с прогрессированием основного процесса в 16 (12,1%) наблюдениях были наложены микростомы, в группе реамберина число микрохолецистостом составило 10 (8,3%). Ряду больных радикальную операцию не выполняли в связи с высоким анестезиологическим риском или отказом больных от операции.

В процессе исследования удалось уменьшить процент микрохолецистостом в группе антиокси-

дантной и энергокорригирующей терапии и число срочных операций. Число экстренных операций достоверно не отличалось, так как все они были выполнены по поводу гангренозных форм ОКХ в 1-е сутки от момента поступления.

Таким образом, на основании проведенного комплексного анализа свободнорадикальных процессов у больных с ОКХ выявлена значимость оксидантного стресса, который в наибольшей степени выражен при тяжелых деструктивных формах, а также при осложнениях ОКХ. Дисбаланс свободнорадикальных процессов имеет пролонгированный характер, продолжается длительное время вплоть до выписки больных из стационара. Данный факт объективизирует актуальность назначения антиоксидантных, энергокорригирующих препаратов больным с ОКХ с 1-х суток заболевания и обосновывают более активную (высокодозную) терапию у тяжелых больных. Удалось подтвердить высокую эффективность применения антиоксидантной энергокорригирующей терапии реамберином в суточной дозе 400—800 мл на примере коррекции оксидантного стресса у больных с ОКХ. Позитивное влияние реамберина на маркеры оксидантного стресса сопровождалось улучшением клинической картины и результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Борисов А.В., Федоров А.В., Земляной В.П.* Ошибки, осложнения и летальность у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Ст-Петербург: Наука 2000; 162.
2. *Владимиров Ю.Ф., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М: Наука 1972; 252.
3. *Галлингер Ю.И., Тимошин А.Д.* Лапароскопическая холецистэктомия. М: НЦХ РАМН 1992; 67.
4. *Григорьева И.Н.* Распространенность желчно-каменной болезни в различных регионах. Клин мед 2007; 85: 9: 27—30.
5. *Красавина Г.В.* Состояние некоторых показателей окислительно-восстановительных процессов у больных острым холециститом и их коррекция. Медико-социальные аспекты состояния здоровья и медицинской помощи работникам водного транспорта 2000; 89—94.
6. *Кузикеев М.А.* Динамика ПОЛ-АОС у больных острым деструктивным холециститом после пролонгированной озонотерапии печени. Здоровье и болезнь 2002; 3: 74—79.
7. *Лейшнер У.* Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М: Геотар-Мед 2001; 264.
8. *Назаренко П.М.* Пути повышения эффективности эндоскопических методов лечения острого холецистита и его осложнений. Хирургия 2010; 9: 42—46.
9. *Прудков М.И., Столин А.В., Кармацких А.Ю.* Экспресс-диагностика гнойно-деструктивных форм острого калькулезного холецистита. Хирургия 2005; 5: 32—34.
10. *Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др.* Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). М: Медицинская книга 2010; 176.
11. *Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др.* Критические состояния в клинической практике. М: МИГ «Медицинская книга 2010; 640.
12. *Сорокин Д.В.* Изменения липидной организации мембран и активности ПОЛ иммунокомпетентных клеток у больных холециститом. Науч вестн Тюменской мед акад 2002; 3: 67.
13. *Терехина Н.А.* Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите. Клин лаб диагностика 2008; 4: 41—43.
14. *Феофилов Г.Л., Воробьев И.В., Семенюк А.В. и др.* Антиоксиданты в комплексном лечении острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста. Вестн хир 1992; 1: 16—21.
15. *Фишенко А.Л., Бондарчук Г.В.* Анализ летальности после операций на желчевыводящих путях. Клин хир 1992; 9—10: 67—68.
16. *Якубовский С.В., Ткачев С.В., Кривонос Д.П.* Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных острым холециститом. БМЖ 2007; 2: 20: 41—47.
17. *Bukan M.H., Bukan N.* Effects of open and laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress. Tohoku J Exp Med 2004; 202: 1: 51—56.
18. *Fagan S.P., Awad S.S., Rahwan K., Hira K.* Prognostic factors for development of gangrenous cholecystitis. Am J Surg 2003; 186: 5: 481—485.
19. *Grintzalis K., Parapostolou I., Assimakopoulos S.F. et al.* Time-related alterations of superoxide radical levels in divers organse of bile ductligated rats. Free Radic Res 2009; 43: 9: 803—808.
20. *Karadeniz G., Acikgoz S., Tekin I.O.* Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis. Clinics 2008; 4: 63.
21. *Stipancic I., Zarkovic N., Servis D.* Oxidative stress markers after laparoscopic and open cholecystectomy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2005; 15: 4: 347—352.
22. *Younes R.N., Poggetti R.S., Fontes B. et al.* Obstructive jaundice induces early depression of mitochondrial respiration in rat hepatocytes. Acta Chir Bras 2007; 4: 22.