

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.366- 002.16- 072- 089.8

**ЯКУБОВСКИЙ**

**Сергей Владимирович**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО  
ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТА  
(экспериментально-клиническое исследование)**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.27 – хирургия

Минск 2008

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** **Леонович Сергей Иванович,**  
доктор медицинских наук, профессор, профессор  
1-й кафедры хирургических болезней УО  
«Белорусский государственный медицинский  
университет».

**Официальные оппоненты:** **Гарелик Петр Васильевич,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки Республики  
Беларусь, ректор УО «Гродненский  
государственный медицинский университет»,  
профессор кафедры общей хирургии УО  
«Гродненский государственный медицинский  
университет»

**Прохоров Александр Викторович,**  
доктор медицинских наук, доцент, лауреат  
Государственной премии Республики Беларусь,  
профессор 2-й кафедры хирургических болезней  
УО «Белорусский государственный медицинский  
университет»

**Оппонирующая организация:** ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования».

Защита состоится 24 июня 2008 года в 15.00 часов на заседании совета по  
защите диссертаций Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный  
медицинский университет» по адресу: 220016, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83;  
тел. 272 55 98

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский  
государственный медицинский университет»

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук

А.С. Ластовка

## **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время острый холецистит (ОХ) является одним из наиболее распространенных хирургических заболеваний органов брюшной полости (Леонович С.И. и др., 1997; Завада Н.В., 1998; Keus F. et al., 2006). Значительный рост количества больных ОХ, отмечаемый в последние десятилетия, сопровождается увеличением доли пациентов пожилого и старческого возраста (Батвинков Н.И. и др., 1993; Савельев В.С. и др., 2006). Общая послеоперационная летальность при остром калькулезном холецистите колеблется в пределах 0,17 – 10% (Борисов А.В., 2000; Жидков С.А., 2005; Kimura Y. et al., 2007). Широкая распространенность ОХ, а также сохраняющиеся, несмотря на совершенствование хирургической тактики, уровни летальности и послеоперационных осложнений, обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость этой патологии (Гришин И.Н., 1989; Шорох Г.П. и др., 1997; Гарелик П.В., 1998; Фомин А.В., 2007; Stefanidis D. et al., 2006). В настоящее время ОХ является проблемой, ряд аспектов которой нуждаются в изучении. Так, существует необходимость поиска наиболее эффективных и простых, доступных любому лечебному учреждению, способов раннего выявления деструктивных форм ОХ, прежде всего у больных с высоким операционным риском (Прудков М.И. и др., 2005; Fagan S.P. et al., 2003; Stefanidis D. et al., 2006; Al-Azawi D. et al., 2007). Практически важным является поиск способов установления прогрессирующего характера течения заболевания (Завада Н.В., 1997, 2006). Целесообразна экспериментальная и клиническая оценка эффективности использования новых антиоксидантных препаратов в составе комплексной терапии нарушений гомеостаза у хирургических больных (Макшанов И.Я. и др., 2002). Решение этих вопросов необходимо для улучшения диагностики и результатов лечения острого деструктивного холецистита (ОДХ), что и определяет актуальность проведенного исследования.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь диссертации с научными программами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Белорусского государственного медицинского университета в рамках задания 1-й кафедры хирургических болезней «Разработка новых методов диагностики и лечения заболеваний органов грудной и брюшной полости», № государственной регистрации 20031739, сроки выполнения 2003-2008 гг.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных острым деструктивным холециститом путем совершенствования диагностики заболевания и оптимизации программы комплексной терапии.

Задачи исследования:

1. Установить прогностические факторы выявления острого деструктивного холецистита на основе анализа показателей, доступных лечебному учреждению любого уровня.
2. Изучить возможность использования показателей окислительной модификации белков сыворотки крови и белков острой фазы воспаления для диагностики деструктивных форм острого холецистита и выявления прогрессирующего характера его течения.
3. Провести оценку влияния антиоксидантных сукцинат-содержащих препаратов (мексидол, реамберин) на динамику показателей эндогенной интоксикации, свободнорадикального окисления, морфологические изменения печени и поджелудочной железы у животных с острым экспериментальным холециститом.
4. Оценить влияние антиоксидантного сукцинат-содержащего препарата (реамберин) на эффективность комплексной терапии острого деструктивного холецистита.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Прогностическими факторами выявления деструктивных форм острого холецистита являются: возраст пациента  $>58$  лет, повышение содержания лейкоцитов  $>9,04 \times 10^9/\text{л}$  и уровня глюкозы крови  $>6,47$  ммоль/л (без предшествующего анамнеза сахарного диабета), наличие пальпируемого желчного пузыря, увеличение продольного ( $>98,0$  мм) и поперечного ( $>36,0$  мм) его размеров, утолщение стенки ( $>3,7$  мм), слоистый ее характер, наличие фиксированного в шейке желчного пузыря камня, перивезикального скопления жидкости, гиперэхогенного содержимого желчного пузыря.
2. Определение содержания продуктов окислительной модификации белков сыворотки крови при поступлении больных позволяет установить наличие деструктивной формы острого холецистита. Определение содержания белков острой фазы воспаления – ферритина и трансферрина в процессе лечения позволяет установить прогрессирующий характер течения заболевания и эффективность проводимого лечения.
3. Использование антиоксидантных сукцинат-содержащих препаратов мексидола и реамберина у животных с острым экспериментальным холециститом препятствует нарастанию явлений эндогенной интоксикации, увеличению содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и белков, снижает выраженность гистологических и ультраструктурных изменений в ткани печени и поджелудочной железы.

4. У больных острым деструктивным холециститом наблюдаются явления эндогенной интоксикации, в наибольшей степени выраженные у лиц старших возрастных групп, увеличение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, снижение активности ферментативных и уровня неферментативных составляющих антиоксидантной системы. Включение реамберина в комплексную терапию больных острым деструктивным холециститом позволяет ускорить нормализацию показателей эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления в послеоперационном периоде.

#### **Личный вклад соискателя**

Работа выполнена на 1-й кафедре хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета, на базе хирургических отделений 10-й городской клинической больницы г. Минска. Планирование и осуществление всех этапов исследования, сбор сведений о пациентах, обработка материала, анализ и интерпретация, формулирование выводов проведены автором лично. Автор принимал участие в лечении большинства пациентов, данные о которых внесены в проспективную часть работы.

Экспериментальные исследования проводились автором на базе ЦНИЛ БГМУ и ЦНИЛ БелМАПО совместно с сотрудниками этих учреждений. Определение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) выполнено на базе ЦНИЛ БГМУ, определение интенсивности окислительной модификации белков (ОМБ) и показателей антиоксидантной системы (АОС) - в ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены» совместно с к.б.н. Ткачевым С.В. и в МГЭУ им. А.Д. Сахарова совместно со Станевичем В.В., содержание белков острой фазы (БОФ) - совместно с к.б.н. Конопелько Н.Ф. в Институте биоорганической химии НАН Беларуси и в Республиканской больнице КИН совместно с Кривоносом Д.П., электронно-микроскопические исследования - в Институте физиологии НАН Беларуси совместно с к.б.н. Лапша В.И. Изготовление и окраска микропрепаратов проведена на базе кафедры нормальной анатомии БГМУ, гистологические исследования выполнены при участии к.м.н., доцента кафедры морфологии человека БГМУ Анищенко С.Л., морфометрические – совместно со старшим преподавателем кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии БГМУ Мельниковым И.А. Гематологические и биохимические исследования проводились в лабораториях 10-й ГКБ г. Минска.

#### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследований были доложены на научной сессии БГМУ (24 января 2006г., г. Минск), XIII съезде хирургов Республики Беларусь (28-29 сентября 2006г., г. Гомель), 1-м международном конгрессе студентов и молодых ученых MedEspera 2006 (18-20 мая 2006г., г. Кишинев, Республика

Молдова), II международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2007» (5-7 декабря 2007г., г. Санкт – Петербург, Российская Федерация), на заседании общества хирургов г. Минска и Минской области (март 2008 г.).

### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 17 научных работ, из них, соответствующих п. 18 «Положение о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» - 9 (общий объем 3,29 авторских листа), статей в рецензируемых сборниках трудов – 2, в сборниках материалов конференций – 6. Получены 3 приоритетные справки на изобретения, 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

### **Структура и объем диссертации**

Работа носит экспериментально-клинический характер. Диссертационная работа написана на русском языке, изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав собственных исследований, заключения и списка использованных источников. Библиография включает 299 источников отечественной и зарубежной литературы. Диссертация содержит 23 таблицы и иллюстрирована 50 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В клинической части исследования ретроспективно были проанализированы результаты обследования и лечения 280 больных, оперированных по поводу ОХ без сопутствующих изменений желчных протоков. Средний возраст больных составил  $58,16 \pm 0,88$  лет. Мужчин было 20,7%, женщин – 79,3%. Все пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с классификацией ВОЗ. В первую были включены пациенты в возрасте до 60 лет, во вторую - пациенты пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Каждая из групп была разделена на две подгруппы: а) с острым холециститом без признаков деструкции; б) с острым деструктивным холециститом по результатам морфологического исследования препаратов удаленных желчных пузырей. В проспективной части работы у 80 больных ОХ была изучена информативность предлагаемых прогностических факторов. У 61 пациента с ОХ были изучены показатели эндогенной интоксикации, интенсивности ОМБ и ПОЛ, состояния АОС. Из обследованных пациентов женщин было 49, мужчин – 12. Среди этих больных были выделены 3 группы: 1-я - больные с клинически регрессирующим течением (n=15), которым

оперативное вмешательство не производилось; 2-я - больные с катаральным ОХ (n=11) и 3-я – с деструктивным ОХ (n=35), подтвержденными морфологически.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в гемолизатах крови проводили по методу Asakawa T., Matsushita S. (1980). Активность супероксиддисмутазы (СОД) в гемолизатах крови определяли методом Nishikimi M.N. et al. (1972), активность каталазы – методом Мамонтовой Н.С. и др. (1994). Содержание олигопептидов (ОП) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически методом Гаврилова В.Б. и др. (2004), содержание восстановленного глутатиона (G-SH) в гемолизатах – по реакции с аллоксаном (Прохорова М.И., 1982), глутатионредуктазы (ГР) в гемолизатах - методом Calberg I. et al. (1975), содержание свободных SH-групп - методом Sedlak J. et al. (1968). ОМБ оценивали по накоплению битирозина и снижению флуоресценции триптофана. Флуоресценцию битирозина измеряли при  $\lambda_{\text{возб}}=325$  нм и  $\lambda_{\text{исп}}=416$  нм, триптофана - при  $\lambda_{\text{возб}}=297$  нм и  $\lambda_{\text{исп}}=336$  нм (Дубинина Е.Е., 2002, Davies K.J., 1987). Содержание гликозилированных белков в сыворотке крови определяли флуориметрически при  $\lambda_{\text{возб.}} = 370$  нм и  $\lambda_{\text{исп.}} = 445$  нм (Munch G. et al., 1997). Анализ структурных изменений белков сыворотки крови проводили с использованием белкового зонда – 1-анилино-8-нафталинсульфоната (АНС) (Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е., 1980). Интенсивность флуоресценции выражали в условных единицах. Измерения выполнены на спектрофлуориметре CM 2203 (ЗАО «Солар», Беларусь) и RF-5301PC («Shimadzu», Япония). Содержание ферритина определяли методом иммуноферментного анализа наборами реагентов «ИФА-Ферритин» (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), трансферрина – методом Гарчика (Камышников В.С., 2003).

Экспериментальные исследования были выполнены на 106 морских свинках обоего пола массой 450-550 г, одного возраста. ОХ моделировали по способу Shaked G., Ovnat A. (1988), путем перевязки пузырного протока вместе с сопровождающей его пузырной артерией. Мексидол вводили внутримышечно в дозе 25мг/кг веса, реамберин - внутрибрюшинно, в дозе 10 мл/кг, в послеоперационном периоде. Из эксперимента животных выводили через 24 и 48 часов от начала моделирования ОХ; производили забор тканей желчного пузыря, печени и поджелудочной железы, крови; изучали биохимические и гематологические показатели. Для гистологических исследований материал фиксировали в 10% растворе формалина, окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрию на гистологических срезах проводили методом точечного счета с определением зон некроза и относительной площади ядер. Для электронно-микроскопических исследований материал обрабатывали методом Боголепова Н. Н. (1976), использовали электронный микроскоп Jem 100 CX (Япония). Полученные данные обрабатывали с применением пакетов

программ MS Excel и «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Совершенствование диагностического процесса у больных острым холециститом.* ОДХ был выявлен у 54,1% больных, оперированных по поводу острого холецистита, в том числе у 48,1 % лиц моложе 60 лет и 60,6% пациентов старше 60 лет ( $p < 0,05$ ). У больных ОДХ старше 60 лет показатели эндогенной интоксикации при поступлении в стационар были достоверно выше таковых у пациентов с ОДХ моложе 60 лет. Наибольшая частота выявления ОДХ отмечалась у пациентов, оперированных в первые 24 часа от поступления. При выполнении операции позднее 72 часов ОДХ выявлялся у 34,8 и 35,7% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Перивезикальные осложнения были выявлены у 31,5% больных ОХ, в том числе у 24,5% больных моложе 60 лет и у 39,4% больных пожилого и старческого возраста ( $p < 0,05$ ). Перивезикальные осложнения отмечались у 44,6% пациентов, оперированных позднее 72 часов от момента поступления, при этом в первой группе - у 28,2%, во второй группе – у 62,8% больных. Таким образом, высокая частота выявления ОДХ и перивезикальных осложнений, прежде всего, у пациентов, оперированных позднее 72 часов от момента поступления, свидетельствует о необходимости оптимизации диагностического процесса при ОХ.

Однофакторный дисперсионный анализ данных анамнеза, результатов клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования, результатов патоморфологических исследований препаратов удаленных желчных пузырей позволил установить прогностические факторы выявления ОДХ. Для установленных факторов были рассчитаны пороговые уровни, чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическая значимость положительного (+PV) и отрицательного (-PV) результатов, точность (Флетчер Р. и др., 1998). Прогностическими факторами выявления ОДХ явились:

- возраст старше 57,96 лет (Se – 58,28%; Sp – 55,91%; +PV – 55,35%; -PV – 47,0%; точность – 57,19%);
- наличие пальпируемого желчного пузыря (Se – 44,37%; Sp – 84,5%; +PV – 38,07%; -PV – 43,52%; точность – 62,86%);
- содержание лейкоцитов более  $9,04 \times 10^9/\text{л}$  (Se – 58,0%; Sp – 67,5%; +PV – 51,18%; -PV – 43,15%; точность – 62,27%);
- уровень гликемии более 6,47 ммоль/л (Se – 59,26%; Sp – 73,9%; +PV – 48,5%; -PV – 39,3%; точность – 65,5%);
- увеличение продольного размера желчного пузыря более 97,91 мм (Se – 79,6%; Sp – 58%; +PV – 61,9%; -PV – 29,4%, точность – 69,74%);
- увеличение поперечного размера желчного пузыря более 35,87 мм (Se –

78,91%; Sp – 57,6%; +PV – 61,7%; -PV – 30,1%, точность – 69,12%);

- утолщение стенки желчного пузыря более 3,65 мм (Se – 73,8%; Sp – 65,5%; +PV – 59,12%; -PV – 33,93%, точность – 70,16%);
- наличие фиксированного в шейке пузыря камня (Se – 33,77%; Sp – 89,92%; +PV – 30,72%; -PV – 46,3%, точность – 59,64%);
- наличие перипузырного скопления жидкости (Se – 19,21%; Sp – 93,8%; +PV – 19,33%; -PV – 50,21%, точность – 53,57%);
- наличие слоистости стенки желчного пузыря (Se – 23,18%; Sp – 89,15%; +PV – 23,33%; -PV – 50,22%, точность – 53,57%);
- наличие гиперэхогенного содержимого в просвете пузыря (Se – 29,14%; Sp – 85,27%; +PV – 28,57%; -PV – 49,31%; точность – 55,0%).

Прогностические факторы были конкретизированы для больных разных возрастных групп. У пациентов старших возрастных групп прогностическими факторами выявления ОДХ явились:

- наличие пальпируемого желчного пузыря (Se – 48,8%; Sp – 78,8%; +PV – 48,75%; -PV – 50,0%; точность – 60,61%);
- содержание лейкоцитов более  $9,48 \times 10^9/\text{л}$  (Se – 55,0%; Sp – 71,15%; +PV – 54,32%; -PV – 49,32%; точность – 61,36%);
- уровень гликемии более 7,3 ммоль/л (Se – 47,17%; Sp – 71,43%; +PV – 50,0%; -PV – 52,83%; точность – 56,82%);
- увеличение продольного размера желчного пузыря более 100,16 мм (Se – 74,0%; Sp – 65,4%; +PV – 62,64%; -PV – 37,04%, точность – 70,54%);
- увеличение поперечного размера желчного пузыря более 36,89 мм (Se – 84,42%; Sp – 55,77%; +PV – 69,15%; -PV – 29,27%, точность – 72,87%);
- утолщение стенки желчного пузыря более 3,91 мм (Se – 76,0%; Sp – 63,0%; +PV – 66,28%; -PV – 38,3%, точность – 71,07%);
- наличие фиксированного в шейке пузыря камня (Se – 30,0%; Sp – 76,5%; +PV – 34,78%; -PV – 55,45%, точность – 52,27%);
- наличие гиперэхогенного содержимого в просвете пузыря (Se – 35,0%; Sp – 92,3%; +PV – 36,84%; -PV – 52,0%; точность – 57,58%).

Как видно из приведенных данных, у лиц старших возрастных групп все прогностические факторы имеют большую чувствительность, но меньшую специфичность, в то время как точность тестов не зависит от возраста. Точность выявления ОДХ повышается при одновременном использовании нескольких тестов. В проспективном исследовании, основанном на анализе 80 историй болезни пациентов с ОХ, находившихся на лечении в хирургическом стационаре в 2007-08 гг., было установлено, что у больных ОДХ при поступлении в 94,6% случаев выявлялись 4 и более признаков. Применение предложенных прогностических факторов в диагностическом комплексе способствовало сокращению сроков пребывания больных ОХ в стационаре с

11,4±0,62 до 9,5±0,41 койко-дней. Сокращение продолжительности лечения на 1,9 койко-дня позволило получить экономический эффект в 147 502,7 рублей на одного больного (из расчета 77 633 рубля за 1 койко-день) по стоимости на декабрь 2007 г.

Изучение содержания продуктов ОМБ в сыворотке крови с последующим однофакторным дисперсионным анализом полученных результатов позволило установить, что уровни битирозина и продуктов неферментативного гликозилирования белков (ПНГБ) при поступлении являются диагностически значимыми факторами выявления ОДХ и могут быть использованы в качестве ранних маркеров деструктивных изменений желчного пузыря (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика изменений интенсивности окислительной модификации белков у больных острым холециститом (M±m)

Показатель	Клинические группы	При поступлении	Перед операцией (или на 2-3 сутки от поступления)	2-3 сутки после операции (или на 4-5 сутки от поступления)	7-8 сутки после операции
Битирозин, усл. ед.	Контроль	0,79 ± 0,020			
	1 группа	1,09±0,09*	1,44±0,28*	1,38±0,29*	
	2 группа	0,78±0,10	0,97±0,16	0,86±0,08	0,71±0,11
	3 группа	1,92±0,29*#	1,04±0,12*	0,85±0,13	1,12±0,31
ПНГБ, усл. ед.	Контроль	0,35 ± 0,057			
	1 группа	0,68±0,05*	0,94±0,25*	1,18±0,42*	
	2 группа	0,56±0,12	0,5±0,05	0,56±0,06*	0,46±0,09
	3 группа	1,98±0,38*	0,63±0,05*	0,46±0,03	0,66±0,14
Интенсивность флуоресценции АНС (I <sub>490</sub> ), усл. ед.	Контроль	25,5 ± 0,85			
	1 группа	23,25±0,7*			
	2 группа	20,47±1,15*	20,61±3,68	23,37±1,05	26,62±2,85
	3 группа	19,34±0,62*	23,24±0,96	23,57±1,15	19,81±0,65

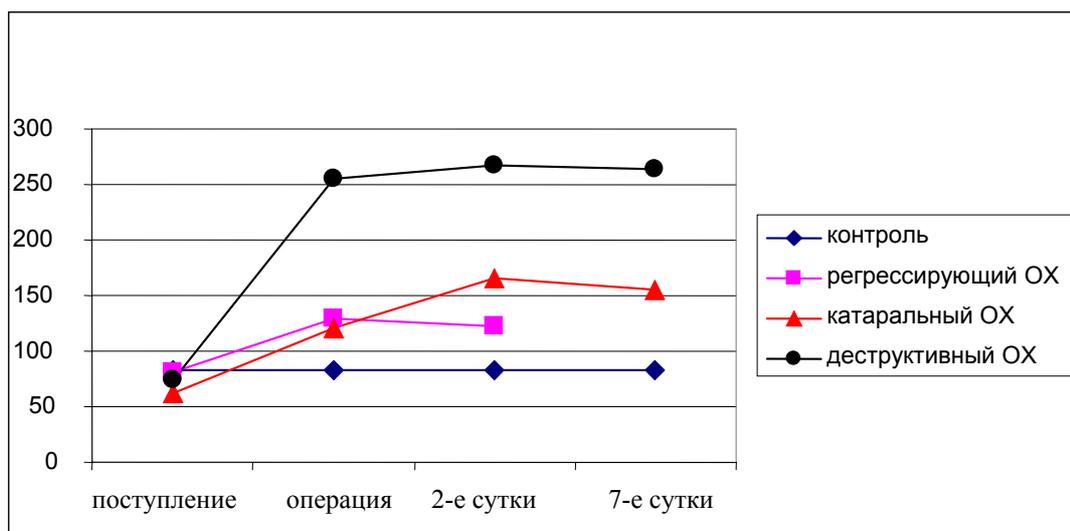
Примечание 1. \* p<0,05 – различия достоверны по сравнению с контролем

Примечание 2. # p<0,05 – различия достоверны по сравнению с группой 2

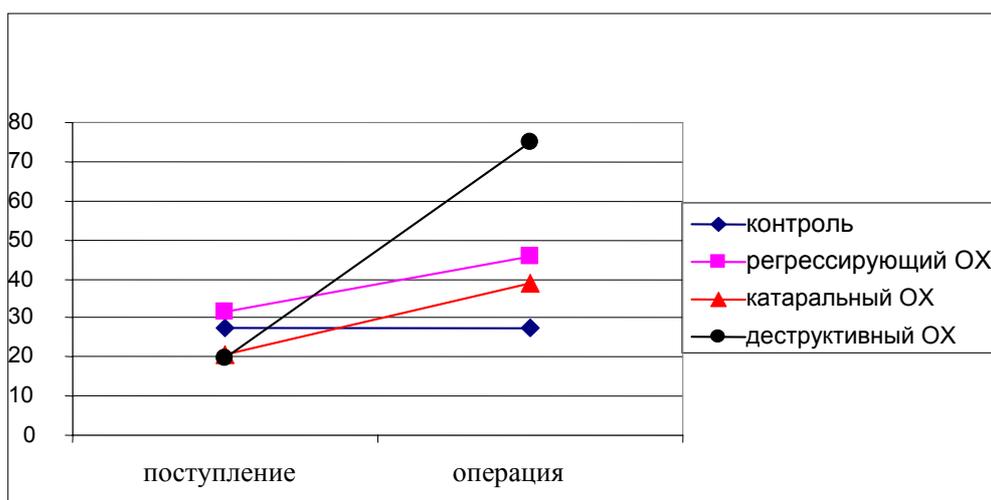
Точность выявления ОДХ составила 83,3% и 72,2% соответственно. Данные об усилении ОМБ были подтверждены результатами измерения интенсивности свечения зонда АНС у больных ОХ во всех исследованных группах, что указывает на наличие конформационных изменений белков сыворотки крови у больных ОХ (таблица 1).

Для обоснования возможности использования БОФ в диагностическом

мониторинге течения ОХ было изучено содержание сывороточного ферритина (СФ) и трансферрина (ТФ) у больных ОХ (рисунок 1, 2).



**Рисунок 1 – Динамика уровня ферритина у больных острым холециститом**



**Рисунок 2 – Динамика отношения ферритина к трансферрину у больных острым холециститом**

Было установлено, что у больных ОДХ уровень СФ в течение 48-72 часов увеличивался в 3-3,5 раза, в то время как у пациентов с катаральным и регрессирующим ОХ – только в 1,5-2 раза. Изучение соотношения СФ, как положительного белка острой фазы к ТФ (негативному БОФ), позволило установить достоверное нарастание коэффициента СФ/ТФ у больных ОДХ (в отличие от пациентов других групп) в течение 48-72 часов. Таким образом, СФ является информативным белком острой фазы воспаления у больных ОХ. Увеличение содержания СФ, как и отношения СФ/ТФ в 3-3,5 и 3,5-4 раза соответственно в течение 48-72 часов пребывания в стационаре может быть

использовано в качестве маркера прогрессирования деструктивных изменений желчного пузыря и показателя эффективности консервативной терапии ОХ.

*Оценка результатов экспериментального исследования.* Использованная в работе модель острого экспериментального холецистита (ОЭХ) приводила к появлению признаков деструктивного воспаления желчного пузыря через 24 часа от начала эксперимента. Развитие ОЭХ сопровождалось возникновением эндогенной интоксикации (ЭИ), увеличением в крови животных содержания продуктов ПОЛ и ОМБ. Использование мексидола и реамберина препятствовало нарастанию ЭИ и интенсивности свободнорадикальных процессов, активизировало СОД и каталазу (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние мексидола и реамберина на показатели эндогенной интоксикации и окислительного гомеостаза у животных с острым экспериментальным холециститом ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы сравнения					
	Контроль n=12	ОЭХ 24ч n=12	ОЭХ 48ч n=12	Мексидол 24ч n=12	Мексидол 48ч n=12	Реамберин 48ч n=12
ОП, усл. ед.	5,2±0,2	6,0±0,4	6,9±0,4*	6,0±0,2	6,3±0,2	6,2±0,4
МДА, мкмоль/мг Нв	1,3±0,1	1,7±0,1*	1,8±0,1*	1,7±0,1*	2,2±0,3*	1,5±0,1
СОД, ед/мг Нв	3,4±0,2	3,5±0,3	3,4±0,1	3,2±0,2	3,5±0,4	3,7±0,3
Каталаза, мкмоль Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мгНв *мин	19,9±2,8	26,8±1,2	20,7±3,7	21,9±2,2	33,6±2,9*	24,0±3,6
Битирозин, усл. ед.	141,6±7,6	183,2±8,5*	211,7±5,9 *	191,5±8,6 *	198,4±6,1 *	190,2±6,8 *
Триптофан, усл. ед.	281,5±8,7	242,7±10,3 *	136,6±9,2 *	280,1±5,7	211,6±7,2 *#	256,7± 15,5 #

Примечание 1. \*  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с контролем

Примечание 2. #  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с группой ОЭХ в аналогичный период

Моделирование ОЭХ приводило к возникновению прогрессирующих неспецифических реактивных изменений в ткани печени и поджелудочной железы. В ткани печени наблюдались дистрофические изменения гепатоцитов, очаги их некроза, лейкоцитарная инфильтрация, микроциркуляторные нарушения. В поджелудочной железе отмечались вакуолизация цитоплазмы ациноцитов, их мелкофокусные некрозы, явления стаза в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР). Морфометрически установлено, что

развитие острого экспериментального холецистита через 48 часов от начала эксперимента сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ) увеличением относительной площади, занимаемой ядрами ациноцитов с  $9,6 \pm 0,6\%$  у интактных животных, до  $14,3 \pm 1,0\%$  у экспериментальных животных, что свидетельствует об изменении функционального состояния ациноцитов.

У животных, получавших мексидол и реамберин, изменения печени носили сходный характер, но были менее выражены. Выявлялись умеренная убыль гликогена, единичные мелкоочаговые некрозы гепатоцитов. Анализ морфометрических характеристик зон некроза показал достоверное уменьшение их площади по сравнению с животными без введения препаратов (таблица 3).

Таблица 3 – Морфометрическая характеристика зон некроза в ткани печени экспериментальных животных ( $M \pm m$ )

Группа	Относительная площадь, %
Животные без лечения	$21,87 \pm 2,9$
Животные, леченые мексидолом	$12,76 \pm 1,8^*$
Животные, леченые реамберином	$7,22 \pm 0,9^*$

Примечание – \*  $p < 0,05$  – достоверно по сравнению с животными без лечения

В поджелудочной железе животных, получавших сукцинат-содержащие препараты, выявлялась незначительная вакуолизация цитоплазмы ациноцитов, умеренное полнокровие сосудов МЦР.

Развитие острого экспериментального холецистита приводило к выраженным изменениям ультраструктуры гепатоцитов. В печени выявлялись: уменьшение содержания гликогена, вакуолизация цитоплазмы, увеличение количества жировых включений, полиморфизм митохондрий, нарушение их строения и уменьшение количества, изменение формы ядра, конденсация хроматина, микроциркуляторные нарушения. У экспериментальных животных наблюдались выраженные изменения ультраструктуры ациноцитов: изменение формы ядра, конденсация хроматина, вакуолизация цитоплазмы, расширение цистерн эндоплазматической сети. Отмечались микроциркуляторные расстройства в ткани железы.

Введение мексидола сопровождалось снижением выраженности изменений клеток печени и поджелудочной железы. В гепатоцитах увеличивалась площадь, занятая гранулами гликогена. Наблюдалась резорбция жировых включений, увеличивалось количество митохондрий. Ядра гепатоцитов имели округлую форму, однородную структуру хроматина, четкие контуры мембраны. В ациноцитах ядра сохраняли обычную форму, не

наблюдалось расширение цистерн эндоплазматического ретикулула, уменьшалось количество вакуолей.

Таким образом, развитие ОЭХ сопровождалось изменением показателей ЭИ и свободнорадикального окисления, гистологическими и ультраструктурными изменениями деструктивно-дистрофического и воспалительного характера в ткани печени и поджелудочной железы экспериментальных животных. Использование мексидола и реамберина способствовало нормализации биохимических показателей, снижало выраженность возникающих структурных изменений в исследуемых тканях.

*Оценка результатов клинического исследования.* Проведенные исследования показали, что у больных острым деструктивным холециститом развивались явления эндогенной интоксикации, усугублявшиеся оперативным вмешательством и сохранявшиеся на протяжении всего послеоперационного периода (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика уровня эндогенной интоксикации у больных острым холециститом (М±м)

Показатель	Клинические группы	При поступлении	Перед операцией (или на 2-3 сутки от поступления)	2-3 сутки после операции (или на 4-5 сутки от поступления)	7-8 сутки после операции
ОП, усл. ед.	Контроль	0,21±0,05			
	1 группа	0,35±0,08	0,34±0,05	0,30±0,04	
	2 группа	0,36±0,05	0,28±0,09	0,35±0,03	0,34±0,07
	3 группа	0,42±0,03*	0,32±0,04	0,41±0,04*	0,42±0,03*
ЛИЯ, усл. ед.	Контроль	1,92±0,12			
	1 группа	2,98±0,22*	2,86±0,36	1,64±0,12	
	2 группа	2,95±0,24*	2,17±0,28	2,99±0,34*	1,85±0,46
	3 группа	3,03±0,15*	3,17±0,16*	3,63±0,17*	2,64±0,11*#

Примечание 1. \*  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с контролем

Примечание 2. #  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с предыдущим измерением

Развитие эндогенной интоксикации сопровождалось изменением состояния про- и антиоксидантной систем. У всех больных острым холециститом отмечалось достоверное повышение содержания малонового диальдегида, снижение активности супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и содержания восстановленного глутатиона (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика показателей окислительного гомеостаза у больных острым холециститом (M±m)

Показатель	Клинические группы	При поступлении	Перед операцией (или на 2-3 сутки от поступления)	2-3 сутки после операции (или на 4-5 сутки от поступления)	7-8 сутки после операции
МДА, мкмоль/мгНв	Контроль	1,21±0,06			
	1 группа	2,20±0,29*	2,09±0,28*	2,01±0,19*	
	2 группа	1,57±0,12*	1,65±0,04*	2,02±0,18*	1,54±0,08*#
	3 группа	1,61±0,06*	2,38±0,15*#	2,26±0,13*	1,64±0,03*#
ГР, мкмоль НАДФН/Нв/мин	Контроль	13,40±0,87			
	1 группа	7,74±0,39*	6,12±0,18*#	8,12±0,29*#	
	2 группа	7,82±0,26*	6,24±0,16*#	5,11±0,26*#	8,12±0,28*#
	3 группа	8,72±0,21*	6,56±0,15*#	5,52±0,24*#	7,90±0,56*#
G-SH, мкмоль/мл	Контроль	1275,60±12,1			
	1 группа	780,3±24,50*	756,6±15,14*	817,2±20,5*	
	2 группа	760,1±21,3*	721,0±19,1*	701,2±17,3*	890,4±25,1*#
	3 группа	755,0±10,79*	744,4±11,36*	738,63±12,3*	883,0±13,5*#
СОД, ед/мг Нв	Контроль	4,80±0,14			
	1 группа	3,79±0,26*	3,81±0,24*	4,03±0,17*	
	2 группа	4,0±0,31	3,46±0,46	4,16±0,94	4,02±0,89
	3 группа	3,84±0,26*	4,33±0,79	1,91±0,26*#	2,71±0,25*#

Примечание 1. \* p < 0,05 – различия достоверны по сравнению с контролем (нормой)

Примечание 2. # p < 0,05 – различия достоверны по сравнению с предыдущим измерением

Таким образом, у всех больных ОХ, независимо от формы и характера течения заболевания, отмечается накопление в крови продуктов ПОЛ и ОМБ, изменение структуры сывороточных белков, снижение активности ферментативных и уровня неферментативных составляющих АОС, в наибольшей степени выраженные у больных ОДХ. Указанные изменения по своей длительности превышают клиническое течение заболевания, существующие схемы консервативной терапии не позволяют устранить явления окислительного стресса.

Для оценки эффективности применения препарата реамберин на показатели ЭИ и окислительного гомеостаза у больных ОДХ была сформирована основная группа пациентов. Ее составили 15 больных ОДХ, у которых комплексная терапия в пред- и послеоперационном периоде включала реамберин 1,5% в дозе 400,0 мл. Контрольной служила группа больных ОДХ,

получавших стандартную терапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, времени, прошедшему от начала заболевания до поступления в стационар. Рандомизация осуществлялась путем случайного включения в группу. Установлено, что у больных, получавших реамберин, устранение явлений ЭИ и окислительного стресса происходило в более ранние сроки, чем у больных контрольной группы (таблица 6).

Таблица 6 – Влияние реамберина на показатели эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления у больных острым деструктивным холециститом ( $M \pm m$ )

Показатель	Клинические группы	При поступлении	2-3 сутки после операции (или на 4-5 сутки от поступления)	7-8 сутки после операции
ОП, усл. ед.	Контроль	0,21±0,05		
	Контрольная	0,42±0,03*	0,41±0,04*	0,42±0,03*
	Основная	0,39±0,02*	0,37±0,03*	0,32±0,05
ЛИЯ, усл. ед.	Контроль	1,92±0,12		
	Контрольная	3,03±0,15*	3,63±0,17*	2,64±0,11*#
	Основная	3,21±0,13*	3,37±0,23*	1,88±0,12#
МДА, мкмоль/мгНв	Контроль	1,21±0,06		
	Контрольная	1,61±0,06*	2,26±0,13*	1,64±0,03*#
	Основная	1,70±0,05*	1,91±0,11*	1,43±0,16
ГР, мкмоль НАДФН/Нв/мин	Контроль	13,40±0,87		
	Контрольная	8,72±0,21*	5,52±0,24*#	7,90±0,56*#
	Основная	3,57±0,22*	3,64±0,48*	4,1±1,47*
G-SH, мкмоль/мл	Контроль	1275,60±12,1		
	Контрольная	755,0±10,79*	738,63±12,3*	883,0±13,5*#
	Основная	887,39±8,18*	868,0±3,87*	860,81±5,97*
СОД, ед/мг Нв	Контроль	4,80±0,14		
	Контрольная	3,84±0,26*	1,91±0,26*#	2,71±0,25*#
	Основная	3,15±0,35*	4,37±0,29	4,43±0,31

Примечание 1. \*  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с контролем (нормой)

Примечание 2. #  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с предыдущим измерением

Таким образом, проведенные нами экспериментальные и клинические исследования дают основание рекомендовать включение антиоксидантного препарата реамберин в комплексную терапию больных ОДХ. Это способствует

уменьшению проявлений ЭИ, купированию явлений окислительного стресса и, таким образом, скорейшей реабилитации больных в послеоперационном периоде.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Прогностическими факторами выявления деструктивных форм острого холецистита являются: возраст пациента  $>58$  лет, повышение содержания лейкоцитов  $>9,04 \times 10^9/\text{л}$  и уровня глюкозы крови  $>6,47$  ммоль/л (без предшествующего анамнеза сахарного диабета), наличие пальпируемого желчного пузыря, увеличение продольного ( $>98,0$  мм) и поперечного ( $>36,0$  мм) его размеров, утолщение стенки ( $>3,7$  мм), слоистый ее характер, наличие фиксированного в шейке желчного пузыря камня, перивезикального скопления жидкости, гиперэхогенного содержимого желчного пузыря. Применение предложенных прогностических факторов в комплексе лечебно-диагностических мероприятий позволило сократить сроки установления диагноза и определения лечебной тактики, что способствовало уменьшению длительности пребывания больных острым холециститом в хирургическом стационаре с  $11,4 \pm 0,62$  до  $9,5 \pm 0,41$  койко-дней [6, 11, 12, 17].

2. Развитие острого деструктивного холецистита сопровождается повышением содержания продуктов окислительной модификации белков сыворотки крови – битирозина и продуктов неферментативного гликозилирования белков. Для раннего выявления острого деструктивного холецистита предложен простой и информативный (диагностическая эффективность 83,3%) способ, основанный на определении уровня битирозина у больных острым холециститом при их поступлении в стационар [7, 14].

3. Для установления прогрессирующего характера течения острого холецистита предложены способы, основанные на определении в процессе лечения содержания сывороточных белков острой фазы воспаления – ферритина и трансферрина. Увеличение содержания ферритина, как и отношения его к трансферрину в 3-3,5 и 3,5-4 раза соответственно в течение 48-72 часов пребывания в стационаре свидетельствует о прогрессировании деструктивных изменений желчного пузыря, а также о неэффективности консервативной терапии при остром холецистите [3, 10, 13].

4. Использование сукцинат-содержащих препаратов мексидола и реамберина у животных с острым экспериментальным холециститом препятствует нарастанию явлений эндогенной интоксикации, повышению содержания в крови продуктов свободнорадикального окисления, снижает

выраженность морфологических и ультраструктурных изменений в ткани печени и поджелудочной железы [5, 8, 15, 16].

5. Установленное у больных острым холециститом нарастание явлений эндогенной интоксикации, в наибольшей степени выраженное у лиц старших возрастных групп, сопровождающееся повышением содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и белков, снижением активности ферментативных и уровня неферментативных составляющих антиоксидантной системы, обосновывает целесообразность использования антиоксидантных препаратов. Включение реамберина в комплексную терапию больных острым деструктивным холециститом способствует уменьшению проявлений эндогенной интоксикации, снижению содержания продуктов свободнорадикального окисления и, таким образом, скорейшей реабилитации больных в послеоперационном периоде [1, 2, 4, 7, 9, 14].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. В комплексе диагностических мероприятий, проводимых при поступлении больных острым холециститом в хирургический стационар, для раннего выявления острого деструктивного холецистита и выбора лечебной тактики рекомендуется использование установленных прогностических факторов. Прогностические факторы выявления острого деструктивного холецистита внедрены в практику хирургических отделений УЗ «10-я ГКБ» г. Минска.

2. С целью раннего выявления острого деструктивного холецистита при поступлении пациентов в стационар целесообразно использование определения содержания битирозина в сыворотке крови (Приоритетная справка № А 20080071 от 22.01.2008).

3. При малосимптомном течении острого холецистита для установления прогрессирующего характера заболевания и выбора соответствующей лечебной тактики рекомендуется определение содержания в сыворотке крови ферритина (Приоритетная справка № А 20071547 от 14.12.2007) и/или его отношения к трансферрину (Приоритетная справка № А 20071548 от 14.12.2007) при поступлении и через 48-72 часа.

4. У больных острым деструктивным холециститом, прежде всего, у лиц старших возрастных групп, в пред- и послеоперационном периоде целесообразно использование в составе комплексной терапии дезинтоксикационного антиоксидантного и антигипоксантного препарата реамберин в дозе 400,0 мл/сут в течение 5-7 суток.

5. Материалы исследования могут быть использованы при преподавании курса хирургических болезней в высших медицинских учебных учреждениях.

## СПИСОК РАБОТ АВТОРА

### Статьи в журналах

1. Якубовский, С.В. Острый холецистопанкреатит: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / С.В. Якубовский // Медицинский журнал. – 2006. - №1. – С.25-28.
2. Якубовский, С.В. Микробиологические аспекты острого холецистита и холецистопанкреатита / С.В. Якубовский // Медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 107-109.
3. Якубовский, С.В. Металлопротеины как маркеры острой фазы воспаления у больных острым холециститом / С.В. Якубовский, Н.Ф. Конопелько, Д.П. Кривонос // Медицинский журнал. – 2007. - № 1. – С. 97-99.
4. Якубовский, С.В. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных острым холециститом / С.В. Якубовский, С.В. Ткачев, Д.П. Кривонос // Медицинский журнал. – 2007. - № 2. – С. 97-100.
5. Лапша, В.И. Изменения ультраструктуры гепатоцитов при остром деструктивном холецистите / В.И. Лапша, С.В. Якубовский // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2007. – № 4. – С. 93-97.
6. Якубовский, С.В. Прогностические факторы выявления острого деструктивного холецистита / С.В. Якубовский // Медицинский журнал. – 2008. - №1. – С. 81-83.
7. Якубовский, С.В. Окислительная модификация белков сыворотки крови у больных острым холециститом / С.В. Якубовский, С.В. Ткачев // Медицинский журнал. – 2008. - №1. – С. 84-86.
8. Якубовский, С.В. Влияние сукцинат-содержащих препаратов на показатели эндогенной интоксикации и окислительного гомеостаза при остром экспериментальном холецистите / С.В. Якубовский // Медицинские новости. – 2008. - №3. – С. 89-91.
9. Леонович, С.И. Применение реамберина в комплексном лечении больных с острым деструктивным холециститом / С.И. Леонович, С.В. Якубовский, Г.Г. Кондратенко, С.В. Ткачев, А.А. Троянов // Медицинские новости. – 2008. - № 4. – С. 80-83.

### Статьи в научных сборниках и материалах конференций

10. Yakubovsky, S. Serum ferritin as a marker of inflammatory reaction in acute cholecystitis and acute cholecystopancreatitis / S. Yakubovsky, N.F. Konopelko // Curierul medical (Spec. edition). – 2006. – P. 94.

11. Протасевич, А.И. Острый холецистопанкреатит: тактика лечения / А.И. Протасевич, С.В. Якубовский // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, Гомель: в 2 т. – Т. 2. – 2006. — С. 82-83.

12. Якубовский, С.В. Острый холецистопанкреатит: клиника, диагностика / С.В. Якубовский // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, Гомель: в 2 т. – Т. 2. – 2006. — С. 234.

13. Якубовский, С.В. Сывороточный ферритин при остром холецистите и холецистопанкреатите / С.В. Якубовский, Н.Ф. Конопелько // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, Гомель: в 2 т. – Т. 2. – 2006. – С. 234-235.

14. Якубовский, С.В. Окислительная модификация белков сыворотки крови у больных острым холециститом / С.В. Якубовский, С.В. Ткачев // Вестник РГМУ. – 2007. - № 2. – С. 146.

15. Якубовский, С.В. Влияние мексидола на морфологические изменения в печени и поджелудочной железе при остром экспериментальном холецистите / С.В. Якубовский, С.Л. Анищенко // Труды молодых ученых 2007: сб. науч. работ / БГМУ; под общей редакцией С.Л. Кабака – Минск, 2007. – С. 175-178.

16. Давыдов, Д.А. Строение и топография внепеченочных желчных путей у экспериментальных животных (морские свинки) / Д.А. Давыдов, С.В. Якубовский // Материалы международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины – 2007»: в 2 ч. – Ч. 1. – Минск. – 2007. – С. 133-136.

### **Тезисы конференций**

17. Якубовский, С.В. Критерии диагностики деструктивных изменений желчного пузыря у больных острым холециститом / С.В. Якубовский // Тезисы докладов II международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2007». – Санкт - Петербург. – 2007. – С. 95.

**РЭЗІЮМЭ**  
**Якубоўскі Сяргей Уладзіміравіч**  
**Удасканаленне дыягностыкі і лячэння вострага дэструктыўнага**  
**халецыстыту**  
**(эксперыментальна-клінічнае даследаванне)**

**Ключавыя словы:** востры халецыстыт, прагнастычныя фактары, акісляльная мадыфікацыя бялкоў, перакіснае акісленне ліпідаў, бялкі вострай фазы, рэамберын, мексідол.

**Аб'ект даследавання:** 421 хворы вострым халецыстытам, 106 лабараторных жывел.

**Прадмет даследавання:** гематалагічныя, біяхімічныя паказчыкі, даныя УГД у хворых вострым халецыстытам; гематалагічныя, біяхімічныя і марфалагічныя паказчыкі ў лабараторных жывел.

**Мэта працы:** паляпшэнне вынікаў лячэння вострага дэструктыўнага халецыстыту шляхам удасканалення дыягностыкі і аптымізацыі праграмы комплекснай тэрапіі.

**Метады даследавання:** клінічны, эксперыментальны, марфалагічны, біяхімічны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Устаноўлены прагнастычныя фактары выяўлення вострага дэструктыўнага халецыстыту. Прапанаваны спосаб ранняга выяўлення дэструктыўных форм вострага халецыстыту, заснаваны на вызначэнні ўтрымання ў сываратцы крыві прадуктаў акісляльнай мадыфікацыі бялкоў. Дзеля выяўлення прагрэсіруючага характару цяжэння вострага халецыстыту прапанаваны спосаб выяўлення дэструктыўных форм вострага халецыстыту, заснаваны на вызначэнні ўтрымання сываратчных бялкоў вострай фазы запалення (ферытына і трансферына) у дынаміцы перадаперацыйнага перыяду. Выкарыстанне мексідолу і рэамберыну ў жывел з вострым эксперыментальным халецыстытам перашкаджае нарастанню праяваў эндагеннай інтаксікацыі і свабоднарадыкальных працэсаў, зніжае выразнасць марфалагічных змяненняў тканак печані і падстраўнікавай залозы. Устаноўлена, што ўключэнне рэамберыну ў лячэнне хворых вострым дэструктыўным халецыстытам паскарае нармалізацыю паказчыкаў эндагеннай інтаксікацыі і свабоднарадыкальных працэсаў. Ужыванне атрыманых дадзеных у комплексе лячэбна-дыягнастычных мерапрыемстваў дазваляе скараціць тэрмін усталявання дыягназу і вызначэння лячэбнай тактыкі, што спрыяе змяншэнню працягласці знаходжання хворых у стацыянары.

**Рэкамендацыі па выкарыстанню:** у хірургічнай практыцы, пры лячэнні хворых вострым халецыстытам.

**Галіна выкарыстання:** хірургія.

## РЕЗЮМЕ

Якубовский Сергей Владимирович

### Совершенствование диагностики и лечения острого деструктивного холецистита

(экспериментально-клиническое исследование)

**Ключевые слова:** острый холецистит, прогностические факторы, окислительная модификация белков, перекисное окисление липидов, белки острой фазы, реамберин, мексидол.

**Объект исследования:** 421 больной острым холециститом, 106 лабораторных животных.

**Предмет исследования:** гематологические, биохимические показатели, данные УЗИ у больных острым холециститом; гематологические, биохимические и морфологические показатели у лабораторных животных.

**Цель работы:** улучшение результатов лечения больных острым деструктивным холециститом путем совершенствования диагностики заболевания и оптимизации программы комплексной терапии.

**Методы исследования:** клинический, экспериментальный, морфологический, биохимический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Установлены прогностические факторы выявления острого деструктивного холецистита. Предложен способ раннего выявления деструктивных форм острого холецистита, основанный на определении содержания в сыворотке крови битирозина – продукта окислительной модификации белков. Для выявления прогрессирующего характера течения острого холецистита предложены способы, основанные на определении содержания сывороточных белков острой фазы воспаления (ферритина и трансферрина) в динамике предоперационного периода. Показано, что использование мексидола и реамберина у животных с острым экспериментальным холециститом препятствует увеличению показателей эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов и белков, снижает выраженность морфологических изменений ткани печени и поджелудочной железы. Установлено, что включение реамберина в лечение больных острым деструктивным холециститом ускоряет нормализацию показателей эндогенной интоксикации и свободнорадикальных процессов. Применение полученных данных в комплексе лечебно-диагностических мероприятий позволяет сократить сроки установления диагноза и определения лечебной тактики, что способствует уменьшению длительности пребывания больных в стационаре.

**Рекомендации по использованию:** в хирургической практике, при лечении больных острым холециститом.

**Область применения:** хирургия.

## SUMMARY

**Yakubouski Siarhei Uladzimiravich**

### **Improvement of diagnostics and treatment of acute destructive cholecystitis (experimental and clinical research)**

**Key words:** acute cholecystitis, prognostic factors, protein oxidation, lipid peroxidation, acute phase proteins, reamberin, mexidol.

**Object of research:** 421 patient with acute cholecystitis, 106 laboratory animals.

**Subject of research:** hematological, biochemical and ultrasonographical data of patients with acute cholecystitis; hematological, biochemical and morphological data of laboratory animals.

**Aim of study:** improvement of treatment results of patients with acute destructive cholecystitis by amelioration of diagnostics and optimization of combined therapy program.

**Methods of research:** clinical, experimental, morphological, biochemical, statistical.

**Achieved results and their novelty.** Prognostic factors of acute destructive cholecystitis were established. Method of early revealing the destructive forms of acute cholecystitis, based on detection of dityrosine – a serum protein oxidation product, was proposed. For a detection of progressive course of acute cholecystitis, methods, based on determination of serum acute phase proteins (ferritin and transferrin) during the preoperative period, were proposed. Application of mexidol and reamberin in animals with acute experimental cholecystitis was demonstrated to prevent from increasing of endogenous intoxication, lipid peroxidation and protein oxidation indices, to decrease an extent of histological alterations of liver and pancreatic tissue of experimental animals. Reamberin application in patients with acute cholecystitis was established to promote the decrease of endogenous intoxication manifestation and intensity of free-radical reactions. Application of received data in diagnostics and treatment allows reducing the period of making the diagnosis and determination of treatment tactics, which contributes to reducing the duration of hospital stay of these patients.

**Guidelines on use:** in surgical practice, in treatment of patients with acute cholecystitis.

**Area of application:** surgery.