На правах рукописи

МЕШКОВА Оксана Сергеевна

ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА

14 00 27 –Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Красноярск 2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на кафедре общей хирургии

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент **Теплякова Ольга Валериевна**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Назаров Игорь Павлович**

доктор медицинских наук **Волков Юрий Михайлович**

Ведущая организация:
Институт хирургии Новосибирского государственного медицинского университета

Защита диссертации состоится «20» ноября 2007г
В 10 ч. 00 мин на заседании диссертационного совета
Д 208 037 02 при Красноярской государственной медицинской академии (660022, г Красноярск, ул Партизана Железняка, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Красноярской государственной медицинской академии
Автореферат разослан «19» октября 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент Л В Кочетова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Проблема острого панкреатита остается в центре внимания хирургов Общая летальность при этом заболевании имеет слабую тенденцию к снижению, на протяжении последних десятилетий составляя 4-12% (Боженков Ю П и соавт , 2003, Савельев В С и соавт , 2004, Нестеренко Ю А и соавт , 2004, Багненко С Ф и соавт , 2005) Послеоперационная летальность при деструктивном панкреатите остается в пределах 10-75% в зависимости от формы заболевания и характера оперативного вмешательства (Лищенко А Н , 1994, Малиновский Н Н и соавт, 2000, Вашетко Р В и соавт , 2000, Савельев В С и соавт , 2006)

Улучшение результатов лечения панкреонекроза является предметом обсуждения на многих Всероссийских и зарубежных хирургических форумах, однако по-прежнему остаются дискутабельными вопросы оптимизации ранней диагностики и прогнозирования, оптимизации помощи больным с тяжелыми формами заболевания (Базилевич Ф В и соавт, 2000, Леонович С И , 2002, Касумьян С А и соавт, 2004, Руднов В А , 2005, Винник Ю С , 2007, Reinhart K , 2000)

В настоящее время наиболее ранним и точным методом дифференциального диагноза стерильного и инфицированного панкреонекроза считается контролируемая ультрасонографией или компьютерной томографией тонкоигольная аспирация с последующим микробиологическим и гистологическим исследованием пунктата (Савельев В С , 2005, Fleischhack G , 2000) Вместе с тем использование новых диагностических технологий ограничено потребностью в специальном оборудовании и персонале, обладающем опытом подобных вмешательств, а в ряде ситуаций сопряжено с риском развития серьезных осложнений, в том числе вторичного нозокомиального инфицирования (Гельфанд Б Р , 2006, Aouifi A , 2000, Nijsten M, 2000) По этим причинам поиск точного и простого лабораторного маркера, позволяющего улучшить качество диагностики инфицированных форм панкреонекроза, сделать ее более доступной,

дешевой и менее инвазивной, является одной из основных проблем неотложной панкреатологии

Известно, что гипоксия и во многом связанная с ней избыточная активация перекисного окисления липидов на фоне недостаточности антиоксидантной системы играют ключевую роль в механизмах развития патологического процесса при остром панкреатите (Кулинский В И и соавт , 1999, Коновалов Е П и соавт , 2000, Черданцев Д В и соавт, 2002, Кузнецов Н А , 2005, Cuzzocrea S , 2001)

В клиническую практику активно внедряются и совершенствуются методы коррекции функциональной недостаточности антиоксидантной системы, основанные на введении в организм окислителей или индукторов активных форм кислорода (Перетягин С П , 1995, Конторщикова К Н , 2001, Якимов С В , 2003, Bocci V 1995, Varga I S , 1997, Chen H M , 1998) Успех и безопасность лечения при этом во многом определяется адекватностью дозировки вводимого окислителя Диапазон рекомендуемых терапевтических доз препаратов и методик введения ориентирован на средние статистические биохимические показатели и не позволяет учитывать нозологическую форму острого панкреатита (отечный панкреатит, инфицированный или стерильный панкреонекроз), возраст, массу тела пациента, индивидуальные значения интенсивности липопероксидации в момент лечения, которые могут варьировать в широких пределах. Все сказанное выше послужило основанием для поиска новых возможностей комплексной диагностики и патогенетической терапии острого панкреатита

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных острым панкреатитом за счет применения нового лечебно-диагностического комплекса, основанного на комплексном использовании хемилюминесцентного анализа

Задачи исследования

1 Изучить особенности перекисного гомеостаза и их связь с формой заболевания на основе технологии хемилюминесцентного анализа

2 Разработать новые дифференциально-диагностические и прогностические критерии различных форм острого панкреатита

3 Изучить влияние разных доз озона на динамику процессов пероксидации у больных острым панкреатитом методом активированной хемилюминесценции сыворотки крови в условиях in vitro

4 Разработать принцип и оценить эффективность рациональной озонотерапии с индивидуальным подбором дозы озона у больных острым панкреатитом

Научная новизна исследования

Для комплексной динамической оценки состояния перекисного гомеостаза у больных различными формами острого панкреатита впервые использована современная технология прямого контроля за биорадикальными процессами – метод хемилюминесцентного анализа

Предложен новый способ экспресс-диагностики инфицированного панкреонекроза, учитывающий прооксидантный потенциал и антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови Показано значение своевременной оценки перекисной резистентности эритроцитов в прогнозировании исхода заболевания

Обоснована необходимость индивидуального подбора дозы медицинского озона у больных острым панкреатитом Изучены результаты традиционной и оригинальной методик озонотерапии в комплексном лечении больных отечным и деструктивным панкреатитом Доказана эффективность рациональной окислительной коррекции с применением индивидуальных доз озона

Практическая значимость работы

Предложенный способ диагностики инфицированного панкреонекроза позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях Совершенствование комплексной диагностики, внедрение хемилюминесцентных критериев развития инфицированного панкреонекроза и прогнозирования исхода заболевания способствуют оптимизации хирургической тактики и сокращению количества ранних хирургических вмешательств

Внедренный в клиническую практику алгоритм рациональной озонотерапии, предполагающий индивидуальный подбор дозы окислителя и ее динамическую коррекцию под контролем интенсивности свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности, значительно сокращает количество осложнений и в целом улучшает результаты лечения больных острым панкреатитом

Внедрение результатов работы в практику

Основные тактические подходы, разработанные в диссертации, нашли применение в диагностике и лечении больных различными формами острого панкреатита в условиях хирургических и реаниматологических отделений МУЗ ГКБ№7 г Красноярска и Дорожной клинической больницы ст Красноярск. Результаты проведенных исследований используются в учебном процессе кафедры общей хирургии КрасГМА, при подготовке врачей-интернов и клинических ординаторов на циклах экстренной абдоминальной хирургии, интенсивной терапии и реанимации

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Всероссийской конференции молодых ученых, посвященный 60-летию КрасГМА и 70-летию со дня рождения академика Б С Гракова (Красноярск, 2002), межрегиональной научно-практической конференции «Молодежь и наука – третье тысячелетие» (Красноярск, 2002), десятом международном симпозиуме «Коррекция гомеостаза теоретические, экспериментальные и прикладные аспекты» (Новосибирск, 2002), Всероссийской конференции

хирургов, посвященной 60-летию образования Тюменской области и 40-летию открытия Тюменской государственной медицинской академии (Тюмень, 2003 г), девятом международном конгрессе хирургов и гастроэнтерологов (Баку, 2006), 13 съезде Республики Беларусь «проблемы хирургии в современных условиях» (Минск, 2006), ежегодных Всероссийских научно-практических конференциях молодых ученых, посвященных памяти академика Б С Гракова (Красноярск, 2003, 2007 г), научно-практической конференции, посвященной 65-летию Краевой клинической больницы (Красноярск, 2007), заседании Красноярского краевого общества хирургов (Красноярск, 2007)

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликованы 22 работы, из них 9 в центральной и международной печати, 3 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ Получены 2 справки о приоритете №2007108844/14 (009632) от 09.03 07 на изобретение “Способ подбора индивидуальной дозы озона при лечении больных острым панкреатитом”, № 2006137620/14 (040946) от 24 10 06 на изобретение "Способ диагностики инфицированного панкреонекроза” Изданы методические рекомендации для врачей, клинических ординаторов, интернов, аспирантов и студентов старших курсов Высших медицинских учебных заведений «Применение хемилюминесцентного анализа в диагностике и оценке тяжести острого панкреатита у больных различными формами острого панкреатита»

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы Работа иллюстрирована 32 таблицами, 12 рисунками Библиографический список включает 186 отечественных и 136 иностранных литературных источников

Положения, выносимые на защиту

1 Хемилюминесцентный анализ является чувствительным, точным и доступным методом, позволяющим своевременно получать информацию о динамическом равновесии в системе свободнорадикальное окисление (СРО)/ антиоксидантная защита у больных острым панкреатитом

2 Учет параметров хемилюминесценции в общем диагностическом комплексе позволяет улучшить верификацию и прогнозировать течение инфицированного панкреатита, своевременно корректировать лечение

3 Применение рациональной озонотерапии с индивидуальным подбором дозы озона у больных острым панкреатитом способствует ранней активизации антиоксидантной системы и нормализации процессов свободнорадикального окисления

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика больных.

Под нашим наблюдением находились 160 больных с различными формами острого панкреатита в возрасте от 18 до 76 лет В работу включены пациенты, находившиеся в клинике общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии с 2002 по 2006 гг При этом ретроспективный анализ включал 54 пациентов с острым панкреатитом, лечившихся в клинике в период 2002-2003 гг и составивших первую группу У этих больных особенности кинетики хемилюминесценции оценивались ретроспективно, в лечении не использовался метод озонотерапии.

Проспективное исследование проведено в период 2004-2006 гг. и включало 106 пациентов, у которых использовались разработанные критерии диагностики и прогнозирования формы деструктивного панкреатита, а в комплексном лечении использовался метод озонотерапии При этом у 50 пациентов, составивших вторую группу, использовалась традиционная методика озонотерапии, у 56 пациентов третьей группы – оригинальная методика рациональной озонотерапии (табл 1)

При определении формы острого панкреатита пользовались клинической классификацией, принятой IX Всероссийским съездом хирургов (Волгоград, 2000), основанной на положениях, разработанных Международным симпозиумом по острому панкреатиту (Atlanta, 1992)

Таблица 1

Распределение больных в группах по нозологии

№ группы	№ подгруппы	Характеристика больных	Количество
Первая	1 1	Отечный панкреатит	26
	1 2	Стерильный панкреонекроз Инфицированный панкреонекроз	13 15
Вторая	2 1	Отечный панкреатит	24
	2 2	Стерильный панкреонекроз Инфицированный панкреонекроз	14 12
Третья	3 1	Отечный панкреатит	27
	3 2	Стерильный панкреонекроз Инфицированный панкреонекроз	16 13

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, давности и тяжести заболевания Для оценки тяжести заболевания использовали бальную шкалу В Б Краснорогова (1994 г) В представленной работе преобладали больные с тяжелым течением острого панкреатита, средняя сумма баллов в клинических группах не имела достоверных отличий и составила 4,6±0,31

В отделении проводилась комплексная интенсивная инфузионная терапия, направленная на подавление экзокринной функции поджелудочной железы и снижение уровня панкреатогенной токсинемии Показанием к операции в ранние сроки считали прогрессирующую интоксикацию и полиорганную недостаточность, несмотря на проводимую комплексную консервативную терапию в течение 12-24 часов, или отсутствие положительного эффекта от проводимой интенсивной терапии в сроки более

72 часов от начала комплексной консервативной терапии, нарастание клиники перитонита, холангита, прогрессирующую желтуху, сочетание острого панкреатита и деструктивного холецистита В поздние сроки показанием к операции в основном служили гнойные осложнения панкреонекроза

Все больные с деструктивным панкреатитом оперированы. У больных стерильным ПН выполнялись видеолапароскопические вмешательства, направленные на эвакуацию содержимого и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости, по показаниям – холецистэктомию или холецистостомию У больных инфицированным панкреонекрозом, а также при развитии гнойных осложнений СПН производились операции из мини-доступа при ограниченных поражениях железы и операции из верхнесрединного лапаротомного доступа с абдоминизацией поджелудочной железы, проточно-промывным дренированием и марсупиализацией сальниковой сумки, назоинтестинальным дренированием

В комплексном лечении пациентов второй и третьей групп применялся способ внутривенной озонотерапии ОФР с концентрацией озона 2-8 мг/л готовили барботажем изотонического раствора хлорида натрия озоно-кислородной газовой смесью при помощи установки УОТА-60-01-«МЕДОЗОН» У пациентов второй группы использовали стандартную схему озонотерапии внутривенное капельное введение ОФР с концентрацией 2-8 мг/л в количестве 200 мл через день в течение 7-10 суток В лечении пациентов третьей группы применяли оригинальную методику рациональной озонотерапии с определением индивидуальной дозы озона

Методы исследования.

Обследование всех больных с острым панкреатитом включало общеклинические, лабораторные и инструментальные методы Оценка клинико-биохимических и инструментальных признаков у больных с панкреонекрозом проводилась в динамике, согласно современным

представлениям о фазовом течении деструктивного панкреатита (Вашетко В В и соавт , 2000, Толстой А Д и соавт , 2001, Савельев В С и соавт , 2004, Beger H G et al , 2003), а именно в первые пять суток (первичный асептический некроз поджелудочной железы), на 6-13 сутки (воспалительная реакция на некроз) и позже 14 суток заболевания (секвестрация очагов некроза)

Оценку выраженности эндогенной интоксикации проводили с учетом следующих показателей уровня суммарной токсичности сыворотки крови и перитонеального экссудата (люциферазный индекс), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), уровня молекул средней массы (МСМ), малонового диальдегида (МДА) Исследовали уровень α-амилазы, мочевины, аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), билирубина, сахара, общего белка в сыворотке крови Электролитный состав крови оценивали путем определения в плазме ионов калия и натрия

Для оценки состояния перекисного гомеостаза использовался метод железоиндуцированной люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки с применением биохемилюминометра БХЛ-06М, сопряженного с компьютером в диалоговом режиме (НИЦ «Биоавтоматика», г Нижний Новгород)

Объектом хемилюминесцентного исследования служили эритроциты и сыворотка крови Учитывая, что параметры ХЛ могут зависеть не только от характера патологии, пола, возраста обследуемых, но и от климато-географических особенностей региона, для определения контрольных показателей выполнено обследование 113 доноров, проживающих на территории Красноярского края

Для описания кинетики кривой ХЛ использовали следующие показатели

I max, мв – амплитуда вспышки (максимальная интенсивность) ХЛ, наступающей после введения инициаторов (рис 1),

S , мв*с – светосумма реакции;

К, у.е.- коэффициент, равный отношению максимальной интенсивности ХЛ к светосумме;

tα, у.е.- тангенс угла падения кинетической кривой;

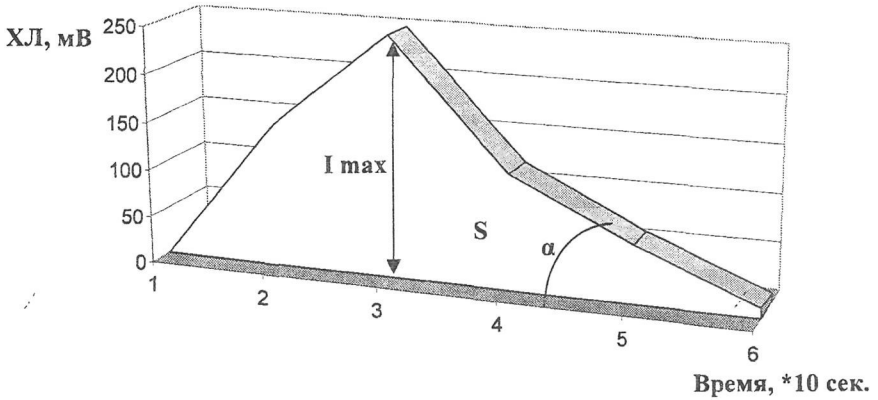

Рис. 1 Параметры кинетики кривой хемилюминесценции

У всех пациентов в диагностике острого панкреатита применяли инструментальные методы: ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопию, по показаниям – компьютерную томографию и диагностическую лапароскопию.

Решающим в верификации формы деструктивного панкреатита считали бактериологическое исследование. Материалом для бактериологического исследования служили кровь, перитонеальный экссудат, желчь, содержимое сальниковой сумки. Забор материала проводился с соблюдением техники асептики во время операции, при развитии синдрома системной воспалительной реакции – в динамике на 3-5, 7-14 сутки послеоперационного периода.

Для статистической обработки результатов исследования использовали методы описательной и вариационной статистики. В качестве основных характеристик описательной статистики использовались средняя

арифметическая (M) и стандартное (σ) отклонения Проверку соответствия анализируемых параметров нормальному распределению проводили с помощью критерия согласия (χ^2) Достоверность различий между группами при нормальном распределении количественных переменных рассчитывали, используя t критерий Стьюдента В случае распределения, отличающегося от нормального, использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок и критерий Манна-Уитни – для несвязанных выборок Для расчетов использован статистический пакет Microsoft Excel для операционной системы Windows XP, программа «Biostat»

Расчет операционных характеристик использованных методов диагностики и прогноза различных форм деструктивного панкреатита производили в соответствии с требованиями CONSORT(CONSORT Group , 1996) Рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), диагностическую эффективность (ДЭ), прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) по формулам

ДЧ = ИП/ (ИП+ЛО), ДС = ИО/ (ИО+ЛП), ДЭ = (ДЧ+ДС)/ 2,

ПЦПР = ИП/ (ИП+ЛП), ПЦОР = ИО/ (ИО+ЛО), где

ИП - истинно положительный результат, ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложно положительный результат, ЛО – ложно отрицательный результат (Реброва О Ю , 2002).

Результаты исследования и их обсуждение

С целью выбора контрольной группы, в которую вошли доноры мужчины и женщины, проживающие на территории Красноярского края, проведено изучение влияния возраста, пола, стажа и кратности сдачи ими крови на уровень хемилюминесцентных тестов I max, S, K, tg α сыворотки крови, и показателей перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ) I max и S

Выявлено, что светосумма сыворотки доноров, сдававших кровь 3 и более раз в год, существенно выше (1188,07±104,71 мВ*с), чем у тех, кто сдавал кровь 1-2 раза в год (878, 41±84,55 мВ*с), $p<0,05$ Это позволило сформировать контрольную группу с кратностью кровосдач не более 2 раз в год с разделением по возрасту

После исключения из контрольной группы изучения параметров хемилюминесценции сыворотки крови доноров с кратностью кровосдач 3 раза в год и более, определены следующие нормальные значения

- I max у женщин до 30 лет 240,56±28,15 мВ, у женщин старше 30 лет и у мужчин всех возрастных групп – 488,51±27,12 мВ,
- S у лиц обоего пола до 40 лет 805,16±61,12 мВ*с, старше 40 лет - 973,45±83,16 мВ*с,
- K (I max/ S) у женщин до 30 лет 0,29±0,04 у е , у женщин старше 30 лет и у мужчин всех возрастных групп 0,54±0,06 у е ,
- tg α у всех возрастных групп 934,78±64,13 у е

Стаж донорства достоверно не сказался на величине I max, однако кратность кровосдач в году существенно отразилась на максимальной интенсивности свечения эритроцитов Критерием выбора контрольной группы по максимальной интенсивности хемилюминесценции эритроцитов крови доноров явилась кратность кровосдач не более двух раз в год независимо от пола с разделением по возрасту 20-40 лет (N=21) – I max составила 104,51±12,54 мВ, и более 40 лет (N=16) - I max - 142±20,01 мВ Светосумма эритроцитов доноров имела лишь недостоверную тенденцию к увеличению по мере нарастания частоты сдачи крови в течение года ($p>0,05$)

Для сравнительной оценки параметров кинетики хемилюминесценции эритроцитов крови больных острым панкреатитом за контрольные показатели были приняты следующие значения

- I max у мужчин и женщин 20-40 лет 104,51±12,54 мВ, старше 40 лет - 142±20,01 мВ,

- S у мужчин 20-30-лет 251,17±31,49 мВ*с, у мужчин старше 30 лет и женщин всех возрастных групп 366,29±21,62.

Ретроспективно оценены особенности кинетики хемилюминесценции сыворотки крови и эритроцитов у 54 больных различными формами острого панкреатита на фоне традиционной терапии.

Хемилюминесцентное исследование сыворотки крови показало, что у всех больных отечным панкреатитом при поступлении фиксируется достоверное относительно нормы увеличение значения максимальной интенсивности свечения в 3,14 раза и значительно менее выраженный рост светосуммы – в 1,92 раза. Коэффициент К (I max/S), отражающий суммарную антиоксидантную активность сыворотки, при поступлении превышал контрольные показатели в 1,65 раза (P<0,05).

В динамике заболевания по мере накопления гидроперекисей отмечалось постепенное снижение антиоксидантного потенциала сыворотки крови, о чем свидетельствует уменьшение константы скорости спада свободнорадикального окисления tg α и коэффициента К (рис.2).

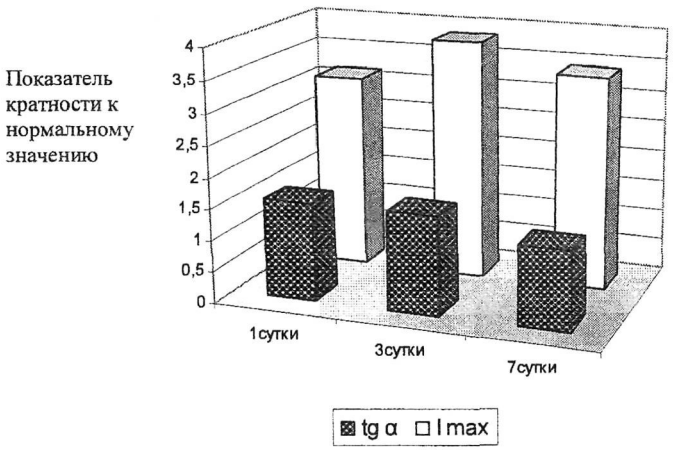

Рис.2 Динамика показателей ПОЛ (I max) и АОС (tg α) у больных отечным панкреатитом.

Несмотря на то, что начиная с третьих суток традиционной терапии показатели антиоксидантной активности (К и tg α) и у больных отечным панкреатитом достоверно не отличались от контрольных, суммарная окислительная активность сыворотки крови оставалась высокой

Максимальные значения интенсивности хемилюминесценции при поступлении регистрировались у больных стерильным панкреонекрозом Уровень I max в течение первой недели стационарного лечения превышал показатели возрастной нормы более чем в 7 раз, и достоверно снижался только к 21-м суткам на фоне традиционной терапии

У больных с диагностированным ИПН в течение первой недели стационарного лечения обращало на себя внимание крайне низкое значение интенсивности хемилюминесценции, независимо от пола и возраста больного не превышавшее 30 мВ При сравнении I max с тем же показателем у здоровых лиц отмечалось его снижение в 2,5 - 5 раз в течение первой недели в стационаре Коэффициент К в этой группе оставался более чем в 2 раза ниже по сравнению с показателями возрастной нормы в течение всего времени исследования

По современным представлениям, процесс свободнорадикального окисления носит физиологический характер и всегда сопровождает процессы жизнедеятельности здоровой клетки Поэтому регистрируемые нами у больных ИПН глубокие нарушения окислительного гомеостаза уже в ранние сроки заболевания сигнализируют о массивном объеме некроза, формировании суперантигена и присоединении бактериального инфицирования, требующих высокого расхода АФК

Критерием разрешения инфекционного процесса у больных панкреонекрозом явилось увеличение содержания гидроперекисей в сыворотке крови (в 3,8 раза по показателю I max) и повышение суммарной антиокислительной активности по данным хемилюминесцентного анализа

Хемилюминесцентный анализ проспективно использован нами в комплексной диагностике у 55 больных с различными формами

деструктивного панкреатита на фоне проведения комплексного лечения Значение амплитуды вспышки ХЛ менее 30 мВ, а коэффициента К менее 0,056 у е в течение первой недели стационарного лечения наблюдалось у 28 пациентов, при этом у 25 из них развился ИПН

Для оценки операционных характеристик все больные деструктивным панкреатитом, наблюдаемые как ретроспективно, так и проспективно (N=83), распределены по частоте истинно положительного (ИП), истинно отрицательного (ИО), ложно положительного (ЛП) и ложноотрицательного (ЛО) результатов исследования (табл 2)

На основании полученных результатов определены основные характеристики предлагаемого ХЛ критерия диагностики ИПН

- диагностическая чувствительность 92,5%,
- диагностическая специфичность 83,7%,
- диагностическая эффективность 88,1%
- прогностическая ценность положительного результата 84,1%
- прогностическая ценность отрицательного результата 92,3%

Таблица 2

Частота распределения критерия риска развития инфицированного панкреонекроза по степени тяжести

ХЛ критерий	**Показатели**			
	ИП	**ИО**	**ЛП**	**ЛО**
I max менее 30 мВ + К менее 0,056 у е	37	36	7	3

Параметры ПРЭ больных различными формами острого панкреатита отличались меньшими сдвигами относительно контрольных величин. В первые сутки заболевания амплитуда вспышки превышала нормальные значения в среднем на 55,6%, светосумма – на 24,1% На третьи сутки

заболевания вместе с увеличением интенсивности хемилюминесценции эритроцитов происходило уменьшение ПРЭ, что выражалось в росте светосуммы на 32,7% Это подтверждает данные литературы о том, что при отечном панкреатите по мере нарастания клинических симптомов происходит выраженная индукция процессов ПОЛ, повышается содержание в периферической крови высокотоксичных продуктов и, соответственно, снижается стабильность биологических мембран

В последующие 5-8 суток на фоне консервативной терапии показатели ПРЭ приближались к норме Это проявлялось в уменьшении максимальной интенсивности хемилюминесценции и светосуммы, которые к моменту выписки не отличались от контрольных показателей более чем на 10%

Достоверных отличий показателей перекисной резистентности эритроцитов у больных стерильным и инфицированным панкреонекрозом выявлено не было Панкреонекроз сопровождался стойкими изменениями в структуре мембраны клетки, что приводило к более выраженным изменениям показателей ПРЭ В отличие от больных с отечным панкреатитом, сразу при поступлении больного с деструктивным панкреатитом в стационар J max в 1,7 раза, а светосумма в 2,1 раза превышали показатели возрастной нормы Минимальная резистентность эритроцитов наблюдалась при деструктивных формах острого панкреатита сразу после выполнения оперативного вмешательства При этом наибольшее значение светосуммы совпадало с пиком интенсивности хемилюминесценции (рис 3)

В течение послеоперационного периода у больных с деструктивным панкреатитом при благоприятном течении заболевания происходило повышение резистентности эритроцитов, параметры пероксидации и антиоксидантной защиты приближались к нормальным на 20 сутки

У 9 больных, умерших от панкреонекроза, в раннем послеоперационном периоде регистрировался спад интенсивности хемилюминесценции эритроцитов на фоне двукратного увеличения светосуммы, что свидетельствовало о дестабилизации эритроцитарных

мембран. В дальнейшем у этих больных тенденции к увеличению перекисной резистентности эритроцитов не наблюдалось (рис.4).

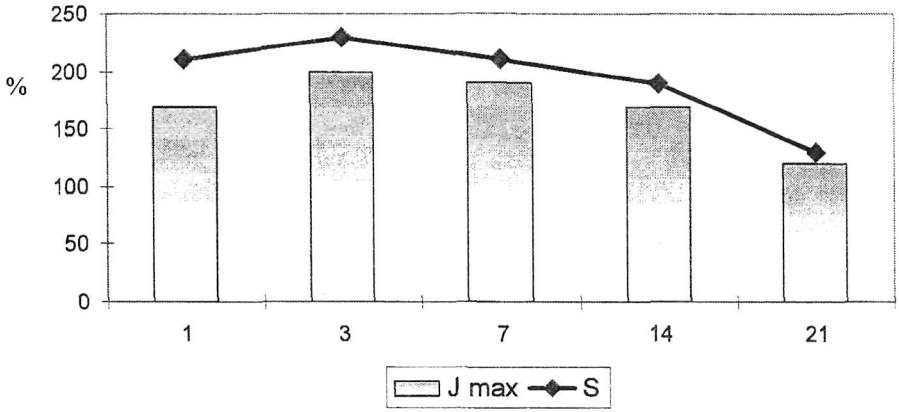

Рис.3 Динамика параметров ПРЭ у больных деструктивным панкреатитом на фоне благоприятного течения заболевания

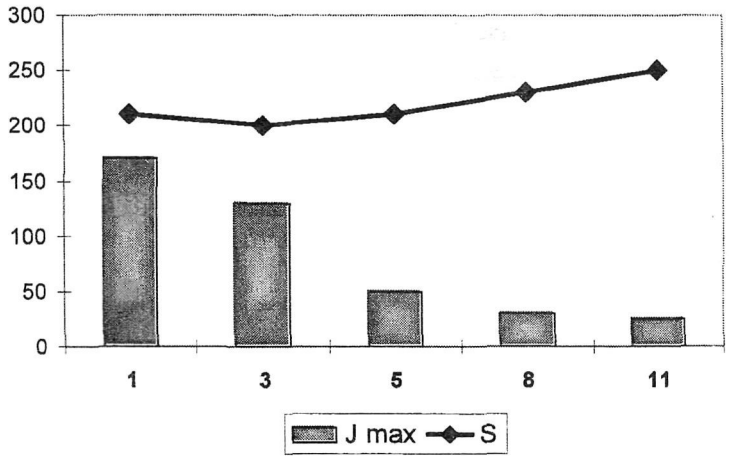

Рис.4 Динамика параметров ПРЭ у больных, умерших от панкреонекроза

В комплексном лечении пациентов второй и третьей групп применялся способ внутривенной озонотерапии. Озонированный физиологический раствор (ОФР) с концентрацией озона 2-8 мг/л готовили барботажем

изотонического раствора хлорида натрия озоно-кислородной газовой смесью при помощи установки УОТА-60-01-«МЕДОЗОН» У пациентов второй группы использовали стандартную схему озонотерапии внутривенное капельное введение ОФР с концентрацией 2-8 мг/л в количестве 200 мл через день в течение 7-10 суток

В лечении пациентов третьей группы применяли оригинальную методику рациональной озонотерапии с определением индивидуальной дозы озона При этом у каждого пациента перед первой инфузией ОФР из кубитальной вены забирали 20 мл крови для определения индивидуальной дозы озона Кровь разливали в четыре пробирки по 5 мл с цитратным буфером, после чего в них добавляли по 0,25 мл изотонического раствора хлорида натрия с концентрацией озона от 0 (контрольная проба) до 8 мг/л

После добавления ОФР кровь осторожно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем помещали в холодильник при температуре 5-10°С на 1 час Далее кровь центрифугировали при 2000 об/мин в течение 20 минут, отделяя плазму от эритроцитарной массы

В каждой пробе исследовали интенсивность СРО и АОА плазмы, также параметры перекисной резистентности эритроцитов методом индуцированной хемилюминесценции Результаты выражали в процентах по отношению к контролю с физиологическим раствором Безопасной и оптимальной в плане регуляции динамического равновесия ПОЛ и АОА считали дозу озона, при добавлении которой наблюдался минимальный уровень интенсивности свечения и максимальное значение коэффициента К ОФР, содержащий озон в выбранной индивидуальной дозе, вводили внутривенно капельно в объеме 200 мл через день в течение 7-10 суток

Учитывая, что влияние тестируемых концентраций озона на процессы перекисного гомеостаза оценивалось in vitro, в условиях замкнутой модельной системы, проведение озонотерапии у больных острым

панкреатитом контролировалось с помощью метода индуцированной хемилюминесценции Отсутствие положительной динамики параметров активированной хемилюминесценции после двух сеансов озонотерапии требовало повторной коррекции дозы озона

Метод внутривенной озонотерапии использован в комплексном лечении 24 больных отечным панкреатитом второй группы и 27 больных третьей группы Средняя сумма баллов по шкале В Б Красногорова в группах не имела достоверных отличий и составила 1,85±0,14

Достоверные различия между группами регистрировались лишь по значению ЛИИ, мочевины и МДА (P<0,05) Под воздействием внутривенной озонотерапии с эмпирическим выбором дозы озона происходила кратковременная активация СРО, о чем свидетельствовало статистически значимое по сравнению с нормой превышение концентрации МДА к третьим суткам лечения Индивидуальный выбор дозировки озона позволил минимизировать его прооксидантное действие, способствуя ранней нормализации содержания вторичного продукта ПОЛ (табл 3)

Таблица 3

ХЛ показатели перекисного гомеостаза сыворотки крови у больных отечным панкреатитом на фоне озонотерапии

Сроки заболевания, сутки	**Параметр ХЛ сыворотки (кратность к контролю)**					
	I max			**К= I max/ S**		
	вторая	**третья**	**P1**	**Вторая**	**Третья**	**P2**
1	3,16±0,3*	3,24±0,3*	>0,5	1,62±0,1*	1,57±0,1*	>0,5
3	3,56±0,3*	2,87±0,4*	<0,05	1,84±0,2*	1,75±0,2*	>0,5
7	2,95±0,3*	2,13±0,3*	<0,05	1,52±0,1*	1,94±0,2*	<0,05

Примечание * - достоверность различий по сравнению с контрольными показателями при P<0,05, p1- достоверность достоверность различий значений I max у больных второй и третьей групп, p2 - достоверность различий значений S у больных второй и третьей групп

Под нашим наблюдением находились 26 больных панкреонекрозом второй группы и 29 больных третьей группы Средняя сумма баллов по шкале В Б Краснорогова среди этой категории пациентов в группах не имела достоверных отличий и составила 5,33±0,3

Совершенствование комплексной диагностики, внедрение хемилюминесцентных критериев прогноза развития инфицированного панкреонекроза позволили оптимизировать хирургическую тактику в наблюдаемых группах и свести к минимуму количество ранних хирургических вмешательств В доинфекционный период операции выполнены у 28 пациентов Поздние операции выполнены по поводу развившегося ИПН у 25 пациентов

Начиная с седьмых суток у больных деструктивным панкреатитом наблюдалось снижение концентрации малонового диальдегида, причем в третьей группе значения этого показателя к седьмым суткам были достоверно ниже исходных и зарегистрированных в группах сравнения При этом с десятых суток, после завершения курса озонотерапии у больных деструктивным панкреатитом в первой и второй группах наблюдалось постепенное возрастание концентрации МДА, пик которой регистрировался на 14-е сутки У больных третьей группы в течение всего периода исследования, независимо от окончания сеансов озонотерапии, наблюдалось неуклонное снижение концентрации МДА

Аналогичная тенденция наблюдалась и в динамике изменения ЛИ На третьи сутки ЛИ составлял 0,32±0,05 у.е., что на 50,8% ниже исходного уровня и достоверно ниже значений в группе сравнения ($P<0,05$) В эти же сроки достоверно снижался уровень амилазы, среднемолекулярных пептидов, мочевины крови, уменьшался лейкоцитоз

По результатам хемилюминесцентного анализа плазмы применение индивидуальных доз озона способствовало ранней активизации антиоксидантной системы и нормализации процессов ПОЛ При этом в

отличие от пациентов первой группы вышеописанные изменения носили пролонгированный характер и сохранялись после завершения курса озонотерапии

Общая послеоперационная летальность составила во второй группе больных с деструктивным панкреатитом 26,9% Гнойные осложнения развились у 50% больных панкреонекрозом в сроки от 4 до 8 недель Частота санационных релапаротомий в группе составила 30,7%, при этом среднее количество операций у одного больного равнялось 2,1

Общая послеоперационная летальность в группе больных, получавших сеансы рациональной озонотерапии, составила 20,6% Гнойные осложнения в виде панкреатогенного абсцесса и аррозивного кровотечения развились у 37,9% больных в сроки от 3 до 6 недель Частота санационных релапаротомий в группе составила 13%, при этом среднее количество операций у одного больного равнялось 1,3

Выводы

1 У больных отечным панкреатитом при поступлении фиксируется достоверное относительно нормы увеличение значения максимальной интенсивности свечения в 3,14 раза Амплитуда вспышки хемилюминесценции сыворотки крови больных стерильным панкреонекрозом показатели возрастной нормы в 7,16 раз У больных инфицированным панкреонекрозом отмечается снижение интенсивности хемлюминесценции сыворотки крови в 2,5 - 5 раз в течение первой недели в стационаре

2 Критериями, указывающими на развитие инфицированного панкреонекроза, являются значения максимальной интенсивности хемилюминесценции сыворотки менее 30 мВ, коэффициента К менее 0,056 у е с чувствительностью и специфичностью 92,5% и 83,7% соответственно Критериями неблагоприятного прогноза заболевания является спад интенсивности хемилюминесценции эритроцитов на фоне двукратного

увеличения светосуммы и отсутствие тенденции к увеличению перекисной резистентности эритроцитов в динамике заболевания

3 Метод индуцированной люминолзависимой хемилюминесценции позволяет осуществлять индивидуальный подбор дозы вводимого озона и ее динамическую коррекцию

4 Применение рациональной внутривенной озонотерапии с индивидуальным подбором дозы озона у больных с острым панкреатитом способствует ранней активизации антиоксидантной системы и нормализации процессов свободнорадикального окисления

Практические рекомендации

1 В комплексной диагностике различных форм острого панкреатита в дополнение к существующим методам целесообразно использовать хемилюминесцентный анализ сыворотки крови и эритроцитов

2 Определяемые у больного острым панкреатитом на первой неделе заболевания значения максимальной интенсивности хемилюминесценции сыворотки менее 30 мВ, коэффициента К менее 0,056 требует проведения мероприятий профилактики развития инфицированного панкреонекроза Регистрируемый спад интенсивности хемилюминесценции эритроцитов на фоне двукратного увеличения светосуммы и отсутствие тенденции к увеличению перекисной резистентности эритроцитов в динамике заболевания является показанием к коррекции тактики лечения

3 При проведении озонотерапии у больных острым панкреатитом необходимо определить индивидуальную дозу озона путем инкубации крови больного с равными объемами ОФР с концентрациями 2-8 мг/л и последующим анализом и учетом параметров хемилюминесценции Безопасной и оптимальной в плане регуляции динамического равновесия СРО и АОА является доза озона, при добавлении которой наблюдается минимальный уровень интенсивности свечения и максимальное значение коэффициента К Отсутствие положительной динамики параметров

активированной хемилюминесценции после двух сеансов озонотерапии требует повторной коррекции дозы озона

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1 Экспериментальное обоснование режима диализа с применением устройства из полупроницаемой мембраны при панкреонекрозе/ Сборник научных трудов, посвященный 60-летию КрасГМА и 70-летию со дня рождения академика Б С Гракова/ Красноярск - 2002 -С 125 (соавт Якимов С В , Заворуев В В , Анишина О В)

2 Повышение эффективности лечения экспериментального гнойно- воспалительного процесса с помощью непрерывного трансмембранного диализа/ Молодежь и наука – третье тысячелетие сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции – Красноярск, 2002 - С 341 (соавт Винник Ю С , Перьянова О В , Якимов С В , Анишина О В)

3 Озонотерапия в коррекции иммунодефицитных состояний при остром панкреатите/ Новые технологии медицины коррекция гомеостаза Материалы X международного симпозиума «Концепция гомеостаза теоретические, экспериментальные и прикладные аспекты» Сб науч тр – Новосибирск Наука, 2002 - С 33 (соавт Винник Ю С , Булыгин Г В , Якимов С В)

4 Возможности применения озонотерапии в лечении панкреатогенного перитонита / Материалы Всероссийской конференции хирургов -Тюмень, 2003 -С 64 (соавт Винник Ю С , Якимов С В , Анишина О В)

5 Экспериментальная апробация метода проточного трансмембранного диализа брюшной полости при остром первично – гнойном панкреатите/ Актуальные вопросы медицины и новые технологии – 2003 Сборник научных статей молодых ученых и специалистов Российской Федерации, посвященный конференции им академика Б С Гракова -С 307 (соавт Якимов С В , Карапетян Г Э , Анишина О В)

6 Клиническое применение хемилюминесцентного анализа/ Сибирский медицинский журнал -2004, №3 -С 11 (соавт Винник Ю С , Савченко А А, Якимов С В , Теплякова О В)

7 Атлас дренирования в хирургии/ Красноярск Енисей–Знак, 2004 -76 с (соавт Гульман М И , Винник Ю С , Якимов С В , Миллер С В)

8 Клинические аспекты применения хемилюминесцентного анализа / Сибирское медицинское обозрение №3, Красноярск,-2006 -С 42-44 (соавт Винник Ю С , Савченко А А, Теплякова О В)

9 Сочетанное применение озонированного физиологического раствора и антибиотиков в лечении и профилактике гнойных осложнений острого панкреатита / Сибирский медицинский экспресс, 2006, №2 (9) (соавт Гульман М И , Винник Ю с , Якимов С В , Теплякова О В)

10 Иммунологический статус биологических мембран клеток больных острым панкреатитом на фоне озонотерапии/ Актуальные проблемы неотложной хирургии материалы пленума проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии»межведомственного науч совета по хирургии РАМН и Российской науч-практ Конференции -Москва-Ставрополь - 2006 -С 21 (соавт Винник Ю С , Перьянова О В , Булыгин Г В , Карапетян Г Э)

11 Applıans of ozone ın decontamınatıon of ıntestınes at patıents wıth pancreonecrosıs/ Abstracts of 9 ınternatıonal congress of surgery and gastroenterology - Baku, 2006 (Y S Vınnıc, O V Peryanova, S V Yakımov, O V Anishına)

12 Regıonal ozone therapy ın treatment and prophylactıc of lıver faılure at acute pancreatıtıs Abstracts of 9 ınternatıonal congress of surgery and gastroenterology - Baku, 2006 (Y S Vınnıc, S V Yakımov, V B Yakımova, O V Anishına)

13 Применение озона в деконтаминации кишечника у больных панкреонекрозом/ Современные хирургические технологии Сб науч трудов, посв 65-летию каф общей хирургии КрасГМА и 75-летию со дня рождения профессора М А Гульмана - Красноярск Изд-во ООО «Версо», 2006 – с 376 (соавт Винник Ю С , Теплякова О В , Якимов С В , Карапетян Г Э)

14 Возможности применения метода индуцированной хемилюминесценции в диагностике и контроле эффективности окислительной терапии при остром панкреатите/ Современные хирургические технологии Сб науч трудов, посв 65-летию каф общей хирургии КрасГМА и 75-летию со дня рождения профессора М А Гульмана - Красноярск Изд-во ООО «Версо», 2006 – с 428 (соавт Винник Ю С , Теплякова О В , Якимов С В , Герасимов Д С)

15 Регионарная озонотерапия в лечении и профилактике печеночной недостаточности при остром панкреатите/ Сб науч трудов, посв 65-летию каф общей хирургии КрасГМА и 75-летию со дня рождения профессора М А Гульмана - Красноярск Изд-во ООО «Версо», 2006 – с 393 (соавт Винник Ю С , Теплякова О В , Якимов С В , Якимова В Б)

16 Определение перекисной резистентности эритроцитов методом люминолзависимой хемилюминесценции больных острым панкреатитом/ Сб науч трудов, посв 65-летию каф общей хирургии КрасГМА и 75-летию со дня рождения профессора М А Гульмана - Красноярск Изд-во ООО «Версо», 2006 – с 273 (соавт Винник Ю С , Теплякова О В , Герасимов Д С , Савельева Е А)

17 Особенности люминолзависимой хемилюминесценции сыворотки крови больных острым панкреатитом/ Матер XIII съезда Республики Беларусь «Проблемы хирургии в современных условиях» - Минск, 2006 - С 116 (соавт Винник Ю С , Савченко А А, Якимов С В , Теплякова О В)

18 Значение метода индуцированной хемилюминесценции в диагностике инфицированного панкреонекроза / Сибирское медицинское обозрение -2007 -№1 -С 17 (соавт Винник Ю С , Савченко А А, Якимов С В , Теплякова О В)

19 Применение озонотерапии в деконтаминации желудочно-кишечного тракта у больных с деструктивным панкреатитом/ Красноярский краевой журнал краевой клинической больницы - 2007 - №28 -С 27 (Винник Ю С , Перьянова О В , Миллер С В , Якимов С В)

20 Возможности применения метода индуцированной хемилюминесценции в диагностике и контроле эффективности окислительной терапии при остром панкреатите / Актуальные вопросы медицины и новые технологии – 2007 сборник научных статей РФ, посв конференции им акад Б С Гракова - Красноярск, 2007 -С 119

21 Состояние перекисной резистентности эритроцитов у больных острым панкреатитом / Материалы научно-практической конференции, посв 65-летию Краевой клинической больницы -Красноярск -2007 -С 156

22 Клинические аспекты хемилюминесцентного анализа в диагностике и оценке эффективности озонотерапии при остром панкреатите/ Материалы научно-практической конференции, посв 65-летию Краевой клинической больницы -Красноярск -2007 -С 12 (соавт Винник Ю С , Теплякова О В , Якимов С В)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1 Применение хемилюминесцентного анализа для оценки состояния перекисного гомеостаза у больных различными формами острого панкреатита -Красноярск изд-во КрасГМА, 2007 -24 с

ЗАЯВКИ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1 Способ прогнозирования инфицированного панкреонекроза Заявка на изобретение №2006137620/14 (040946) с приоритетом от 24 10 06 (соавт Винник Ю С , Савченко А А , Теплякова О В)

2 Способ подбора индивидуальной дозы озона при лечении больных острым панкреатитом Заявка на изобретение 2007108844/14 (009632) с приоритетом от 09 03 07 (соавт Винник Ю С , Савченко А А , Теплякова О В

Заказ № 02/10 Тираж 50 экз

Отпечатано ООО "Новые компьютерные технологии",
г Красноярск, ул К Маркса, 62-120, тел 26-31-31