

ОСОБЕННОСТИ ПОДДЕРЖАНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО РАВНОВЕСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

В статье представлен анализ результатов исследования окислительно-восстановительного гомеостаза 129 пациентов с острым холециститом оперированных с использованием электрохирургического и ультразвукового методов гемостаза при лапароскопической холецистэктомии. Впервые доказано влияние метода физического гемостаза, используемого при выполнении лапароскопической холецистэктомии, на окислительно-восстановительную систему в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

A.Ch. Chasnoyt

THE PECULIARITIES OF BALANCE WITH PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE CHOLECYSTITIS.

The article analyses the results of research based on 129 patients who were operated using the electrointerventional and ultrasound methods.

Key words: cholecystitis, antioxidant system, cholecystitis ectomy.

Течение острого холецистита (ОХ) сопровождается системной воспалительной реакцией, одним из проявлений которой являются нарушения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) [1,2,3]. Функциональная недостаточность АОС в организме пациентов с ОХ приводит к нарушению равновесия системы перекиси-антиперекиси, что проявляется увеличением концентрации таких продуктов ПОЛ, как диеновых кетонов и конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ) [5,6,7]. Патологические эффекты окислительного стресса и гипоксии при ОХ характеризуются взаимоиндуцированным влиянием и играют существенную роль в патогенезе, течении и формировании осложнений этого заболевания [6,7,8]. При выполнении лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) основным методом остановки кровотечения остается

электрохирургический. При этом в ложе желчного пузыря образуется обширная зона коагуляционного некроза [4]. Однако в доступных нам литературных источниках мы не встретили работ, посвященных изучению влияния физических методов гемостаза, используемых при выполнении ЛХЭ, на динамику окислительно-восстановительного гомеостаза у пациентов с ОХ.

Материал и методы

Исследования были проведены в трех однородных клинических группах, которые не имели статистически достоверной разницы по восьми основным критериям. Они были сопоставимы по полу, возрасту, общим клиническим лабораторным тестам, характеру изменений в стенке желчного пузыря, срокам доставки пациентов в стационар, видам оперативных вмешательств, наличию и характеру сопутствующих заболеваний. Отличительной особенностью

клинических групп был характер применения физических методов гемостаза при проведении эндовидеохирургических вмешательств и наличие коррекции антиоксидантного статуса.

Контрольную группу (группа А) составили 53 пациента, которые были оперированы с применением электрохирургического генератора по общепризнанной методике. В группу Б вошли 44 пациента, у которых лапароскопические операции выполнялись с применением ультразвукового генератора при стандартном расположении инструментов. Группу В составили 32 пациента, у которых ультразвуковая диссекция и коагуляция тканей во время эндовидеохирургических вмешательств применялась по усовершенствованной нами методике [4]. Антигипоксантную и антиоксидантную терапию пациентам группы В проводили препаратом нового поколения цитофлавином путем капельного внутривенного его введения за 2 часа до операции (10 мл препарата разводили в 200 мл физиологического раствора). Выделение желчного пузыря выподняли ультразвуковыми инструментами после предварительной гидросепарации в ложе желчного пузыря предложенным нами составом лекарственных препаратов. В их состав включены 0,3 мл 0,18% адреналина гидротартрата, 30 мл 0,9% раствора NaCl и 10 мл раствора тромбина с коагуляционной активностью 1500 ЕД/мл.

Исследование показателей ПОЛ и АОС выполнялись при поступлении пациентов в учреждение здравоохранения и далее перед операцией, на 2-3 сутки после операции и при выписке из стационара на 5-7 сутки. Исследование показателей ПОЛ и АОС проводили на базе ЦНИЛ ГУО «БелМАПО».

Об активности процессов ПОЛ судили по концентрации первичных и вторичных ее продуктов. Для оценки уровня первичных продуктов ПОЛ определялась концентрация диенкноньюгатов ($ДК_{233}$). Из вторичных продуктов ПОЛ оценивался уровень диенкетониев ($ДК_{278}$) и малонового диальдегида (МДА). Исследование гидроперекисей липидов ($ДК_{233}$, $ДК_{278}$) в плазме крови выполнялось спектрофотометрическим методом. Для определения водо- и жирорастворимой интегральной антиоксидантной активности применяли метод фотохемилюминесценции.

Результаты и обсуждение

Наши исследования показали, что при зрительной оценке степени повреждения тканей при их рассечении и коагуляции в области ложа желчного пузыря во время ЛХЭ имелись существенные различия в клинических группах А, Б и В. Так в группе А печеночная ткань после применения электрохирургического генератора была черного или темно-серого цвета с участками карбонизации печеночной паренхимы. Коагуляционный струп выступал над зоной операции и распространялся на неповрежденную печеночную ткань. После ЛХЭ и применения ультразвуковых инструментов при выполнении других операций у пациентов клинических групп Б и В зона воздействия ультразвука выглядела в виде белесоватого струпа. Он не выступал над операционным полем и не распространялся на неповрежденную печеночную ткань.

Исследование параметров системы перекисного окисления липидов показало, что у всех пациентов клинической группы А (контрольной) при поступлении в стационар наблюдалась выраженная активация процессов свобод-

норадикального окисления липидов. Зарегистрированы высокие значения МДА, достигающие в среднем 8,97 мкмоль/л (Me=8,61, 25%-75% процентиля = 7,75-10,26, min – 5,6, max – 11,88), что в 1,4 раза превосходит нормальные величины ($P<0,001$). На 3-е и 7-е сутки после оперативного вмешательства у пациентов группы А не происходило достоверного изменения концентрации МДА ($p=0,747$).

У пациентов группы Б при поступлении в стационар зарегистрированы высокие значения МДА, достигающие в среднем 9,5 мкмоль/л (Me=9,48, 25%-75% процентиля = 7,95-11,03, min – 7,18, max – 13,46), что в 1,5 раза превосходит нормальные величины ($p<0,05$). Однако, уже на 3-е сутки после оперативного вмешательства происходило достоверное снижение концентрации МДА у пациентов группы Б ($p<0,001$). В дальнейшем тенденция к уменьшению концентрации малонового диальдегида прослеживалась до конца наблюдения достигая своего минимума на 7 сутки – 6,9 мкмоль/л (Me=6,88, 25%-75% процентиля = 6,46-7,35, min – 5,76, max – 8,14), что в 1,26 раза меньше чем на 7-е сутки в группе А ($p<0,001$).

У пациентов группы В перед оперативным вмешательством также отмечались высокие значения МДА, в 1,5 раза превосходящие нормальные величины. В послеоперационном периоде происходило снижение концентрации основного маркера активности процессов ПОЛ — малонового диальдегида. На 3-е сутки после оперативного вмешательства нами выявлено достоверное снижение концентрации МДА в среднем до 7,34 мкмоль/л (Me=7,18, 25%-75% процентиля = 6,36-8,32, min – 5,69, max – 8,96), что достоверно ниже чем в группе Б ($p=0,019$). В дальнейшем тенденция к уменьшению концентрации малонового диальдегида сохранялась до конца наблюдения и на 7 сутки достигала нормальных значений, в среднем 5,82 мкмоль/л (Me=5,93, 25%-75% процентиля = 5,31-6,12, min – 5,06, max – 6,93), что в 1,19 раза меньше чем на 7-е сутки в группе Б ($p<0,001$).

Содержание в сыворотке крови ДК 233 у пациентов оперированных электрохирургическим генератором при поступлении было на уровне 1,45 (25%-75% процентиля = 1,2-2,62, min – 1,04, max – 5,26). После оперативного вмешательства на 3-е сутки происходило достоверное увеличение ДК 233 до 1,64 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 0,96-1,83, min – 0,2, max – 2,22) ($p=0,014$), а на седьмые, по сравнению с третьими, достоверно значимых изменений не наблюдалось ($p=0,461$).

Содержание в сыворотке крови ДК 233 у пациентов группы Б до оперативного вмешательства было на уровне 1,2 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 1,08-1,3, min – 0,63, max – 3,08). На 3-е сутки после операции происходило достоверное снижение ДК 233 до 0,88 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 0,76-1,43, min – 0,3, max – 2,12) ($p=0,001$), что в 1,8 раза меньше чем в группе с использованием электрохирургического генератора ($p=0,001$). На 7-е сутки уровень ДК 233 достигал своего минимума – 0,55 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 0,35-0,88, min – 0,2, max – 1,72) (по сравнению с 3-ми сутками, $p<0,001$), что в 2,6 раза меньше чем в аналогичный промежуток времени у пациентов группы А.

Содержание в сыворотке крови ДК 233 у пациентов группы В до хирургического лечения было на уровне 1,12

мкмоль/л (25%-75% процентиля = 0,81-1,29, min – 0,28, max – 2,86). Снижение концентрации ДК 233 у пациентов в группе В наблюдалось на протяжении всего послеоперационного периода и принципиально не отличалось от таковой у пациентов группы Б.

Уровень содержания ДК 278 в сыворотке крови пациентов оперированных с использованием монополярной коагуляции до операции составил 0,35 Ед/мл (25%-75% процентиля = 0,23-0,28, min – 0,02, max – 1,3). После оперативного вмешательства на 3-е и 7-е сутки достоверных изменений не наблюдалось ($p=0,347$).

У пациентов группы Б до операции этот показатель составил 0,32 Ед/мл (25%-75% процентиля = 0,17-0,49, min – 0,06, max – 0,94). После оперативного вмешательства на 3-е сутки отмечалось достоверное снижение до уровня 0,28 Ед/мл (25%-75% процентиля = 0,14-0,42, min – 0,03, max – 0,72) ($p=0,011$). На 7-е сутки после ЛХЭ с применением ультразвукового генератора активность ДК 278 упала до 0,16 Ед/мл (25%-75% процентиля = 0,06-0,28, min – 0,02, max – 0,8) ($p<0,001$), что в 2,2 раза меньше аналогичного показателя у пациентов группы А ($p=0,004$).

Уровень содержания ДК 278 в сыворотке крови пациентов группы В в послеоперационном периоде, также имел тенденцию к снижению. Однако достоверных отличий в динамике активности ДК 278 в Б и В группах не выявлено ($p^3 \text{ сутки}=0,099$, $p^7 \text{ сутки}=0,131$).

Анализ активности компонентов АОС у пациентов с острым холециститом выявил следующие закономерности.

Суммарная антиоксидантная активность по жирорастворимым (ACL) веществам в сыворотке крови до оперативного вмешательства была снижена во всех трех группах в среднем в 2 раза ($p<0,001$). После операции в группе А, на 3-е сутки, уровень ACL продолжал достоверно снижаться ($p<0,001$), и на 7-е сутки его значения достигали 4,51 мкмоль/л (Me=4,46, 25%-75% процентиля = 3,65-5,06, min – 2,85, max – 7,2) ($p>0,05$ по сравнению с 3-ми сутками после операции).

В послеоперационном периоде на 3-е сутки в группе Б уровень ACL не имел достоверных отличий в сравнении с уровнем ACL до операции (критерий Wilcoxon, $p=0,509$), а на 7-е сутки его значения повышались, достигая в среднем 5,71 мкмоль/л (Me=5,30, 25%-75% процентиля = 4,38-6,74, min – 3,6, max – 8,91) ($p<0,001$ по сравнению с 3-ми сутками после операции). Необходимо отметить, что значение ACL на 7-е сутки после оперативного вмешательства с применением ультразвукового генератора в группе Б было в 1,2 раза выше уровня ACL в группе А ($p=0,006$).

Суммарная антиоксидантная активность по жирорастворимым веществам (ACL) на 3-е сутки после операции выполненной с использованием ультразвуковых технологий по усовершенствованной нами методике не имела достоверных отличий в сравнении с уровнем ACL до операции ($p=0,079$), а на 7-е сутки его значения повышались достигая в среднем 6,67 мкмоль/л (Me=6,42, 25%-75% процентиля = 5,5-7,65, min – 4,86, max – 9,23) ($p=0,009$ по сравнению с 3-ми сутками после операции). Необходимо отметить, что значение ACL на 7-е сутки после оперативного вмешательства с применением ультразвукового генератора в группе В было в 1,2 раза выше уровня ACL в группе Б ($p=0,033$).

Антиоксидантная активность по водорастворимым веществам (ACW) в группе А при поступлении в стационар составляла, в среднем, 8,79 мкмоль/л (Me=9,16, 25%-75% процентиля = 8,32-9,49, min – 4,24, max – 10,8). После хирургического вмешательства активность ACW снижалась до 7,5 мкмоль/л (Me=7,67, 25%-75% процентиля = 6,4-8,3, min – 5,4, max – 9,4) ($p<0,001$). К моменту окончания наблюдения активность ACW достигала своего минимального значения и составляла 6,93 мкмоль/л (Me=7,08, 25%-75% процентиля = 6,4-7,92, min – 4,01, max – 9), что достоверно ниже значений ACW на 3-е сутки после хирургического лечения ($p=0,002$).

Антиоксидантная активность по водорастворимым веществам (ACW) при поступлении в стационар составляла 7,26 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 6,46-9,13, min – 6,12, max – 16,25). Анализ полученных данных показал, что уже на 3-е сутки после хирургического вмешательства имеется достоверное повышение активности ACW до 7,72 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 6,54-8,4, min – 5,34, max – 12,09) ($p=0,03$). К моменту окончания наблюдения уровень ACW достигал 8,2 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 7,17-8,62, min – 5,68, max – 11,41), что достоверно выше значений ACW на 3 сутки после хирургического лечения ($p=0,001$).

Наши исследования показали, что активность ACW у пациентов группы Б имела тенденцию к увеличению уже с 3-х суток после оперативного вмешательства, в отличие от пациентов группы А, у которых наблюдалось достоверное снижение данного показателя на протяжении всего наблюдения. На 7 – е сутки после выполнения ЛХЭ с использованием ультразвукового генератора уровень ACW был достоверно выше по сравнению с группой А в 1,16 раза ($p=0,001$). Наряду с увеличением активности АОС в послеоперационном периоде нами отмечено снижение уровня МДА у пациентов группы Б, что свидетельствует о более щадящем действии ультразвуковой коагуляции на ткань печени в отличие от пациентов группы А, у которых отмечается обратная зависимость.

Антиоксидантная активность по водорастворимым веществам (ACW) у пациентов группы В при поступлении в стационар составляла 6,36 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 6,02-7,46, min – 4,97, max – 14,03), что в 1,14 раза меньше чем в группе Б ($p=0,025$). Анализ полученных данных показал, что на 3-е сутки после хирургического вмешательства имеется тенденция к повышению активности ACW до 7,05 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 6,29-7,3, min – 5,28, max – 12,18), онако достоверных различий с уровнем ACW до операции не выявлено ($p=0,476$). К моменту окончания наблюдения уровень ACW достигал нормальных значений и составлял 7,91 мкмоль/л (25%-75% процентиля = 7,07-8,44, min – 5,49, max – 10,6), что достоверно выше значений ACW на 3 сутки после хирургического лечения ($p=0,004$). Достоверных различий в уровне ACW у пациентов Б и В групп на 3-е и 7-е сутки не наблюдалось на протяжении всего исследования ($p^3 \text{ сутки}=0,092$, $p^7 \text{ сутки}=0,396$).

Наши исследования доказали, что дополнительное угнетающее действие на систему ПОЛ-АОС оказывает травматичность оперативного вмешательства, а именно повреждающее действие физического способа диссекции и коагуляции тканей. Несмотря на то, что у пациентов груп-

пы Б мы обнаружили статистически достоверные более низкие, по сравнению с пациентами группы А, показатели окислительного стресса, мы не выявили полной нормализации показателей антиоксидантного статуса в данной клинической группе. Исходя из этих позиций, пациентам клинической группы В было обосновано включение в программу лечения антигипоксикантного препарата, обладающего комбинированным антигипоксикантным и антиоксидантным действием. Последующие наши исследования доказали эффективность применения разработанного нами метода у пациентов с ОХ.

Выводы

1. Впервые доказано, что метод физического гемостаза влияет на динамику показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Так у пациентов группы А, с использованием электрохирургического генератора при выполнении ЛХЭ, отмечалось достоверное повышение уровня основного маркера активности процессов ПОЛ (малонового диальдегида) при поступлении в стационар и не наблюдалось его снижения до конца наблюдения. На фоне этого суммарная активность антиоксидантной системы по жирно- и водорастворимым веществам была значительно снижена перед оперативным вмешательством и имела тенденцию к снижению на протяжении всего наблюдения.

2. Выполнение всего комплекса мер профилактики осложнений ЛХЭ при ОХ вело к увеличению концентрации показателей АСВ и АСЛ. При этом достоверные различия активности антиоксидантной защиты в клинической группе В, по сравнению с группой А, прослеживались, начиная с 3-х суток после выполнения ЛХЭ и только на 7-е сутки по сравнению со группой Б. У пациентов группы В происходило снижение концентрации малонового диальдегида. Причем выраженного повышения этого показателя в послеоперационном периоде, в от-

личие от больных группы А, не наблюдалось. В дальнейшем концентрация МДА в группе В имела тенденцию к уменьшению и на 7 сутки достигала нормальных значений, в то время как в группах А и Б нормальные значения этого показателя не регистрировались до конца наблюдения.

3. Нарушения антиоксидантной защитной системы в ответ на действие окислительного стресса выявленные нами в клинических группах А и Б, свидетельствует о необходимости и целесообразности проведения корригирующей антиоксидантной терапии у пациентов с острым холециститом при выполнении лапароскопической холецистэктомии.

Литература

1. Архипенко, Ю. В. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция / Ю. В. Архипенко. – М. – Б.и. – 1997. – 145 с.
2. Афанасьев, В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей / В. В. Афанасьев; Тактик-Студио.-СПб., 2005. – 36 с.
3. Дубинина, Е. Е. Антиоксидантная система плазмы крови (лит. обзор) / Е. Е. Дубинина // Укр. биохим. журн. – 1990. – №2. – С 3 – 15.
4. Завада, Н. В. К вопросу о выборе способа диссекции и коагуляции тканей при лапароскопической холецистэктомии / Н. В. Завада, А. Ч. Часнойть // Медицина. – 2011. – № 2. – С. 49 – 52.
5. Контрощикова, К. Н. Перекисное окисление липидов при коррекции гипоксических нарушений физико-химическими факторами: автореф. дис.... д-ра биол. наук / К.Н. Контрощикова. – СПб., 1992. – 36 с.
6. Кузикеев, М. А. Динамика ПОЛ-АОС у больных острым деструктивным холециститом после пролонгированной озонотерапии печени / Здоровье и болезнь. – 2002. – №3. – с.74 – 79.
7. Bukan, M. H., Bukan, N. Effects of open and laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress/ Tohoku J. Exp. Med.-2004.-Vol.202 (1).-P.51-56.
8. Stipancic, I., Zarkovic, N., Servis, D. Oxidative stress markers after laparoscopic and open cholecystectomy / J.Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2005. – Vol.15 (4).-P.347 – 352.