

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.381-002:616.341:577.23:616-092.4

**КОСИНЕЦ**

**Владимир Александрович**

**КОРРЕКЦИЯ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ  
В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ  
РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ  
(Клинико-экспериментальное исследование)**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.27 – хирургия

Минск, 2009

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель:

**Сачек Михаил Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты:

**Батвинков Николай Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Беларусь, профессор кафедры хирургических болезней № 1 УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Стебунов Сергей Степанович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь

Оппонирующая организация:

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 17 февраля 2009 года в 15<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертации Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98.

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

Автореферат разослан «14» января 2009 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
к.м.н., доцент

А.С. Ластовка

Подписано в печать \_\_\_\_\_ г. Формат 64x84 1/16.  
Бумага типографская № 2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. \_\_\_\_\_  
Тираж 60 экз. Заказ № \_\_\_\_\_  
Издательство УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»  
ЛИ № 232 от 30.04.04 г.  
Отпечатано на ризографе УО «Витебский государственный ордена Дружбы  
народов медицинский университет», 210023, Витебск, пр. Фрунзе, 27

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, сохраняет свою актуальность проблема лечения распространенного гнойного перитонита. Летальность при распространенном гнойном перитоните колеблется от 14% до 83%, а при развитии полиорганной недостаточности достигает 80-90% [Шуркалин Б.К., 2000; Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л., 2002; Косинец А.Н., Стручков Ю.В., 2004]. Ведущую роль в прогрессировании перитонита и возникновении его осложнений играет энтеральная недостаточность (нарушение двигательной, эвакуаторной, секреторной, барьерной и всасывательной функций тонкой кишки), которая развивается в 90-100% случаев [Царев Н.И., Сандлер С.А., 1990; Попова Т.С., Томазашвили Т.Ш., Шестопапов А.Е., 1991; Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А., 2001]. Ключевым патогенетическим звеном в развитии энтеральной недостаточности является парез кишечника [Савчук, Б.Д., 1979; Кузин М.И., 1986; Фролькис А.В., 1989; Попова Т.С., Томазашвили Т.Ш., Шестопапов А.Е., 1991; Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л., 2002; Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., 2006].

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении патологических процессов при распространенном гнойном перитоните. Однако механизм развития полидисфункции кишечника и, в частности, нарушения его двигательной функции остается, по-прежнему, недостаточно изученным.

С целью регистрации моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта применяют рентгенологический, ультразвуковой методы исследования, прямую гастроэнтерографию, эндорадиозондирование [Волкова Н.В., 1983; Пиманов С.И., Сатрапинский В.Ю., Гаин Ю.М., 2001; Кудряшова Н.Е., 2003; Ступин В.А. и др., 2005; Farrar J.T., 1963; Hansen M.V., 2003]. Вместе с тем, данные методы диагностики не позволяют проводить неинвазивную и объективную оценку состояния двигательной функции желудочно-кишечного тракта во все сроки лечения распространенного гнойного перитонита.

Для устранения энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните используют препараты нейро-вегетативной защиты, метаболические средства, декомпрессию и электростимуляцию желудочно-кишечного тракта, энтеросорбцию [Бурневич С.З., 1994; Шорох Г.П. и др., 1994; Сачек М.Г. и др., 1998; Лазарева Е.Б. и др., 1999; Разумный П.К., 1999; Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л., 2002; Македонская Т.П. и др., 2004; Брискин Б.С., Демидов Д.А., 2005]. Однако ни один из предложенных способов лечения не решает проблемы устранения энергетического дефицита клеток кишечника.

Таким образом, дальнейшее изучение патогенеза энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните и разработка эффективных методов его лечения имеют большое медицинское, социальное и экономическое значение.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Диссертационная работа выполнена по плану научных исследований Витебского государственного медицинского университета, темы Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Коррекция биоэнергетических процессов в мышечной ткани тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните (клинико-экспериментальное исследование)» (№ Б08М-021, № госрегистрации 20082142, регистрация 20.08.2008) и соответствует программе № 18 «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Хирургия» перечня государственных научно-технических программ на 2006-2010 годы, утвержденного Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 5 от 4.01.2006 г.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** оптимизация результатов лечения больных распространенным гнойным перитонитом путем воздействия на биоэнергетические процессы в мышечной оболочке тонкой кишки.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить частоту, характер течения и исходы острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, осложненных распространенным гнойным перитонитом.
2. Разработать метод выделения митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки.
3. Исследовать в условиях экспериментального распространенного гнойного перитонита функциональную активность митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки.
4. В экспериментальных и клинических условиях определить эффективность периферической компьютерной электроэнтерографии в диагностике энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните.
5. Разработать способ восстановления двигательной функции тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните.

**Объект исследования:** 138 больных распространенным гнойным перитонитом. Экспериментальные исследования выполнены на 92 кроликах породы шиншилла.

**Предмет исследования:** биоэнергетические процессы в мышечной оболочке тонкой кишке и ее двигательная функция, энтеральная недостаточность, свободнорадикальное окисление, эндогенная интоксикация при распространенном гнойном перитоните.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанный метод выделения митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки позволяет получать митохондрии с высоким уровнем интактности (коэффициент дыхательного контроля по Чансу-Уильямсу  $3,65 \pm 0,15$ ).
2. В основе пареза кишечника при распространенном гнойном перитоните лежит нарушение функциональной активности и структурной целостности митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки, снижение образования АТФ.
3. Периферическая компьютерная электроэнтерография – высокоэффективный метод диагностики нарушения двигательной функции тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните.
4. Препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин» – эффективное средство ликвидации дисфункции митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки и восстановления ее двигательной активности при распространенном гнойном перитоните, антиоксидант, способствующий снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления и эндогенной интоксикации.
5. Коррекция биоэнергетических процессов в мышечной оболочке тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните способствует улучшению результатов лечения, снижению летальности.

### **Личный вклад соискателя**

Цель и задачи сформулированы соискателем совместно с научным руководителем д.м.н., профессором М.Г. Сачеком. Автор принимал участие в обследовании и лечении больных. Лично автором проведены клинические, биохимические и инструментальные исследования у больных, экспериментальные исследования на лабораторных животных. Метод выделения митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки разработан на базе института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им М.В. Ломоносова. Эксперимент выполнен на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный медицинский университет», электронная микроскопия – на базе института физиологии Национальной академии наук Республики Беларусь, клиническая часть работы – на базе Витебской и Минской областных клинических больниц, больницы скорой медицинской помощи г. Витебска, 10-й городской клинической больницы г. Минска. Автором самостоятельно проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных, написание всех разделов диссертации. В числе соавторов публикаций сотрудники кафедр и лабораторий, на базе которых выполнялось диссертационное исследование.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных студенческих конференциях Витебского государственного медицинского университета (Витебск, 2005; 2006; 2007), научных сессиях Витебского государственного медицинского университета (Витебск, 2007; 2008), международной научной конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2007» (Минск, 2007), III общероссийском форуме «Медицина за качество жизни» (Москва, 2008), XXV пленуме Правления Ассоциации белорусских хирургов и Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Борисов, 2008).

### **Опубликованность результатов**

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 9 статей в научных рецензируемых журналах, в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 4,36 авторских листа, 5 тезисов и материалов научных конференций, сессий (0,48 авторских листа).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованных источников, включающего 259 источников (из них 188 русскоязычных и 71 иностранного), списка публикаций соискателя по теме диссертации – 14 работ, 4 приложений. Работа содержит 17 таблиц и 32 рисунка. Объем, занимаемый таблицами и рисунками, – 26 страниц, приложениями – 17 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Экспериментальная часть работы выполнена на 92 кроликах-самцах породы шиншилла, массой 2600-3000 г:

1. Метод выделения митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки разработан на 20 кроликах.
2. Экспериментальная модель распространенного гнойного перитонита и его оперативного лечения разработана на 15 кроликах.
3. С целью разработки метода коррекции биоэнергетических процессов в мышечной оболочке тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните эксперимент выполнен на 57 кроликах.

Животные (57 кроликов) были разделены на следующие группы: интактные (n=7); с распространенным гнойным перитонитом без хирургического лечения (n=9); контрольная группа – хирургическое лечение перитонита без применения в послеоперационном периоде препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» (n=22); основная группа – хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде препарата «Реамберин» (n=19).

Перитонит моделировали путем интраабдоминального введения аэробно-анаэробной взвеси *E.coli* (штамм 0111 K58 НИ С 130-53) и *V.Fragilis* (штамм 323) из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика. Через 6 часов после введения микроорганизмов у всех животных развивались симптомы перитонита: вялость, заторможенность, отказ от пищи, учащенное дыхание, вздутие живота. В крови определялся лейкоцитоз. Морфологические изменения брюшины подтверждали наличие перитонита. Используемая модель по клиническому течению и лабораторно-морфологическим показателям приближалась к перитониту человека. В основной и контрольной группах животных с целью лечения перитонита и устранения энтеральной недостаточности выполняли лапаротомию, санацию брюшной полости, декомпрессию тонкой кишки. Животным основной группы в послеоперационном периоде (в течение 5 суток) ежедневно внутривенно капельно вводили препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин» из расчета 28,5 мг янтарной кислоты на 1 кг массы животного (у человека препарат применяется в такой же дозировке), животным контрольной группы – физиологический раствор. Животных с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента (летальная доза нембутала) через 6 часов после заражения (9 животных), основной и контрольной групп – на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции (по 5 животных в исследуемые сроки). Выделение митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки выполняли по разработанному нами методу (уведомление Национального центра интеллектуальной собственности о положительном результате предварительной экспертизы по заявке №а20080633 от 19.05.2008 на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение от 1.08.2008), функциональную активность митохондрий определяли полярографическим методом с помощью электрода Кларка. Количество АТФ (аденозинтрифосфорная кислота) в мышечной оболочке тонкой кишки и состояние процессов свободнорадикального окисления определяли методом биохемилюминесценции. Динамику состояния двигательной функции тонкой кишки изучали с помощью периферической электроэнтерографии с последующим спектральным анализом и компьютерной обработкой (Ступин

В.А. и др., 2005). Структуру митохондрий исследовали путем электронной микроскопии. Выполняли гистологическое исследование стенки тонкой кишки. Исследовали содержание малонового диальдегида (Андреева Я.И. и др., 1988) и диеновых конъюгатов (Гаврилов В.Б. и др., 1983) в мышечной ткани тонкой кишки. Об эндогенной интоксикации судили по уровню молекул средней массы в сыворотке крови (Габриэлян Н.И. и др., 1984).

Проведен анализ лечения 138 больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными распространенным гнойным перитонитом (токсическая стадия). Для определения распространенности и стадии перитонита использовалась классификация Б.Д. Савчука (1979). 97 больных (контрольная группа) получали традиционное комплексное лечение по общепринятой схеме, согласно рекомендаций XII съезда хирургов Республики Беларусь (г. Минск, 22-24 мая 2002 г.) и стандарта, утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 сентября 2005 г. №549): промывание брюшной полости антисептиками; декомпрессия желудочно-кишечного тракта; дренирование брюшной полости; антибактериальная терапия с учетом воздействия на аэробную и анаэробную неклостридиальную микрофлору; инфузионно-трансфузионная терапия; симуляция моторики кишечника с помощью метоклопрамида, убретидида, гипертонической клизмы. В основной группе – 41 больной, в комплексном лечении использован препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин».

Контрольная группа включала 58 мужчин (59,79%) и 39 женщин (40,21%). Основная группа – 24 мужчины (58,54%) и 17 женщин (41,46%). По возрастному составу ( $p=0,2$ ), полу ( $p=0,93$ ), нозологическим формам заболевания и сопутствующим заболеваниям обследованные группы больных статистически значимо не отличались. Лечебную эффективность оценивали по динамике показателей периферической электроэнтерографии, индуцированной биохемилюминесценции и уровню молекул средней массы в сыворотке крови на 1-е, 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода. Контролем служили показатели практически здоровых добровольцев-доноров ( $n=20$ ). Статистическая обработка данных проведена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в области медицины с применением электронных пакетов анализа «STATISTICA 6.0» и «Excel». Используются методы описательной статистики. На основании нормального распределения показателей в выборке для сравнения 2-х групп использовали t-критерий Стьюдента (уровень достоверности отличий средних значений  $p<0.05$ ) и корреляционный анализ (при  $n=5$ , с надежностью 0,9 зависимость значима при  $r>0,687$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Экспериментальное исследование

Проведенные нами исследования показали, что уже через 6-ть часов после интраабдоминального введения животным полимикробной взвеси *E.coli* и *V.fragilis* возникали значительные нарушения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки. Статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) были снижены все показатели функциональной активности митохондрий. Несмотря на санацию брюшной полости и декомпрессию тонкой кишки, через сутки после операции в контрольной группе животных, по сравнению с показателями при 6-ти часовом перитоните, снизились скорости окисления, коэффициенты дыхательного контроля и синтеза АТФ. На 3-и и 5-е сутки после операции в данной группе прослеживалась тенденция к восстановлению функциональной активности митохондрий. Однако и на 5-е сутки митохондрии мышечной оболочки тонкой кишки контрольной группы животных не достигли показателей дыхательной и фосфорилирующей способности митохондрий интактных животных.

В основной группе животных в послеоперационном периоде с первых суток отмечалось более интенсивное восстановление всех показателей функциональной активности митохондрий, по сравнению с контрольной группой. На 5-е сутки показатели функциональной активности митохондрий основной группы животных превосходили аналогичные показатели здоровых животных.

В результате проведенных исследований установлено значительное снижение содержания аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в мышечной оболочке тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните (рисунок 1).

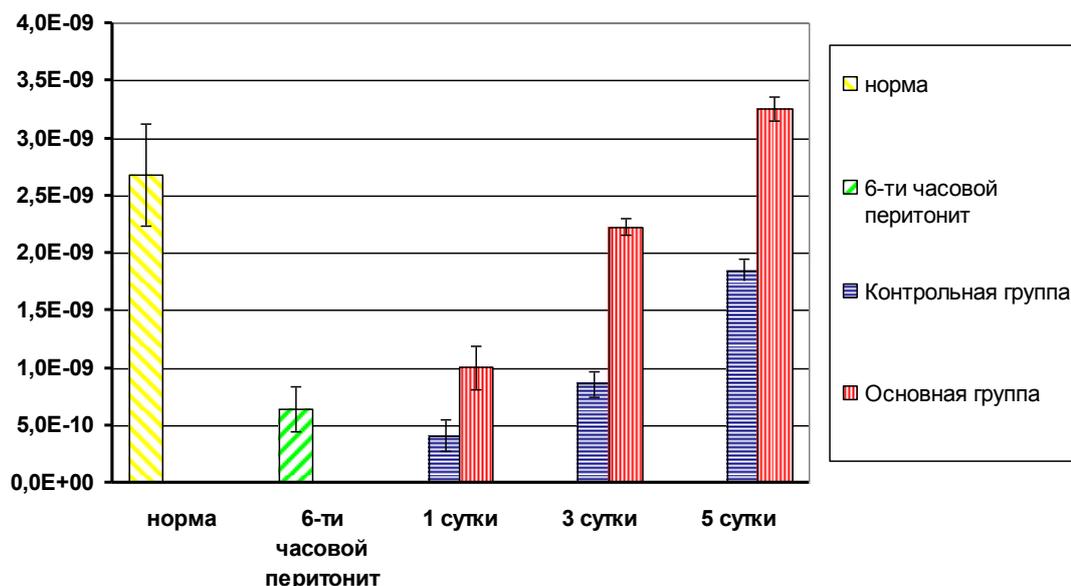


Рисунок 1 – Динамика концентрации АТФ в мышечной оболочке тонкой кишки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните

Концентрация АТФ у животных с 6-ти часовым распространенным гнойным перитонитом была статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ) в 4,2 раза ниже показателя нормы и составила  $6,37 \times 10^{-10} \pm 1,95 \times 10^{-10}$  моль/г ткани. На 1-е сутки после операции у животных контрольной группы отмечалось дальнейшее недостоверное ( $p > 0,05$ ) снижение концентрации АТФ. Несмотря на последующую положительную динамику, на 5-е сутки уровень АТФ у животных контрольной группы был достоверно ( $p = 0,018$ ) на 35,68% ниже показателя нормы и составил  $1,72 \times 10^{-9} \pm 5,67 \times 10^{-10}$  моль/г ткани.

У животных основной группы во все сроки послеоперационного периода концентрация АТФ в мышечной оболочке тонкой кишки была достоверно выше, чем у животных контрольной группы, где препарат не применялся, а на 5-е сутки после операции достоверно ( $p = 0,022$ ) в 1,21 раза была выше показателя нормы и составила  $3,25 \times 10^{-9} \pm 1,06 \times 10^{-10}$  моль/г ткани.

С помощью электронной микроскопии установлено, что при 6-ти часовом распространенном гнойном перитоните митохондрии миоцитов мышечной оболочки тонкой кишки, по сравнению с нормой, имели выраженные признаки набухания, просветленный гомогенный матрикс и фрагментацию крист. На 1-ые сутки послеоперационного периода в контрольной группе отмечалось дальнейшее набухание органелл, которое сопровождалось деструкцией мембран, дезорганизацией крист. В основной группе отмечалось лишь небольшое набухание и изменение формы митохондрий. На 5-е сутки структура митохондрий миоцитов мышечной оболочки тонкой кишки животных основной группы не отличалась от нормы, чего не наблюдалось у животных контрольной группы.

В результате развития 6-ти часового распространенного гнойного перитонита достоверно были снижены показатели абсолютной электрической активности ( $P_i$ ) и коэффициента ритмичности ( $K_{ritm}$ ) всех отделов тонкой кишки.  $P_i$  двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок был ниже нормы в 1,9, 1,45 и 2,22 раза соответственно.  $K_{ritm}$  аналогичных отделов тонкой кишки снизился в 1,39, 1,24 и 1,43 раза соответственно. На 1-е сутки после операции у животных контрольной группы отмечалось дальнейшее достоверное снижение показателей электрической активности отделов тонкой кишки, по сравнению с животными с 6-ти часовым распространенным гнойным перитонитом. На 3-и и 5-е сутки после операции в данной группе прослеживалась тенденция к восстановлению электрической активности тонкой кишки. Однако и на 5-е сутки послеоперационного периода в контрольной группе животных эти показатели не достигли нормы.  $P_i$  двенадцатиперстной кишки был равен  $0,31 \pm 0,11$  ( $p = 0,0006$ ), тощей и подвздошной кишок –  $0,92 \pm 0,36$  ( $p = 0,014$ ) и  $1,77 \pm 0,32$  ( $p = 0,0006$ )

соответственно. Kritm аналогичных отделов тонкой кишки составил  $1,20 \pm 0,21$  ( $p=0,001$ ),  $2,31 \pm 0,38$  ( $p=0,019$ ) и  $3,09 \pm 0,28$  ( $p=0,0002$ ) соответственно.

В основной группе животных, получавших препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин», в динамике послеоперационного периода с первых суток отмечалось достоверное и более интенсивное восстановление электрической активности всех отделов тонкой кишки, по сравнению с контрольной группой. На 3-и сутки послеоперационного периода показатели электрической активности тонкой кишки основной группы животных не отличались от аналогичных показателей интактных животных. На 5-е сутки  $P_i$  двенадцатиперстной кишки был равен  $0,80 \pm 0,20$ , тощей и подвздошной кишок –  $2,00 \pm 0,38$  и  $5,39 \pm 1,28$  соответственно. Kritm аналогичных отделов тонкой кишки составил  $1,89 \pm 0,18$ ,  $3,37 \pm 0,43$  и  $5,44 \pm 0,79$  соответственно.

Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией АТФ в мышечной оболочке тонкой кишки и ее электрической активностью при экспериментальном распространенном гнойном перитоните.

При 6-ти часовом распространенном гнойном перитоните отмечалось статистически достоверное ( $p=0,009$ ,  $p=0,0001$  и  $p=0,011$  соответственно) увеличение, по сравнению с нормой, значений показателей  $I_{\max}$  (пропорционален уровню перекисного окисления липидов),  $S$  (обратно пропорционален общей антиоксидантной активности) и  $\text{tg } \alpha_2$  (пропорционален скорости элиминации свободных радикалов). На 1-е сутки после операции у животных контрольной группы наблюдалось недостоверное увеличение  $I_{\max}$  и  $S$ , и снижение  $\text{tg } \alpha_2$ , по сравнению с животными с 6-ти часовым перитонитом. На 5-е сутки после операции исследуемые показатели у животных контрольной группы приближались к норме. Во все сроки послеоперационного периода у животных основной группы на фоне применения препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» отмечалось более интенсивное и достоверное снижение процессов свободнорадикального окисления, по сравнению с животными контрольной группы, где препарат не применялся. Уже на 3-и сутки все показатели основной группы не отличались от нормы.

Уровень малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в мышечной ткани тонкой кишки животных с 6-ти часовым распространенным гнойным перитонитом составил  $34,32 \pm 2,84$  и  $4,05 \pm 0,10$  нМ/г ткани соответственно и статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ) превышал показатель нормы. На 1-е сутки после операции у животных контрольной группы наблюдалось достоверное увеличение ( $p=0,002$  и  $p=0,0008$  соответственно) МДА и ДК до  $41,73 \pm 2,49$  и  $4,97 \pm 0,38$  нМ/г, по сравнению с

группой 6-ти часового распространенного гнойного перитонита. На 5-е сутки после операции уровень МДА и ДК у животных контрольной группы более чем в 3 и 2 раза соответственно снизился по сравнению с 1-ми сутками, хотя был достоверно ( $p < 0,0001$ ) выше показателя нормы.

У животных основной группы на фоне применения препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» во все сроки послеоперационного периода уровень МДА и ДК был достоверно ниже, чем у животных контрольной группы, где препарат не применялся, а на 5-е сутки не отличался от нормы.

Аналогичная динамика изменений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности наблюдалась и в сыворотке крови.

Уровень молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови животных при 6-ти часовом распространенном гнойном перитоните составил  $0,450 \pm 0,043$  усл. ед. и статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ) превышал показатель нормы. Несмотря на выполненную операцию (санация брюшной полости, декомпрессия тонкой кишки), количество МСМ на 1-е сутки после операции у животных контрольной группы увеличилось и было достоверно ( $p = 0,0065$ ) выше, по сравнению с группой 6-ти часового распространенного гнойного перитонита. На 5-е сутки после операции уровень МСМ у животных контрольной группы более чем в 2 раза снизился, по сравнению с 1-ми сутками, хотя был достоверно ( $p < 0,0001$ ) выше показателя нормы.

У животных основной группы на фоне применения препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» во все сроки послеоперационного периода уровень МСМ был достоверно ниже, чем у животных контрольной группы, где препарат не применялся. Выраженный дезинтоксикационный эффект сопровождался положительной клинической динамикой.

При экспериментальном распространенном гнойном перитоните в стенке кишки развивались тяжелые структурные изменения. При этом воспалительная реакция с преобладанием экссудативного компонента сочеталась с дистрофическими изменениями, которые нарастали к 1-ым и снижались к 5-ым суткам послеоперационного периода. Нарастание изменений через сутки после оперативного вмешательства указывало на то, что санации брюшной полости и декомпрессии тонкой кишки недостаточно для устранения энтеральной недостаточности. Применение препарата «Реамберин» позволило в значительной степени сохранить структуру стенки тонкой кишки.

В основной группе отмечалась положительная динамика клинического течения заболевания. Животные были более активными, по сравнению с

контрольной группой, со вторых суток принимали пищу. На 5-е сутки послеоперационного периода их состояние ничем не отличалось от интактных животных. В контрольной группе животных на 1-е сутки погибло 4 животных, на 3-и сутки – 2, на 5-е сутки – 1 (всего 7 животных). В основной группе животных на 1-е сутки погибло 3, на 3-и сутки – 1 животное (всего 4 животных).

### **Использование препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита**

Проведен анализ лечения 138 больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными распространенным гнойным перитонитом (токсическая стадия): 97 больных с традиционным комплексным лечением (контрольная группа) и 41 больной, получавший в комплексном лечении препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин» (основная группа).

С помощью компьютерной периферической электроэнтерографии установлено, что даже в условиях тяжелого течения перитонита сохраняется базальный уровень электрической, а значит, и двигательной активности отделов желудочно-кишечного тракта кишечника, которая не регистрировалась аускультативно и с помощью УЗИ (рисунки 2, 3).

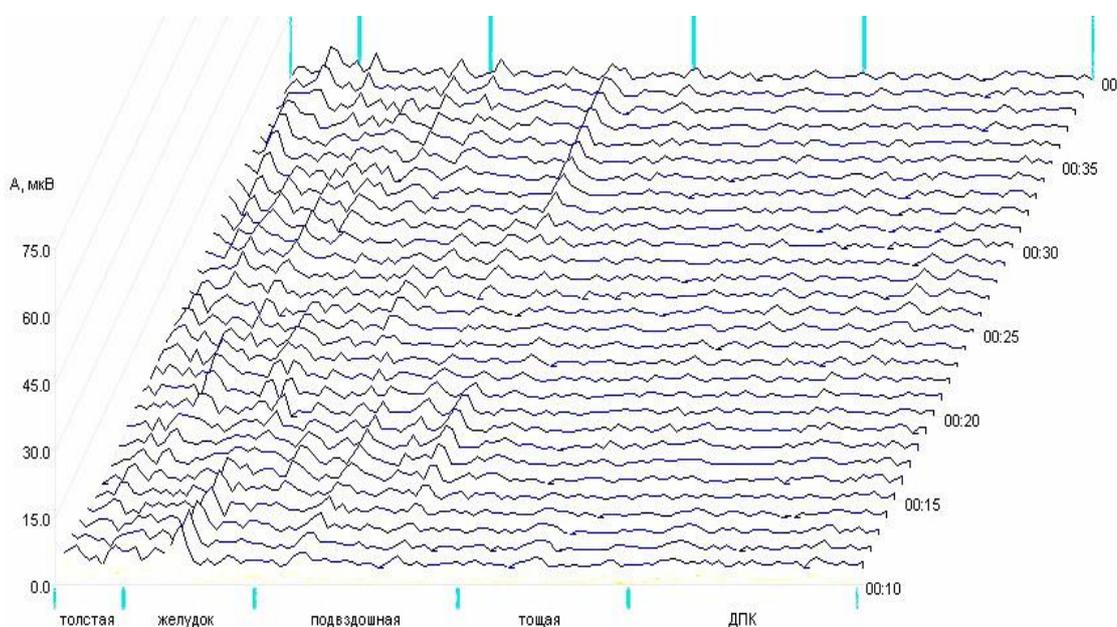


Рисунок 2 – Электрическая активность отделов желудочно-кишечного тракта больной М., 1-е сутки послеоперационного периода, контрольная группа

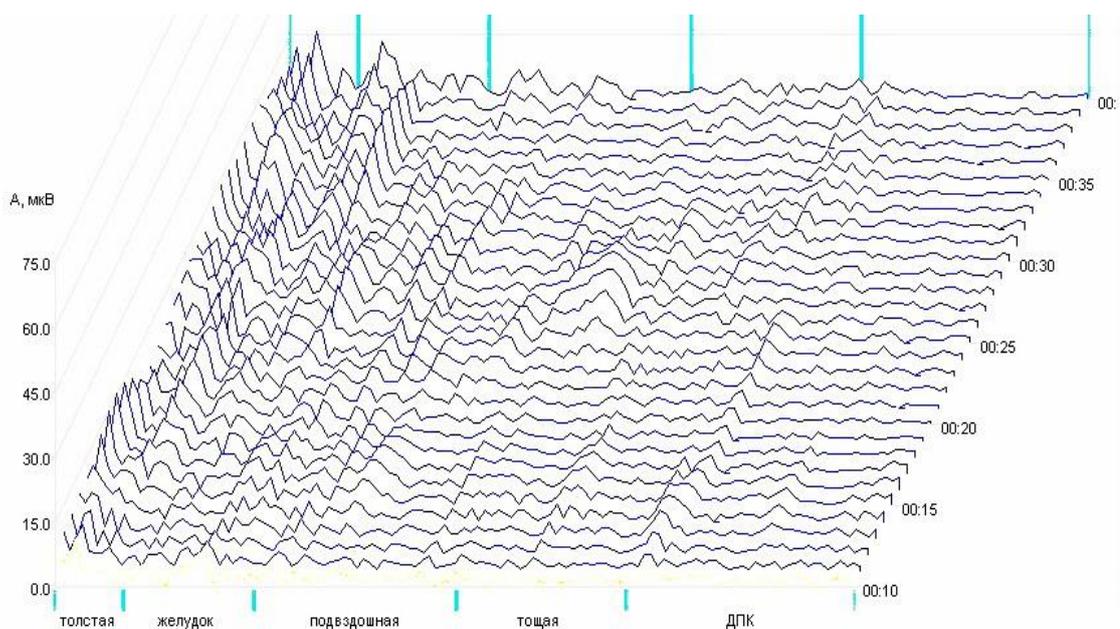


Рисунок 3 – Электрическая активность отделов желудочно-кишечного тракта больной С., 1-е сутки послеоперационного периода, основная группа

В контрольной группе больных отмечалось значительное снижение электрической активности тонкой кишки на 1-е сутки послеоперационного периода, по сравнению с нормой. В последующие сутки в данной группе отмечалась положительная динамика к восстановлению электрической активности тонкой кишки. Однако, и на 5-е сутки послеоперационного периода ни один из показателей не достиг нормы и достоверно отличался от нее.

В основной группе больных, в комплексное лечение которых был включен препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин», отмечалось более интенсивное, по сравнению с контрольной группой, восстановление электрической активности тонкой кишки. Уже на 1-е сутки послеоперационного периода в основной группе статистически достоверно были выше показатели  $P_i$  двенадцатиперстной кишки –  $0,136 \pm 0,044$  ( $p < 0,0001$ ), тонкой и подвздошной кишок –  $0,420 \pm 0,140$  ( $p < 0,0001$ ) и  $0,511 \pm 0,190$  ( $p < 0,0001$ ) соответственно,  $K_{ritm}$  двенадцатиперстной кишки  $0,731 \pm 0,141$  ( $p = 0,003$ ), тощей и подвздошной кишок –  $1,499 \pm 0,328$  ( $p = 0,007$ ) и  $1,500 \pm 0,299$  ( $p = 0,009$ ). На 3-и сутки послеоперационного периода показатели основной группы приближались к норме, а на 5-е сутки не отличались от нее.

На 1-е сутки послеоперационного периода в обеих группах отмечалось нарушение баланса процессов свободнорадикального окисления. Наблюдалась интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижение антиоксидантной активности (АОА) и скорости элиминации свободных радикалов в сыворотке крови больных. Показатели  $I_{max}$  и  $S$  контрольной группы увеличились, по сравнению с нормой, с  $0,746 \pm 0,055$  и  $7,52 \pm 0,30$  до  $1,018 \pm 0,063$

( $p < 0,0001$ ) и  $10,25 \pm 0,55$  ( $p < 0,0001$ ) соответственно,  $\text{tg } \alpha_2$  снизился с  $-0,163 \pm 0,016$  до  $-0,227 \pm 0,022$  ( $p < 0,0001$ ). В то же время в основной группе данные изменения были менее значительны, хотя и статистически достоверно отличались от нормы.  $I_{\text{max}}$  составил  $0,914 \pm 0,052$  ( $p < 0,0001$ ),  $S$  –  $9,44 \pm 0,60$  ( $p < 0,0001$ ) и  $\text{tg } \alpha_2$  –  $-0,195 \pm 0,011$  ( $p < 0,0001$ ) соответственно. В результате восстановления перистальтики кишечника на 3-и сутки послеоперационного периода в основной группе наблюдалось снижение активности процессов ПОЛ, о чем свидетельствовали статистически достоверно более низкое значение, по сравнению с контрольной группой, показателя  $I_{\text{max}}$  и увеличение  $\text{tg } \alpha_2$ . Снижение показателя  $S$  статистически достоверно указывало на более интенсивное восстановление системы АОА у больных основной группы, по сравнению с контрольной группой.

На 1-е сутки послеоперационного периода уровень среднемолекулярных пептидов (МСМ) в сыворотке крови больных основной группы  $0,377 \pm 0,085$  был достоверно ниже показателя контрольной группы  $0,480 \pm 0,102$  ( $p = 0,0036$ ), что свидетельствовало о менее выраженной эндогенной интоксикации. В последующие сутки в основной группе в результате восстановления функциональной активности кишечника, по сравнению с контрольной, наблюдалось более интенсивное снижение концентрации МСМ ( $p = 0,0036$ ). На 5-е сутки послеоперационного периода содержание МСМ в сыворотке крови больных основной группы приближалось к норме  $0,273 \pm 0,044$  и было статистически достоверно ниже значения показателя контрольной группы –  $0,379 \pm 0,073$  ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, развитие распространенного гнойного перитонита приводит к выраженной эндогенной интоксикации и нарушению баланса процессов свободнорадикального окисления, что отражается в системном накоплении токсичных продуктов перекисного окисления липидов, среднемолекулярных пептидов, снижении антиоксидантной активности. Включение препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» в комплексное лечение больных распространенным гнойным перитонитом способствует восстановлению функциональной активности тонкой кишки, снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления и эндогенной интоксикации.

В основной группе, по сравнению с контрольной, во все сроки наблюдения отмечалось более интенсивное улучшение общего состояния пациентов, снижение признаков эндогенной интоксикации, восстановление функциональной активности желудочно-кишечного тракта.

Применение в комплексном лечении больных распространенным гнойным перитонитом препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» позволило снизить летальность с 16,49% до 9,76%.

Таким образом, проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что способ восстановления перистальтики кишечника при распространенном гнойном перитоните путем воздействия на биоэнергетические процессы, происходящие в мышечной оболочке тонкой кишки, с помощью препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» является высокоэффективным и имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Разработанный метод выделения митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки позволяет получать митохондрии с высоким уровнем интактности (коэффициент дыхательного контроля по Чансу-Уильямсу  $3,65 \pm 0,15$ ) [2, 5].
2. Распространенный гнойный перитонит характеризуется выраженным нарушением сопряжения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях мышечной оболочки тонкой кишки, что свидетельствует о глубоком повреждении элементов дыхательной цепи и мембранной структуры митохондрий [2, 5, 10].
3. Одной из причин возникновения пареза кишечника при распространенном гнойном перитоните является нарушение структурной целостности и функциональной активности митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки. Следствие разобщения окислительного фосфорилирования – резкое снижение синтеза макроэргического соединения АТФ, которое имеет прямую корреляционную связь с низкими показателями электрической активности отделов тонкой кишки [1, 2, 5, 9, 11, 12].
4. Развитие распространенного гнойного перитонита приводит к тяжелым структурным изменениям в стенке тонкой кишки, выраженной эндогенной интоксикации и нарушению баланса процессов свободнорадикального окисления, что отражается в системном накоплении токсичных продуктов перекисного окисления липидов, среднемолекулярных пептидов, снижении антиоксидантной активности. [1, 3, 4, 6, 7, 8, 13].
5. Периферическая компьютерная электроэнтерография – высокоэффективный метод диагностики нарушения двигательной функции тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните [7, 9, 14].
6. Препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин» является эффективным средством устранения дисфункции митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните, способствует восстановлению двигательной функции тонкой кишки на 3-и

сутки послеоперационного периода, снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления и эндогенной интоксикации. Механизм действия препарата связан с поддержанием работы второго комплекса (сукцинат:хинон оксидоредуктаза) дыхательной цепи митохондрий [2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

7. Применение в комплексном лечении больных распространенным гнойным перитонитом препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» позволило снизить летальность с 16,49% до 9,76% [7, 14].

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

1. С целью восстановления двигательной функции кишечника при распространенном гнойном перитоните рекомендуется внутривенное введение раствора для инфузий, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин», начиная с первых часов послеоперационного периода в количестве 400-800 мл в сутки в зависимости от тяжести состояния. Скорость введения не более 90 кап./мин. Курс лечения составляет 5 дней (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь и издана инструкция по применению № 043-0508 «Способ устранения энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните»; получено уведомление Национального центра интеллектуальной собственности о положительном результате предварительной экспертизы по заявке №а20080679 от 28.05.2008 на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение от 13.08.2008). Данный способ применяется в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита, включающем оперативное вмешательство, декомпрессию кишечника, санацию и дренирование брюшной полости, а также адекватную антибактериальную, инфузионно-трансфузионную и симптоматическую терапию.
2. Применение периферической компьютерной электроэнтерографии позволяет проводить неинвазивную и объективную оценку состояния двигательной функции тонкой кишки больных распространенным гнойным перитонитом во все сроки лечения.
3. Использование среды, содержащей 120 мМ маннитол, 70 мМ сахарозу, 50 мМ трис-НСI, 5 мМ ЭДТА, 2%-ный лиофилизированный сывороточный альбумин быка позволяет выделять митохондрии мышечной оболочки тонкой кишки с высоким уровнем интактности (уведомление Национального центра интеллектуальной собственности о положительном результате предварительной экспертизы по заявке №а20080633 от 19.05.2008 на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение от 1.08.2008).

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах

1. Косинец, В.А. Этиопатогенетические аспекты возникновения и развития распространенного гнойного перитонита / В.А. Косинец // Новости хирургии. – 2005. – № 1. – С. 10-15.
2. Косинец, В.А. Влияние препарата янтарной кислоты «Реамберин» на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец // Новости хирургии. – 2007 – № 4. – С. 8-15.
3. Косинец, В.А. Влияние препаратов «Реамберин» и «Цитофлавин» на динамику структурных изменений тонкой кишки при распространенном перитоните / В.А. Косинец, И.В. Самсонова // Новости хирургии. – 2007 – № 4. – С. 33-41.
4. Косинец, В.А. Структурные изменения внутренних органов при экспериментальном гнойном перитоните / В.А. Косинец, И.В. Самсонова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007 – № 4. – С. 39-46.
5. Косинец, В.А. Функциональное состояние митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007 – № 4. – С. 31-38.
6. Косинец, В.А. Синдром энтеральной недостаточности: патогенез, современные принципы диагностики и лечения / В.А. Косинец // Новости хирургии. – 2008 – № 2. – С. 130-138.
7. Косинец, В.А. Применение препарата «Реамберин» в комплексном лечении больных распространенным гнойным перитонитом / В.А. Косинец, М.Г. Сачек, Г.Г. Кондратенко // Белорусский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 48-51.
8. Косинец, В.А. Реамберин – эффективное антиоксидантное средство / В.А. Косинец, И.Э. Дзержинский // Новости хирургии. – 2008 – № 3. – С. 22-27.
9. Косинец, В.А. Реамберин – эффективное средство устранения энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец // Медицина. – 2008. – № 3. – С. 81-85.

## Статьи в научных сборниках

10. Kosinets, V.A. The influence of Reamberin on mitochondrial functional activity of the intestine muscular layer in acute peritonitis / V.A. Kosinets // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2008. – Vol. 1777, Suppl. 1. – P. S44.
11. Косинец, В.А. Влияние препарата «Реамберин» на ультраструктурные изменения митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец, Е.Л. Рыжковская, И.В. Самсонова // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний / Витебский государственный медицинский университет; редкол.: И.В. Самсонова [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 223-225.

## Тезисы докладов

12. Косинец, В.А. Реамберин – новое средство для лечения синдрома кишечной недостаточности / В.А. Косинец // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 56-ой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ВГМУ / Витебский государственный медицинский университет; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2004. – С. 158-160.
13. Косинец, В.А. Состояние системы свободнорадикального окисления при распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец, Н.Н. Яроцкая, А.А. Рундо // Студенческая наука XXI века: материалы VII научно-практической конференции / Витебский государственный медицинский университет; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 28-31.
14. Косинец, В.А. Диагностика и лечение энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец // Актуальные вопросы хирургии: материалы XXV пленума Правления Ассоциации белорусских хирургов и Республиканской научно-практической конференции, Борисов, 25-26 сентября 2008 г. / редкол: С.И. Леонович [и др.] – Борисов, 2008. – С. 159-160.

## РЭЗІЮМЭ

Косінец Уладзімір Аляксандравіч

Карэкцыя біяэнергетычных працэсаў у мышачнай тканке тонкай кішкі пры пашыраным гнойным перытаніце (клініка-эксперыментальнае даследванне)

**Ключавыя словы:** пашыраны гнойны перытаніт, бурштынавая кіслата, энтеральная недастатковасць, кішэчнік, функцыянальная актыўнасць, мітахондры, АТФ, электрычная актыўнасць.

**Мэта даследвання:** аптымізацыя вынікаў лячэння бальных з пашыраным гнойным перытанітам шляхам уздзеяння на біяэнергетычныя працэсы ў мышачнай абалонке тонкай кішкі.

**Метады даслежвання:** клінічныя, эксперыментальныя, паляраграфічныя, перыферычная электраэнтэраграфія, электроная мікраскапія, біяхімічныя, гісталагічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** Распрацаван метады вылучэння мітахондрий мышачнай абалонкі тонкай кішкі, які дазваляе атрымліваць мітахондры з высокім узроўнем інтактнасці. Усталявана, што адной з прычын узнікнення парэза кішечніка пры пашыраным гнойным перытаніце з'яўляецца парушэнне структурнай цэласнасці і функцыянальнай актыўнасці мітахондрий мышачнай абалонкі тонкай кішкі, зніжэнне ўтварэння АТФ. Вынікам раз'ядноўвання акісляльнага фасфарыліравання з'яўляецца рэзкае зніжэнне сінтэзу макраэргічнага злучэння АТФ, якое мае прамую карэляцыйную сувязь з нізкімі паказчыкамі электрычнай актыўнасці аддзелаў тонкай кішкі. Прэпарат, змяшчаючы бурштынавую кіслату, «Реамберин» з'яўляецца эфектыўным сродкам ліквідацыі дысфункцыі мітахондрий мышачнай абалонкі тонкай кішкі і аднаўлення яе рухальнай актыўнасці пры пашыраным гнойным перытаніце. Ужыванне ў комплексным лячэнні пашыранага гнойнага перытаніта прэпарата, змяшчаючага бурштынавую кіслату, «Реамберин» спрыяе аднаўленню маторна-эвакуаторнай функцыі тонкай кішкі на 3-і суткі пасляперацыйнага перыяду, зніжэнню інтэнсіўнасці працэсаў свабоднарадыкальнага акіслення і эндагеннай інтаксікацыі, што дазваляе знізіць летальнасць з 16,49% да 9,76%

**Вобласць ужывання:** хірургія.

## РЕЗЮМЕ

Косинец Владимир Александрович

Коррекция биоэнергетических процессов в мышечной ткани тонкой кишки при  
распространенном гнойном перитоните  
(клинико-экспериментальное исследование)

**Ключевые слова:** распространенный гнойный перитонит, энтеральная недостаточность, янтарная кислота, кишечник, функциональная активность, митохондрии, АТФ, электрическая активность.

**Цель исследования:** оптимизация результатов лечения больных с распространенным гнойным перитонитом путем воздействия на биоэнергетические процессы в мышечной оболочке тонкой кишки.

**Методы исследования:** клинический, экспериментальный, полярографический, периферическая электроэнтерография, электронная микроскопия, биохимический, гистологический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Разработан метод выделения митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки, который позволяет получать митохондрии с высоким уровнем интактности. Установлено, что одной из причин возникновения пареза кишечника при распространенном гнойном перитоните является нарушение структурной целостности и функциональной активности митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки, снижение образования АТФ. Следствием разобщения окислительного фосфорилирования является резкое снижение синтеза макроэргического соединения АТФ, которое имеет прямую корреляционную связь с низкими показателями электрической активности отделов тонкой кишки. Препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин» является эффективным средством ликвидации дисфункции митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки и восстановления ее двигательной активности при распространенном гнойном перитоните. Применение в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» способствует восстановлению моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки на 3-и сутки послеоперационного периода, способствует снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления и эндогенной интоксикации, что позволяет снизить летальность с 16,49% до 9,76%.

**Область применения:** хирургия.

## SUMMARY

Kosinets Vladimir Alexandrovich

Correction of bioenergetic processes in muscular tissue  
of small intestine in widespread purulent peritonitis  
(clinical and experimental study)

**Key words:** widespread purulent peritonitis, enteral insufficiency, amber acid, intestine, functional activity, mitochondria, ATP, electric activity.

**Aim of the study:** optimization of the results of treatment patients with widespread purulent peritonitis by influence on bioenergetic processes in small intestine's muscular cover.

**Methods of the study:** clinical, experimental, polarographic, peripheral electroenterography, electronic microscopy, biochemical, histological, статистический.

**Obtained results and their novelty.** The method of small intestine's muscular cover mitochondria isolation which allows receiving high level intact mitochondria has been developed. It is established that one of the reasons of paresis at a widespread purulent peritonitis is infringement of structural integrity and functional activity of small intestine's muscular cover mitochondria and decrease in ATP formation. A consequence of dissociation of oxidative phosphorylation is a sharp decrease in ATP synthesis which has direct correlation communication with low indicators of electric activity of small intestine's departments. The preparation «Reamberin», which contains acid, is an effective remedy of liquidation of small intestine's muscular cover mitochondrial dysfunction and restoration of its impellent activity at a widespread purulent peritonitis. Administration of «Reamberin» in complex treatment of a widespread purulent peritonitis promotes restoration of the intestine's peristalsis on the 3rd day of postoperative period, decrease of free-radical processes intensity and endogenous intoxication that allows to lower lethality from 16,49 % to 9,76%.

**Application area:** surgery.