

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

УДК 616.381-002-008.9-097.3-092.4

СОКОЛОВ
Юрий Анатольевич

**ОЦЕНКА КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ
И МЕТОДЫ ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
(экспериментально-клиническое исследование)**

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.27 – хирургия

Минск 2008

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Алексеев Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Завада Николай Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной хирургии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Мармыш Геннадий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 18 февраля 2009 года в 15.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.03 при государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки 3, корпус 3, тел. (8-017) 287-00-83, e-mail: rimvlad@rambler.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Автореферат разослан 17 января 2009 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук



Римашевский В.В.

Проблема распространенного перитонита остается одной из наиболее актуальных для абдоминальной хирургии, так как ни совершенствование способов диагностики, ни внедрение современных схем лечения существенно не снизили летальность и частоту осложнений в послеоперационном периоде [Гостищев В.К. и др., 2002; Гринберг А.А., 2000; Ерюхин И.А. и др., 2003; Илюкевич Г.В., 2004; Луцевич О.Э. и др., 2005; Савельев В.С. и др., 2006; Седов В.М. и др., 2008; Fry D.E. et al., 2002; Terg R. et al., 2008; Zugel N. et al., 2002].

Пересмотр взглядов на патогенез распространенного перитонита с позиций абдоминального сепсиса позволил по-новому оценить роль ведущих метаболических нарушений: гипоксии, эндогенной интоксикации и вторичного индуцированного иммунодефицита в развитии полиорганной недостаточности (ПОН) [Абакумов М.М., и др., 2007; Гельфанд Б.Р. и др., 1999; Савельев В.С. и др., 2006; Baue A.E. et al., 1998; Berger D. et al., 1998; Bone R.C., 1992; 1996; 1997; Fry D.E. et al., 2002].

Вместе с тем, нуждаются в уточнении отдельные вопросы танатогенеза перитонита с учетом роли доминирующих патоморфологических изменений органов и систем в развитии ПОН с целью дальнейшей оптимизации диагностических критериев и лечебной программы.

В доступных литературных источниках отсутствуют сведения о стадийных изменениях показателей системной гемодинамики, кислотно-основного состояния (КОС), газового состава, основных иммунных нарушений с учетом рейтинговых значений, в значительной степени определяющих прогноз течения перитонита в послеоперационном периоде. Не изучена активность одного из основных медиаторов воспаления – NO-синтетазы в центральном органе иммуногенеза (тимусе) при экспериментальном перитоните.

Несмотря на обширный арсенал диагностических исследований для выявления послеоперационного перитонита (в том числе латентно протекающего), результаты его применения не полностью удовлетворяют специалистов, нередко приводят к запоздалым оперативным вмешательствам, процент которых колеблется от 17 до 47%, а послеоперационная летальность составляет 60-80% и более [Шуркалин Б.К. и др., 2007; Fry D.E. et al., 2002; Sailer C.A., 2000; Wittmann D.H., 1996].

При этом в доступной литературе отсутствуют сведения о значимости и диагностической эффективности применения малоинвазивных методов диагностики распространенного послеоперационного перитонита.

Таким образом, огромное разнообразие методов диагностики и лечения распространенного перитонита свидетельствует, скорее, об их недостаточной эффективности, что требует проведения дальнейших исследований по поиску новых диагностических и лечебных направлений, воздействующих на ключевые звенья пато- и танатогенеза данной патологии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета в Белорусском государственном медицинском университете «Совершенствование направлений диагностики, профилактики и комплексного лечения хирургических заболеваний и травм мирного времени» (№ государственной регистрации в УГР НИОКР 20063857, сроки выполнения - 2006-2010 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность комплексного лечения распространенного перитонита путем разработки рационального диагностического комплекса и совершенствования схемы коррекции основных метаболических нарушений.

Задачи исследования:

1. На основе ретроспективного патологоанатомического анализа определить основные механизмы танатогенеза распространенного перитонита с учетом корреляционных взаимосвязей между отдельными компонентами ПОН.

2. В эксперименте оценить ведущие клиничко-метаболические стадийные нарушения гомеостаза при перитоните и эффективность их коррекции с помощью различных лекарственных комбинаций.

3. Оценить целесообразность использования малоинвазивных методик диагностики послеоперационного атипично вялопротекающего перитонита у больных с нарастающей ПОН.

4. Изучить диагностическую значимость критериев синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), лейкоинтоксикационных индексов, стадийных нарушений системной гемодинамики, КОС, газового состава крови и иммунных нарушений у больных распространенным перитонитом при различных исходах; разработать на основе коэффициента их диагностической ценности рейтинговые формулы постадийных метаболических нарушений.

5. Применить в клинических условиях рациональную схему коррекции метаболических нарушений у больных перитонитом с учетом гипоксических, интоксикационных и иммунологических расстройств.

Объект исследования: 173 белые рандомбредные крысы, результаты комплексного лечения 257 больных распространенным перитонитом, 253 аутопсии и 211 гистологических препаратов внутренних органов умерших от распространенного перитонита.

Предмет исследования: основные метаболические, структурные и функциональные нарушения органов и систем при распространенном

перитоните и влияние предложенных методов диагностики, прогнозирования и коррекции на показатели лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Ретроспективное исследование микроскопических изменений внутренних органов у умерших от распространенного перитонита с использованием факторного анализа методом главных компонент впервые позволило выделить 3 математических фактора (детоксикации и выведения; коагуляционно-транспортный и кардио-респираторный), описывающих 74,7% дисперсии морфологических признаков полиорганной недостаточности и акцентирующих внимание на полноценную интраоперационную санацию первичного воспалительно-деструктивного очага и адекватное послеоперационное комплексное лечение.

2. Экспериментально подтверждены положения о нарастании эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома, стадийном изменении индукции NO-синтетазы в тимусе, интенсификации процессов перекисного окисления липидов и белков (ПОЛ и ПОБ) на фоне снижения активности факторов антиоксидантной защиты (АОЗ), реакций естественной иммунорезистентности и иммуногенеза при прогрессировании перитонита; обосновано дополнение схемы их коррекции комбинацией иммуномодуляторов (имунофан + циклоферон) и реамберина.

3. Анализ результатов применения предложенных малоинвазивных методик для диагностики послеоперационного атипично вялопротекающего перитонита (латероперитонеопункция и динамическая мирилапароревизия) подтвердил их высокую эффективность (90 и 92,9% соответственно), малотравматичность, возможность применения у крайне тяжелых больных с нарастающей ПОН.

4. Объективными критериями неблагоприятного исхода распространенного перитонита являются: снижение парциального давления углекислого газа в крови менее 32 мм рт.ст. ($\chi^2=9,0$; $p<0,0027$), отсутствие адекватной реакции со стороны периферической крови (уровня лейкоцитов) в ответ на генерализованное воспаление брюшины ($\chi^2=5,15$; $p<0,0232$), гиподинамический тип гемодинамических расстройств, нарастание гипоксемии, дыхательного алкалоза и развитие некардиогенного отека легких; по результатам анализа 22 иммунных показателей разработана «программа-калькулятор» для оценки степени рейтинговых иммунных расстройств.

5. Применение длительной внутриаортальной инфузионной терапии в комплексной коррекции метаболических нарушений у больных распространенным перитонитом с включением реамберина, циклоферона и имунофана обеспечивает быструю стабилизацию основных показателей гомеостаза: снижение выраженности интоксикационного синдрома,

нормализацию микроциркуляции и перфузии тканей, а также эффективную коррекцию иммунных расстройств к 7-м суткам послеоперационного периода, что способствует уменьшению летальности и сокращению числа послеоперационных осложнений.

Личный вклад соискателя

Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования. Соискателем лично осуществлены разработка подходов к решению поставленных задач и выбор методов исследований, самостоятельно выполнено большинство экспериментов на животных (консультант – заведующий лабораторией общей токсикологии РНПЦ гигиены МЗ РБ д.м.н. Половинкин Л.В.), проведен ретроспективный патологоанатомический (консультант - заведующий кафедрой патологической анатомии БелМАПО доцент, к.м.н. Рогов Ю.И.), клинический анализ и часть иммуногистохимических исследований (консультант – проректор по международной работе БГМУ, д.м.н., профессор Руденок В.В.); создана компьютерная база данных, проведена статистическая и графическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлена рукопись диссертации. При непосредственном участии автора выполнена часть оперативных вмешательств при распространенном перитоните на базах кафедры военно-полевой хирургии (ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь» (432 ГВКМЦ), УЗ «4 клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска (4 ГКБ), УЗ «2 клиническая больница» г. Минска (2 ГКБ); начальник кафедры – д.м.н., профессор, полковник м/с Жидков С.А.; начальник 2 хирургического отделения 432 ГВКМЦ, д.м.н., полковник м/с Бордаков В.Н.).

Научные результаты и эффективность предложенного способа, изложенные в работах 12, 13, 14, 30, 31 и 32, получены автором единолично. Соавторами научных публикаций 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33 и 34 осуществлено руководство и методическая помощь в ряде клинических, лабораторных и экспериментальных исследований.

Апробация результатов диссертация

Результаты исследований доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Стратегия развития экстренной медицинской помощи», посвященной 25-летию ГКБ СМП (Минск, 2003); объединенном Пленуме Республиканской комиссии по гигиене и правления Белорусского научного общества гигиенистов «Современные проблемы гигиенической науки и практики» (Минск, 2003); III съезде онкологов и радиологов СНГ (Минск, 2004); научно-практической конференции «Экологические проблемы профпатологии, гигиены труда, токсикологии, иммунологии и аллергологии» (Минск, 2004); XXIV Пленуме

Правления Ассоциации белорусских хирургов «Актуальные вопросы гнойно-септической и панкреато-билиарной хирургии» (Минск, 2004); научно-практической конференции, посвященной 10-летию военно-медицинского факультета в БГМУ «Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования» (Минск, 2005); Всеармейской международной конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления в медицине», посвященной 200-летию 432 ГВКМЦ (Минск, 2005); XIII съезде хирургов Республики Беларусь «Проблемы хирургии в современных условиях» (Гомель, 2006), заседании городского общества хирургов (Минск, 2007); XXV Пленума Ассоциации белорусских хирургов и Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Борисов, 2008).

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 34 научных работы, из которых 16 - статьи в рецензируемых журналах общим объемом 4,89 авторских листа (из них 3 статьи - единолично), 18 – в сборниках научных трудов, материалах конференций (3 - единолично). По результатам исследований получены 10 удостоверений на рационализаторские предложения, 1 патент на изобретение, утверждены 2 инструкции (МЗ и МО РБ) по клиническому применению способа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, перечня условных обозначений, общей характеристики исследования, основной части, включающей 4 главы результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 389 использованных источников (28 страниц) и 34 публикации соискателя (5 страниц), 2 приложений на 21 странице. Полный объем диссертации изложен на 167 страницах машинописного компьютерного текста. Из них таблицы, приложения и рисунки занимают 60 страниц (49 таблиц и 40 рисунков на 39 страницах), библиографический список – 33 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на 173 белых рандомизированных крысах. Перед выполнением экспериментальных исследований животные прошли трехнедельный карантин в ЦНИЛ РНПЦ гигиены. Все оперативные вмешательства, болезненные манипуляции и выведение из опытов (путем декапитации) проводили под галотановым наркозом.

В I серии (n=49) изучены физиологические и лабораторные показатели экспериментального перитонита и перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом (АС). Во II серии на 45 животных проведена оценка выживаемости в различные стадии перитонита и перитоните, осложненном АС.

Определение показателей общеклинического анализа крови, лейкоцитарной формулы, биохимического комплекса производили по стандартным методикам [Колб, В.Г. и др., 1993; Меньшиков В.В., 1987]. Уровень продуктов ПОЛ, диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови и малонового диальдегида (МДА) в гемолизатах эритроцитов, общую активность глутатионредуктазы (ГлРД) и супероксиддисмутазы (СОД) в 1 мл гемолизата крови, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли спектрофотометрическими методами в полосе поглощения 233, 532 и 280 нм соответственно [Гончаренко М.С. и др., 1985; Карпищенко А.И. и др., 1997; Кузовкова Н.А. и др., 1992]. Выраженность ПОБ определяли по накоплению продуктов их окисления – битирозина и триптофана (с учетом флуоресцентной реакции) [Дубинина Е.Е. и др., 2000; Шаронов Б.П. и др., 2000].

Иммуногистохимическое исследование микросрезов ткани тимуса выполняли непрямым пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием специфических поликлональных антител к индуцированной NO-синтетазе. Оценка результатов проведена на светооптическом уровне с использованием микроскопа «Axiophot» [Zeiss, Германия] и подсчетом числа иммуноположительных клеток на площади срезов, равной 0,15 мм² под увеличением ×400 [Roudenok V. et al., 1999].

В III серии опытов (n=44) выполняли оценку эффективности лечения экспериментального перитонита с использованием различных иммуномодуляторов: циклоферона («ЦФ», n=8); имунофана («И», n=10); полиоксидония («П», n=9) и сочетания имунофана и циклоферона («И» + «ЦФ», n=8). Контролем служили данные исходных показателей животных в токсической стадии перитонита без лечения из I серии опытов (ТСтП; n=12) и показатели лечения перитонита с использованием только одного антибиотика цефтриаксона («Ц», n=9, или группа т.н. 2-го контроля). Дозировали препараты из расчета на 1 кг массы тела, исходя из средних разовых доз для детей 10-12 лет: 0,005% раствор имунофана – 0,35 мг/кг; 12,5% раствор циклоферона – 1,25 мг/кг; цефтриаксона – 25 мг/кг; 0,0006% раствор полиоксидония – 0,6 мг/кг.

В IV серии экспериментов (n=35) произведена оценка эффективности лечения перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, при использовании различных лекарственных комбинаций – антибиотика (цефтриаксон) и имунофана («Ц» + «И»; n=8); антибиотика (цефтриаксон), имунофана, пентоксифиллина (ПФ) и диклофенака натрия (Д) («Ц» + «И» + «ПФ» + «Д»; n=8); антибиотика (меропенем) с представленной выше

комбинацией («М» + «И» + «ПФ» + «Д»; n=10); сочетания меропенема с комбинацией иммуномодуляторов (имунофан + циклоферон) и антигипоксантом реамберином (Р) («М» + «И» + «ЦФ» + «Р»; n=9). Контролем служили показатели интактных животных из I серии опытов (n=9), а также показатели гомеостаза животных с экспериментальным перитонитом (без лечения, т.н. 2-й контроль; n=9). Дозировали препараты из расчета на 1 кг массы тела, исходя из средних разовых доз для детей.

Проведен анализ результатов обследования и лечения 257 больных распространенным перитонитом, находившихся на лечении в хирургических и реанимационных отделениях 432 ГВКМЦ, 4 ГКБ, 2 ГКБ, клинической дорожной больницы на станции Минск (в настоящее время 11 ГКБ) в 1999-2007 гг.

Выделено 2 периода лечения: первый (1999-2003 гг., n=162), в котором проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения больных без применения разработанных принципов, и второй (2003-2007 гг., n=95), когда в проспективном рандомизированном исследовании оценена эффективность разработанных схем диагностики и лечения. Из 162 пациентов с распространенным перитонитом программированные релапаротомии в I периоде выполнены в 16 случаях (9,87% от всех операций); во II периоде из 95 пациентов – в 26 случаях (27,37%).

Для установления стадии перитонита и тяжести клинического течения использована классификация К.С. Симоняна (1971 г.), дополненная общими критериями абдоминального сепсиса (перитонит при отсутствии признаков сепсиса; перитонит с абдоминальным сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком) с указанием степени полиорганной дисфункции. Для оценки распространенности перитонита использована классификация В.Д. Федорова (1974) с дополнениями Е.Г. Григорьева и соавт. (1996); для оценки этиологических факторов - классификация В.С. Савельева и соавт. (2000). Тяжесть состояния пациентов оценивали с помощью критериев SIRS в модификации R.C. Bone et al. (1992), а также шкал SAPS и APACHE – II. Общепринятое хирургическое лечение включало традиционное («закрытое») ведение брюшной полости у 215 больных (83,7%); использование этапных (программируемых) релапаротомий – у 42 пациентов (16,3%). Во II периоде в комплексном послеоперационном лечении 35 пациентам с распространенным перитонитом использована предложенная схема комбинированного применения лекарственных препаратов: 400-800 мл 1,5% раствора реамберина на 1-5-е сутки после операции, 2 мл 12,5% раствора циклоферона на 1; 2; 4 и 6-е сутки послеоперационного периода (при необходимости – через 24 часа на 8-10-е сутки) путем длительных внутриаортальных инфузий, а также внутримышечное введение по 1 мл 0,005% раствора имунофана на протяжении 1-5-х суток послеоперационного периода; 36 пациентам проведено комплексное

лечение с использованием комбинации иммуностропных препаратов «имунофан + циклоферон»; у 12 пациентов в комплексное послеоперационное лечение дополнительно был включен метод УФО крови; у 12 – чрескожное озвучивание зон иммунокомпетентных органов (селезенки, тимуса), а также печени в течение 5-10 дней после операции.

Для оценки системной гемодинамики использовали показатели эхокардиографии на аппаратах SSH-140A (Toshiba, Япония) и SSI-5000 (Sono-Scape, Китай), компьютерном реографическом комплексе «Реоспектр» («Нейрософт», Россия).

Параметры газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной и смешанной венозной крови, степень насыщения гемоглобина кислородом и концентрацию гемоглобина в крови, коэффициент оксигенации PaO_2/FiO_2 , процентное содержание кислорода и углекислого газа в альвеолярном газе исследовали с помощью анализатора ABL-330 («Radiometer», Дания); гемоксиметра OSM-2 («Radiometer», Дания). оксигнографа «Рапох» («Godart», Голландия).

Для определения показателей общего анализа крови и биохимического комплекса использовали автоматический гематологический анализатор BS-1800 (Mindray Co, Германия), аналитический фотометр E POLL-20 (E POLL, Австрия). Показатели коагулограммы устанавливали по стандартным унифицированным методикам [Колб В.Г., 1993; Меньшиков В.В., 1987].

Степень эндогенной интоксикации оценивали путем определения уровня молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови по методике Н.Н. Габриэлян и соавт. (1983), ЛИИ Кальф-Калифа, Островского, ИСЛК Ябучинского по стандартным формулам гемограммы.

Иммунологические показатели оценивали по стандартным унифицированным методикам [Караулов А.В. и др., 1999; Ярилин А.А., 1999; Меньшиков В.В., 1987].

Катетеризация аорты проводилась в условиях рентгенхирургического отделения 432 ГВКМЦ в кабинете ангиографии, под контролем рентгенодиагностического аппарата «ТУР-Д 1500» с рентгеноскопией аорты и визуализацией положения катетера путем введения урографина.

Латероперитонеопункцию и минилапароскопию выполняли в перевязочной, операционной или, реже, в палате интенсивной терапии под местной анестезией 0,25%-ным раствором новокаина. В качестве пункционной иглы использовали специальную иглу Вереша, предназначенную для наложения пневмоперитонеума.

Проведена оценка методом сплошной выборки 253 протоколов вскрытия, 211 гистологических препаратов внутренних органов умерших от распространенного перитонита по данным Минского городского

патологоанатомического бюро, патологоанатомического отделения клинической Дорожной больницы на станции Минск, патологоанатомического отделения 432 ГВКМЦ.

Статистическую обработку экспериментального, клинического и ретроспективного патологоанатомического исследований проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 6 – Index, Stat. Soft Inc., USA) [Реброва О.Ю., 2002], STATGRAPHICS PLUS 5.1. for Windows [Дюк В., 1997]. Для количественных нормально распределенных признаков проводили оценку статистической достоверности с помощью критерия Стьюдента (t), непараметрические критерии: для сравнения динамики показателя в исследуемой и контрольной группах – критерий Уилкоксона для парных сравнений (Wilcoxon matched pairs test); χ^2 -критерий (V-square), χ^2 -критерий с поправкой Йетса на непрерывность – при использовании абсолютных частот менее 10 (Yates corrected Chi-square), точный критерий Фишера (Fisher exact p). Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (вероятность выше 95%) и высоко достоверными при $p < 0,001$ (вероятность выше 99,9%) [Гланц С., 1998]. Расчет экономической эффективности исследования осуществляли в соответствии с инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [Мовчан К.А., 2003].

Результаты исследования

Проведенный ретроспективный патологоанатомический анализ показал, что доминирующей причиной летальных исходов при прогрессировании гнойного воспаления брюшины является полиорганная недостаточность, имевшая место в 68,8% случаев. В 63,2% выявлены морфологические признаки недостаточности 3 и более органов и систем. Основными «органами-мишенями» при прогрессировании перитонита являются легкие, сердце и почки, морфологические и клинические признаки недостаточности которых выявлены в 60,9; 59,7 и 54,5% случаев соответственно. Существенную роль в танатогенезе больных с интраабдоминальной инфекцией играет послеоперационный перитонит, который встречается у каждого 3-го умершего (причем примерно в 5% случаев данное осложнение не диагностируется прижизненно). Ошибки диагностического, технического и тактического плана (20,9%), диктуют необходимость дальнейшего совершенствования методик диагностики латентно протекающего воспаления брюшины в послеоперационном периоде.

Впервые проведенный факторный анализ танатогенеза распространенного перитонита (методом главных компонент) позволил выделить 3 математических фактора (рисунок 1), описывающих 74,7%

дисперсии морфологических признаков полиорганной недостаточности у умерших: детоксикации и выведения; коагуляционно-транспортный и кардио-респираторный. 33% дисперсии, приходящиеся на 1-й фактор (детоксикации и выведения) подтверждают ведущую роль интоксикации в развитии полиорганной недостаточности при распространенном перитоните.

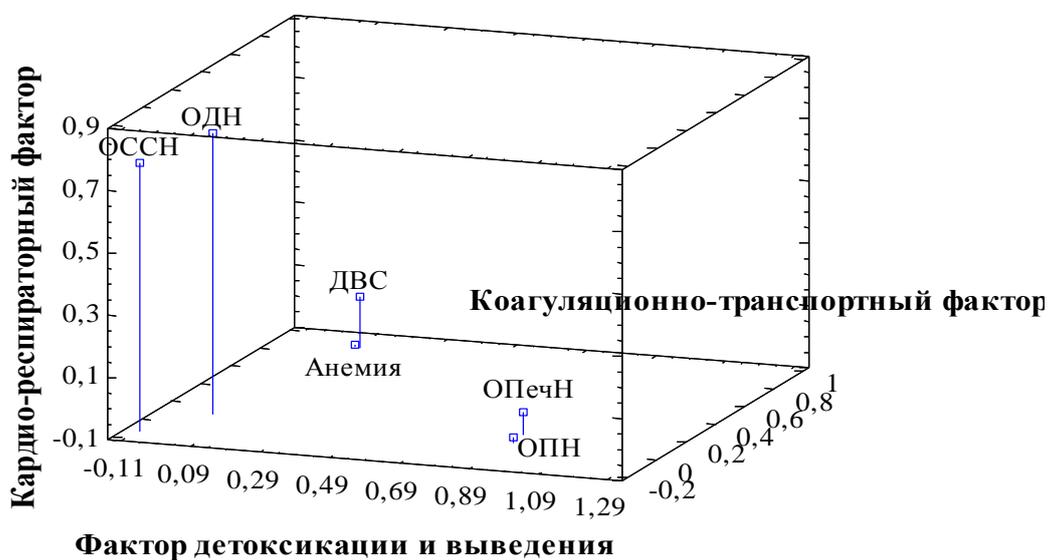


Рисунок 1 – Пространственное отображение факторных нагрузок показателей полиорганной недостаточности у умерших от распространенного перитонита

По результатам проведенных экспериментальных исследований установлено, что прогрессирование перитонита сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ и ПОБ за счёт достоверного увеличения их промежуточных метаболитов – МДА и ДК в 3,25 ($p < 0,05$) и 7,38 ($p < 0,01$) раза и 1,8 ($p < 0,05$) и 4,6 ($p < 0,01$) раза (соответственно для токсической стадии и стадии ПОН по отношению к контролю); увеличения в 1,92 и 3,8 раза ($p < 0,05$) к контролю конечного продукта ПОБ битирозина на фоне резкого снижения промежуточного продукта ПОБ триптофана (в 2,55 и 7,7 ($p < 0,01$) раза соответственно к контролю для тех же стадий перитонита). Одновременно отмечено снижение уровня факторов АОЗ – СОД и ГлРД в 1,21 и 1,24 ($p < 0,05$) раза и 1,88 ($p < 0,05$) и 2,78 ($p < 0,01$) раза соответственно к контролю, рН брюшной полости, показателей естественной иммунорезистентности – бактерицидной активности сыворотки (БАС) и экссудата (БАЭ), лизоцима сыворотки крови, увеличение количества нейтрофилов (в 92,1 и 133,5 раза, $p < 0,001$) в экссудате брюшной полости на фоне иммуногистохимической картины потери (в 3,17 – 3,24 раза к реактивной стадии перитонита, $p < 0,01$) активности везикул индуцированной NO-синтетазы в ткани тимуса (рис. 2а-б).



а

б

а – реактивная стадия экспериментального перитонита;

б – стадия ПОН экспериментального перитонита.

Рисунок 2–Экспрессия NO-синтетазы в тимусе белой крысы при различных стадиях экспериментального перитонита. Непрямой иммунопероксидазный (иммунофлуоресцентный) метод. Окраска диаминобензидином. Ув. × 400

Применение комбинации современных иммуномодуляторов – тимического пептида 4-го поколения (имунофана) с индуктором γ -интерферона (циклофероном) в сочетании с цефтриаксоном способствует снижению ССВО, уровня эндогенной интоксикации, повышению активности факторов неспецифической резистентности (БАС, БАЭ, ЦИК и индуцированной NO-синтетазы в ткани тимуса). Применение меропенема в сочетании с оптимальной комбинацией иммуномодуляторов («имунофан + циклоферон») и комплексным препаратом «реамберин» к 5-м суткам лечения приводит к стабилизации абсолютных значений физиологических, гематологических, биохимических (ПОЛ, ПОБ), иммунологических показателей, достоверно не отличавшихся от контроля ($p > 0,05$).

По результатам проведенных клинических исследований установлено, что наиболее значимыми признаками ССВО при неблагоприятном исходе являются: снижение парциального давления углекислого газа в крови менее 32 мм рт.ст. ($\chi^2=17,49$; $p < 0,000029$), а также отсутствие адекватной реакции со стороны периферической крови (уровня лейкоцитов) в ответ на генерализованное воспаление брюшины ($\chi^2=7,16$; $p < 0,0075$). При неблагоприятном исходе перитонита отмечено превышение индексов интоксикации (Кальф-Калифа (ЛИИ), Островского, Ябучинского (ИСЛК)), а также индекса Альговера-Бурри в 16,1; 13,1; 5,47 ($p < 0,001$) и 1,51 ($p < 0,05$) раза соответственно к нормальным значениям.

В стадии ПОН у выживших пациентов с перитонитом имели место проявления гипердинамического синдрома: предельно высокая тахикардия (в 1,81 раза, $p < 0,05$); рост сердечного индекса (СИ) и минутного объема сердца (МОС) в 1,71 и 1,46 раза ($p < 0,05$) на фоне резкого снижения общего

периферического сопротивления сосудов (ОПСС) в 1,72 раза соответственно, что свидетельствовало о высокой степени периферического шунтирования кровотока и блокаде микроциркуляторного русла. При неблагоприятном исходе перитонита системная гемодинамика приобретала гиподинамический тип: снижение ударного индекса (УИ) и МОС (в 2,25 и 2,18 раза к контролю, $p < 0,05$); среднединамического артериального давления (САД), СИ и ОПСС - в 1,4; 1,31 и 1,1 раза соответственно на фоне роста центрального венозного давления (ЦВД) в 3,18 раза (к фазе обратимых изменений ПОН, $p < 0,05$), что подтверждает необходимость применения длительных внутриаортальных инфузий, обеспечивающих снижение волемической нагрузки на малый круг кровообращения, а также улучшающих периферический и органный кровоток.

У больных перитонитом в токсической стадии процесса выявлено снижение коэффициента оксигенации (PaO_2/FiO_2), стандартного бикарбоната (SBC) и $PaCO_2$ в 1,12 ($p < 0,05$); 1,05 и 1,23 раза (к контролю), что свидетельствовало о сочетании гипоксемии, гипокапнии и метаболического ацидоза вследствие нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения и альвеолярно-капиллярной диффузии. При неблагоприятном исходе перитонита отмечено резкое снижение коэффициента оксигенации PaO_2/FiO_2 в 1,13 раза к стадии обратимой ПОН ($p < 0,05$) при дальнейшем росте гипокапнии и дыхательного алкалоза, сопровождающихся респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ) и некардиогенным отеком легких, а также вентиляционной обструкцией дыхательных путей, что подтверждает необходимость применения препаратов метаболической коррекции и субстратного протезирования процессов тканевого метаболизма (реамберин).

Впервые определены формулы постадийных гемодинамических расстройств, нарушений КОС и газового состава крови, составляющих основные компоненты динамического мониторинга:

1. Токсическая стадия: $ОПСС_2^+$; $ЧСС_2^+$; $ЦВД_1^-$; SBC_1^- ; $PaO_{2\ 1}^-$; $PaCO_{2\ 1}^-$.
2. Стадия ПОН:
 - обратимых изменений: $ОПСС_2^-$; $ЧСС_3^+$; $ЦВД_2^-$; SBC_1^+ ; $PaO_{2\ 1}^-$; $PaCO_{2\ 1}^-$;
 - необратимых изменений: $ЧСС_3^+$; $САД_1^-$; $УИ_2^-$; SBC_1^+ ; $PaO_{2\ 2}^-$; $ЧД_3^+$.

Постадийная оценка иммунного статуса у больных перитонитом в токсической стадии и стадии обратимой ПОН позволила определить рейтинговые алгоритмы иммунных расстройств для каждого звена иммунитета, что способствовало созданию «программы-калькулятора» для экспресс-оценки иммунологических нарушений (рис. 3).

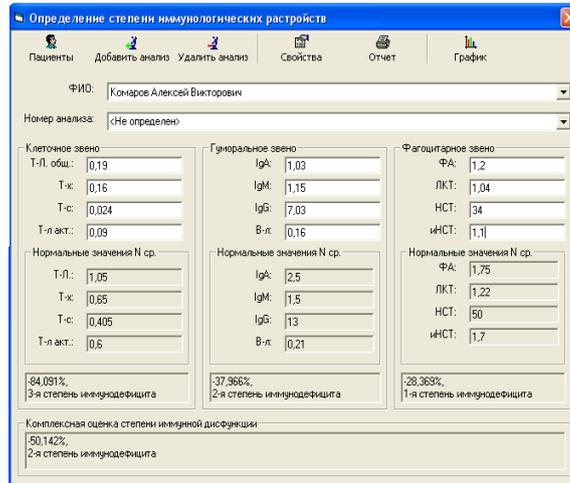


Рисунок 3 – Диалоговое окно «программы-калькулятора»

Длительная внутриаортальная инфузионная терапия в послеоперационном периоде у больных распространенным перитонитом с включением предложенной схемы комбинированного использования реамберина, циклоферона и имунофана к 7-м суткам послеоперационного периода способствовала снижению показателей интоксикации – МСМ, ЛИИ Кальф-Калифа и ИСЛК Ябучинского, нормализации биохимического комплекса – мочевины и общего билирубина в 1,12 ($z=2,35$; $p=0,018$) и 1,2 ($z=2,42$; $p=0,016$) раза соответственно, относительно показателей группы сравнения, нормализации процессов микроциркуляции и перфузии тканей на фоне стабилизации ЦВД; САД; увеличения УО и МОС - в 1,07 ($z=2,76$; $p=0,006$) и 1,05 ($z=2,22$; $p=0,03$) раза, снижения ОПСС и ЧСС в 1,04 ($z=3,46$; $p=0,005$) и 1,06 ($z=2,26$; $p=0,025$) раза соответственно (рис. 4).

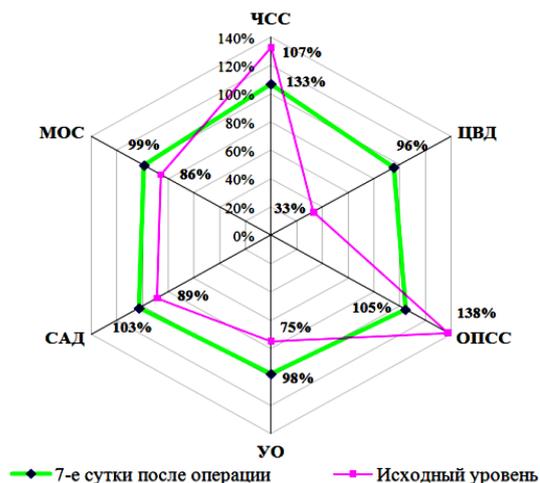


Рисунок 4 - Динамика показателей системной гемодинамики у пациентов основной группы

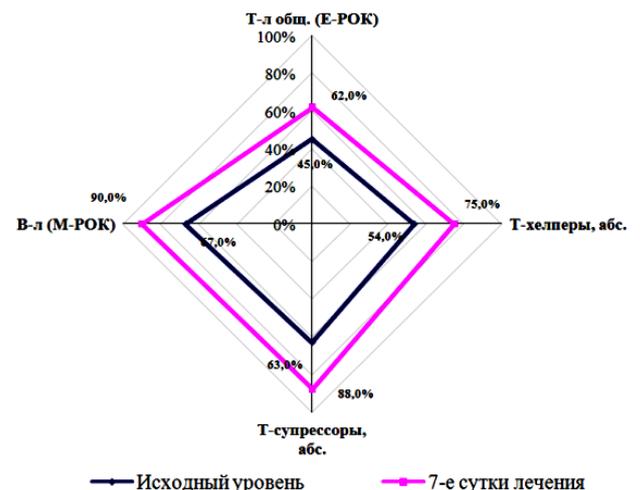


Рисунок 5 - Изменение основных показателей клеточного иммунитета у пациентов основной группы

Также отмечена стабилизация содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций – Т-хелперов и Т-супрессоров (рост содержания в 1,37 ($z=3,52$; $p=0,00044$); 1,38 ($z=3,52$; $p=0,00044$) и 1,38 ($z=3,41$; $p=0,0006$) раза соответственно к исходному уровню по абсолютному числу) (рис. 5); снижение в 2,3 раза уровня лейко-Т-клеточного индекса ($z=3,52$; $p=0,00044$), достоверная стабилизация уровня иммуноглобулинов основных классов – G, A и M (в 1,48; 1,24 и 1,44 раза соответственно относительно исходного уровня $p<0,001$) на фоне существенного роста фагоцитарной активности нейтрофилов (в 1,82 раза к исходному уровню, $z=3,52$; $p=0,00044$).

Совершенствование диагностических критериев, в том числе малоинвазивных, способствующих своевременной санации брюшной полости, внедрение предложенной методики коррекции основных метаболических нарушений способствовали снижению частоты послеоперационных осложнений с 22,2% до 10,5%, общей летальности – с 30,3% до 18,9% (таблица).

Таблица - Показатели лечения в сравниваемые периоды у больных с распространенным перитонитом

Показатель	I изучаемый период (n=162)	II изучаемый период (n=95)	Значимость различий
Продолжительность пребывания в ОИТАР, сут.	7,06±0,99	5,74±0,89	$z=3,937$; $p=0,000083$
Частота послеоперационных осложнений, %	22,2	10,5	$\chi^2=5,26$; $p=0,0219$
Общая летальность, %	30,3	18,9	$\chi^2=3,97$; $p=0,0464$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. По результатам впервые проведенного факторного анализа танатогенеза распространенного перитонита методом главных компонент выделено 3 математических фактора, описывающих 74,7% дисперсии морфологических признаков полиорганной недостаточности у умерших от распространенного перитонита. Выявленные корреляционные взаимосвязи между отдельными компонентами ПОН свидетельствуют о важной роли развития «синдрома взаимного отягощения» в танатогенезе распространенного перитонита и требуют обязательного проведения диагностических и лечебных мероприятий, направленных на устранение основных метаболических нарушений: интоксикации, гипоксии и вторичного индуцированного иммунодефицита [1; 2; 3; 8; 10; 11; 12; 14; 15; 17; 18; 19; 20; 24; 25; 28; 29; 32].

2. Впервые проведен анализ динамики содержания везикул NO-синтетазы в ткани тимуса в зависимости от стадии экспериментального перитонита.

Проведенная поэтапная оценка метаболических нарушений при экспериментальном перитоните позволила предложить патогенетически обоснованные лекарственные схемы их коррекции. Наиболее эффективные лекарственные комбинации использованы в лечении больных распространенным перитонитом [4; 5; 6; 7; 9; 12; 17; 18; 20; 21; 22; 23; 26; 27; 30; 33].

3. Анализ результатов применения малоинвазивных методик в диагностике послеоперационного перитонита подтвердил их высокую информативность, низкую травматичность, простоту в исполнении, возможность применения у крайне тяжелых больных с нарастающей ПОН. Вышеуказанные методики могут использоваться на завершающем этапе диагностики для принятия решения о повторной операции [34].

4. Впервые определены формулы поэтапных гемодинамических и иммунных расстройств, нарушений КОС и газового состава крови, составляющих основные компоненты динамического мониторинга (в том числе и при послеоперационном перитоните); обоснована необходимость проведения длительной внутриаортальной инфузионной терапии в комплексной коррекции метаболических нарушений послеоперационного периода [16; 33]. Разработана компьютерная «программа-калькулятор», позволяющая существенно упростить оценку рейтинговых иммунных расстройств у больных распространенным перитонитом в послеоперационном периоде и определить индивидуальную программу иммунокоррекции [16].

5. Комплексная коррекция клинико-метаболических нарушений, включающая длительную внутриаортальную инфузионную терапию с применением разработанной лекарственной комбинации, способствовала снижению показателей интоксикации, гиперкоагуляционного синдрома, нормализации процессов микроциркуляции – перфузии тканей за счет увеличения УО и МОС - в 1,07 ($z=2,76$; $p=0,006$) и 1,05 ($z=2,22$; $p=0,03$) раза; стабилизации содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровня иммуноглобулинов основных классов – G, A и M (в 1,48; 1,24 и 1,44 раза соответственно, $p<0,001$) на фоне существенного роста фагоцитарной активности нейтрофилов (в 1,82 раза к исходному уровню, $z=3,52$; $p=0,00044$) [12; 33].

Объективизация критериев к выполнению программированных релапаротомий, послеоперационному мониторингу (с учетом критериев ССВО, лейкоинтоксикационных индексов, поэтапных изменений показателей гемодинамики, КОС и газового состава крови, формул иммунных нарушений), способствовали улучшению результатов лечения больных распространенным перитонитом, сокращению сроков лечения и позволили получить суммарный экономический эффект в 432 ГВКМЦ в размере 6 735 050 рублей (из расчета на одного больного - 192 430 рублей); показатель стоимость/эффективность составил 25 758 рублей в ценах на 06.12.2007 г. [12; 13; 16; 23; 31].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При определении тактики лечения больных распространенным перитонитом важными диагностическими критериями служат показатели системной гемодинамики, газового состава крови и КОС, высоко коррелирующие со стадией и тяжестью процесса:

- токсическая стадия: $ОПСС_2^+$; $ЧСС_2^+$; $ЦВД_1^-$; SBC_1^- ; $PaO_{2\ 1}^-$; $PaCO_{2\ 1}^-$;
- стадия обратимой ПОН: $ОПСС_2^-$; $ЧСС_3^+$; $ЦВД_2^-$; SBC_1^+ ; $PaO_{2\ 1}^-$; $PaCO_{2\ 1}^-$;
- стадия необратимой ПОН: $ЧСС_3^+$; $САД_1^-$; $УИ_2^-$; SBC_1^+ ; $PaO_{2\ 2}^-$; $ЧД_3^+$.

2. Для экспресс-оценки рейтинговых иммунных нарушений у больных распространенным перитонитом в соответствующие диалоговые окна предложенной программы вводится 12 показателей иммунограммы пациента, после чего автоматически производится расчет степени иммунных расстройств, что существенно облегчает интерпретацию данных для выбора индивидуальной схемы иммунокоррекции [Рационализаторское предложение БГМУ № 1616 от 20.04.2008 г., инструкция по клиническому применению, утвержденная начальником военно-медицинского управления Министерства обороны Республики Беларусь 15.04.2008 г.].

3. Для диагностики послеоперационного перитонита, в том числе при его латентной форме, целесообразно использование латероперитонеопункции иглой Вереша по средней подмышечной линии посередине между нижним краем XI ребра и гребнем подвздошной кости перпендикулярно поверхности кожи, натянутой двумя пальцами левой руки до ощущения чувства «провала» после прохождения париетальной брюшины. Результат оценивается по поступлению экссудата «самотоком» в течение 3 минут. При наличии признаков местного перитонита пункция производится на стороне поражения, а при подозрении на распространенный перитонит, - как правило, справа. Минилапароревизия выполняется путем снятия 2-3 швов с послеоперационной раны и последовательного обследования изогнутым корнцангом с небольшим марлевым тупфером боковых каналов, малого таза, поддиафрагмального пространства скольжением тупфера по париетальной брюшине [Рационализаторские предложения БГМУ № 1614; 1615 и 1617 от 20.04.2008 г.].

4. Для повышения эффективности коррекции основных метаболических расстройств базисную длительную внутриаортальную инфузионную терапию, проводимую со скоростью 3-5 мл/мин. объемом 4000-6000 мл в сутки, необходимо дополнять введением:

- 800 мл 1,5% раствора реамберина в сутки на протяжении 5 суток;
- 2 мл 12,5% раствора циклоферона, растворенного в 400 мл физиологического раствора NaCl в сочетании с внутримышечным введением 1 мл 0,005% раствора имунофана (или 2 мкг/кг массы тела) на протяжении 5 суток [патент № 9291; а 20040270; заявл. 30.03.04; опубл. 07.02.07 г.].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Алексеев, С.А. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 2: этиология заболевания / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 2. – С. 31-34.
2. Алексеев, С.А. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 4: полиорганная недостаточность / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 21-25.
3. Алексеев, С.А. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 6: иммунные нарушения и их диагностика / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 2. – С. 12-24.
4. Алексеев, С.А. Патологические особенности стадий экспериментального перитонита / С.А. Алексеев, И.Н. Семененя, И.Э. Адзериho, Ю.М. Гаин, Ю.А. Соколов // Известия НАН Беларуси, серия медицинских наук. – 2005. - № 3. – С. 52-56.
5. Алексеев, С.А. Использование современных иммунокорректоров в комплексном лечении перитонита / С.А. Алексеев, И.Н. Семененя, И.Э. Адзериho, Ю.М. Гаин, Ю.А. Соколов / Известия НАН Беларуси, серия медицинских наук. – 2005. - № 4. – С. 16-19.
6. Алексеев, С.А. Схемы противовоспалительной фармакотерапии в комплексном лечении экспериментального перитонита / С.А. Алексеев, И.Н. Семененя, И.Э. Адзериho, Ю.М. Гаин, Ю.А. Соколов // Известия НАН Беларуси, серия медицинских наук. – 2006. - № 1. – С. 27-30.
7. Богдан, В.Г. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 8: лечебная тактика / В.Г. Богдан, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 13-17.
8. Гаин, Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 1: теоретические аспекты и классификация заболевания / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 2. - С. 28-31.
9. Гаин, Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 3: патогенез заболевания / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 12-20.
10. Гаин, Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 5: синдром энтеральной недостаточности / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 2. – С. 9-12.

11. Гаин, Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 7: диагностика, оценка тяжести, прогнозирование / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 9-13.

12. Соколов, Ю.А. Возможности патогенетической коррекции метаболических нарушений у больных распространенным перитонитом / Ю.А. Соколов // Медицинский журнал. – 2006. - № 3. – С. 90-93.

13. Соколов, Ю.А. Особенности проявления признаков синдрома системного воспалительного ответа у больных распространенным перитонитом при различном исходе заболевания / Ю.А.Соколов // Медицинский журнал. – 2006. - № 3. – С. 93-95.

14. Соколов, Ю.А. Ретроспективный патологоанатомический анализ основных причин смерти больных с генерализованной интраабдоминальной инфекцией / Ю.А. Соколов // Медицинский журнал. - 2006. - № 3. – С. 88-91.

15. Соколов, Ю.А. Факторный анализ танатогенеза распространенного перитонита / Ю.А. Соколов, С.А. Алексеев // Военная медицина. – 2007. - № 3. – С. 47-49.

16. Соколов, Ю.А. Постадийная характеристика иммунологических нарушений у больных с распространенным перитонитом и способ их оценки / Ю.А. Соколов, С.А. Алексеев // Военная медицина. – 2007. - № 4. – С. 47-50.

Материалы в сборниках научных трудов, конференций, съездов

17. Алексеев, С.А. Экстракорпоральная иммунотерапия в комплексном лечении больных перитонитом / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, С.В. Шахрай, Ю.А. Соколов // Циклоферон – от эксперимента в клинику. Применение лекарственных форм циклоферона: Сборник научных трудов. – СПб.: изд-во НТФФ «Полисан», 2002. – С. 226-230.

18. Алексеев, С.А. Акупунктурная фармакологическая нейроиммуностимуляция при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, Л.В. Половинкин, С.В. Шахрай, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Экологические проблемы профпатологии, гигиены труда, токсикологии, иммунологии и аллергологии: Сборник материалов научно-практической конференции / Под ред. С.В. Федоровича, С.М. Соколова, В.П. Валькевича – Минск: РДУП «МТЗ Сервис», 2004. – С. 6-7.

19. Алексеев, С.А. Анализ нозологических причин развития интраабдоминальной инфекции / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, Ю.А. Соколов, В.Г. Богдан // Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования: Сборник трудов, посвященных 10-летию ВмедФ в БГМУ / Под ред. С.Н. Шнитко, Ю.М. Гаина, С.А. Алексеева – Минск: Технопринт, 2005. – С. 105-108.

20. Алексеев, С.А. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов, С.М. Журов // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления в медицине: материалы Всеармейской международной конференции, посвященной. 200-летию ГУ «432 ордена Красной Звезды ГВКГ ВС РБ» / Под ред. В.Н. Бордакова – Минск: УП «Технопринт», 2005. – С. 23-24.

21. Алексеев, С.А. Иммуногистохимическая постадийная оценка синдрома энтеральной недостаточности у больных перитонитом / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, В.В. Руденок, Ю.А. Соколов, В.Г. Богдан // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления в медицине: материалы Всеармейской международной конференции, посвященной. 200-летию ГУ «432 ордена Красной Звезды ГВКГ ВС РБ» / Под ред. В.Н. Бордакова – Минск: УП «Технопринт», 2005. – С. 25-26.

22. Алексеев, С.А. Основные принципы иммунокорректирующей терапии у больных распространенным перитонитом / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, Ю.А. Соколов, В.Г. Богдан // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления в медицине: материалы Всеармейской международной конференции, посвященной. 200-летию ГУ «432 ордена Красной Звезды ГВКГ ВС РБ» / Под ред. В.Н. Бордакова – Минск: УП «Технопринт», 2005. – С. 26-27.

23. Алексеев, С.А. Возможности патогенетической коррекции метаболических нарушений у больных распространенным перитонитом / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, Ю.А. Соколов, А.В. Тарасенко // Материалы XIII съезда хирургов РБ «Проблемы хирургии в современных условиях» / Под ред. А.Н. Лызикова: тезисы – Гомель: УО «ГГМУ», 2006. – Т.1. – С. 18-19.

24. Гаин, Ю.М. Оценка основных причин летальных исходов у больных с абдоминальным сепсисом, обусловленным острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.В. Кузьмин, Н.Н. Дорох, Ю.А. Соколов // Стратегия развития экстренной медицинской помощи: Матер. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию БСМП / Под ред. Н.В. Завады. – Минск: РУП «Промпечать». - 2003. – С. 199-200.

25. Гаин, Ю.М. Токсикоиндуцирующий потенциал антибиотиков и его нивелирование при проведении антибактериальной терапии абдоминального сепсиса / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, С.А. Жидков, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Современные проблемы гигиенической науки и практики: Сб. материалов объединенного Пленума Респуб. проблемной комиссии по гигиене и Правл. Бел. Научн. Об-ва гигиенистов / Под ред. В.В. Шевлякова – Барановичи, 2003. – С. 104-105.

26. Гаин, Ю.М. Способ моделирования абдоминального сепсиса в эксперименте / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, Л.В. Половинкин, В.В. Шевляков, С.В. Шахрай, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Современные проблемы

гигиенической науки и практики: Сборник материалов объединенного Пленума Республиканской проблемной комиссии по гигиене и Правления Белорусского научного общества гигиенистов. – Барановичи, 2003. – С. 106-107.

27. Гаин, Ю.М. Направленный (клеточно-опосредованный) транспорт лекарственных препаратов в комплексном лечении больных с абдоминальным сепсисом / Ю.М. Гаин, С.В. Шахрай, С.А. Алексеев, Ю.А. Соколов // Актуальные вопросы профпатологии, иммунологии и аллергологии: Сборник научных трудов, посвященных 10-летию поликлиники «МТЗ МЕДСервис» и клинического отдела проф. патологии и аллергологии НИИ Санитарии и гигиены / Под ред. С.В. Федоровича, В.П. Валькевича – Минск: «МТЗ Сервис», 2003. – С. 60-61.

28. Гаин, Ю.М. Пути профилактики и лечения антибиотикоиндуцированной токсемии у больных абдоминальным сепсисом / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, С.В. Шахрай, С.А. Жидков, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Актуальные вопросы профпатологии, иммунологии и аллергологии: Сборник научных трудов, посвященных 10-летию поликлиники «МТЗ МЕДСервис» и клинического отдела проф. патологии и аллергологии НИИ Санитарии и гигиены / Под ред. С.В. Федоровича, В.П. Валькевича. – Минск: «МТЗ Сервис», 2003. – С. 68-69.

29. Гаин, Ю.М. Коррекция нарушений гомеостаза у больных с раком ободочной кишки, осложненным абдоминальным сепсисом / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, С.В. Шахрай, Ю.А. Соколов // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Ч. II - Минск: ОДО «Тонпик», 2004. – С.131.

30. Соколов, Ю.А. Создание новой модели абдоминального сепсиса в эксперименте / Ю.А. Соколов // Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования: Сборник трудов, посвященных 10-летию ВмедФ в БГМУ / Под ред. С.Н. Шнитко, Ю.М. Гаина, С.А. Алексеева – Минск: Технопринт, 2005. – С. 183-186.

31. Соколов, Ю.А. Динамика иммунных нарушений у больных с распространенным перитонитом / Ю.А. Соколов // Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования: Сборник трудов, посвященных 10-летию ВмедФ в БГМУ / Под ред. С.Н. Шнитко, Ю.М. Гаина, С.А. Алексеева – Минск: Технопринт, 2005. – С. 175-178.

32. Соколов, Ю.А. Основные причины летальности больных с интраабдоминальной инфекцией: частота встречаемости, особенности микроскопических изменений, сопутствующей патологии (по данным ретроспективного патологоанатомического анализа) / Ю.А. Соколов // Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования: Сборник трудов, посвященных 10-летию ВмедФ в БГМУ / Под ред. С.Н. Шнитко, Ю.М. Гаина, С.А. Алексеева – Минск: Технопринт, 2005. – С. 178-182.

33. Соколов, Ю.А. Роль длительной внутриаортальной терапии в комплексном лечении распространенного перитонита / Ю.А. Соколов, В.Н. Бордаков, С.А. Алексеев // Актуальные вопросы хирургии: Материалы XXV Пленума правления Ассоциации белорусских хирургов и Республиканской научно-практической конференции. – Борисов, 2008. – С. 181-183.

34. Соколов, Ю.А. Роль малоинвазивных методик в диагностике распространенного перитонита / Ю.А. Соколов, В.Н. Бордаков, С.А. Алексеев // Актуальные вопросы хирургии: Материалы XXV Пленума правления Ассоциации белорусских хирургов и Республиканской научно-практической конференции. – Борисов, 2008. – С. 183-185.

Инструкции по клиническому применению

35. Способ оценки тяжести больных, прогнозирования исхода и коррекции иммунных нарушений при абдоминальном сепсисе: Инструкция по клиническому применению: Утв. МЗ РБ 14.10.2004, № регистрации 12-0204 / Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан, С.А. Алексеев, С.В. Шахрай, Ю.А. Соколов // – Минск, БГМУ. - 2004. – 12 с.

36. Соколов, Ю.А. Способ оценки степени иммунных нарушений у больных с распространенным перитонитом: Инструкция по клиническому применению: Утв. начальником ВМУ МО 15.04.2008 г. / Ю.А.Соколов, С.А.Алексеев; под ред. С.А.Жидкова - Минск, «Асобный». - 2008. - 8 с.

Патенты

38. Способ коррекции иммунных нарушений у больных абдоминальным сепсисом: патент 9291 Республика Беларусь, МПК7 А 61К 35/00, 39/00 / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, С.В. Шахрай, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов; заявитель Белорусский гос. мед. университет № 20040270; заявл. 30.03.04; опубл. 07.02.07г.

Рационализаторские предложения

39. Половинкин, Л.В. Метод оценки степени эндогенной интоксикации у лабораторных животных / Л.В. Половинкин, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Рационализаторское предложение РНПЦ гигиены № 1189 от 11.11.2003 г.

40. Половинкин, Л.В. Метод поэтапной коррекции иммунного статуса у лабораторных животных при создании генерализованного инфекционного процесса / Л.В. Половинкин, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Рационализаторское предложение РНПЦ гигиены № 1190 от 11.11.2003 г.

41. Половинкин, Л.В. Способ моделирования абдоминального сепсиса у лабораторных животных / Л.В. Половинкин, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Рационализаторское предложение РНПЦ гигиены № 1191 от 11.11.2003 г.

42. Половинкин, Л.В. Метод моделирования генерализованного инфекционного процесса у белых крыс / Л.В. Половинкин, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Рационализаторское предложение РНПЦ гигиены № 1192 от 11.11.2003 г.

43. Гаин, Ю.М. Метод экспресс оценки фаз абдоминального сепсиса / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Рационализаторское предложение БГМУ № 1509 от 12.11.2003 г.

44. Гаин, Ю.М. Метод профилактики гнойно-септических осложнений у больных абдоминальным сепсисом / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Рационализаторское предложение БГМУ № 1510 от 12.11.2003 г.

45. Бордаков, В.Н. Метод «шарящего корнцанга» для диагностики распространенного перитонита / В.Н. Бордаков, Ю.А. Соколов, С.А. Алексеев // Рационализаторское предложение БГМУ № 1614 от 20.04.2008 г.

46. Бордаков, В.Н. Латероперитонеопункция для диагностики распространенного перитонита / В.Н. Бордаков, Ю.А. Соколов, С.А. Алексеев // Рационализаторское предложение БГМУ № 1615 от 20.04.2008 г.

47. Соколов, Ю.А. Способ оценки иммунных нарушений у больных с распространенным перитонитом / Ю.А. Соколов, С.А. Алексеев // Рационализаторское предложение БГМУ № 1616 от 20.04.2008 г.

48. Бордаков, В.Н. Алгоритм инструментальной диагностики распространенного перитонита / В.Н. Бордаков, Ю.А. Соколов, С.А. Алексеев // Рационализаторское предложение БГМУ № 1617 от 20.04.2008 г.



РЭЗІЮМЭ

Сакалоў Юрый Анатольевіч

Ацэнка клініка-метабалічных парушэнняў у хворых на распаўсюджаны перытаніт і метады іх патагенетычнай карэкцыі (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: распаўсюджаны перытаніт, поліарганная недастатковасць, танатагенез, эксперыментальныя даследаванні, метабалічныя парушэнні, прагназіраванне, комплекснае лячэнне.

Аб'ект даследавання: 173 белыя рандабрэдныя пацукі, 257 хворых на распаўсюджаны перытаніт, 253 аутапсіі і 211 гісталагічных прэпаратаў унутраных органаў памерлых ад распаўсюджанага перытаніту.

Прадмет даследавання: асноўныя метабалічныя, структурныя і функцыянальныя парушэнні органаў і сістэм пры распаўсюджаным перытаніце, уплыў прапанаваных метадаў дыягностыкі, прагназавання і карэкцыі на паказчыкі лячэння.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць комплекснага лячэння распаўсюджанага перытаніту шляхам распрацоўкі і ўкаранення рацыянальнага дыягнастичнага комплексу і ўдасканальвання схемы карэкцыі асноўных метабалічных парушэнняў.

Метады даследавання: эксперыментальны, фізіялагічны, гематалагічны, імуналагічны, імунагістахімічны, біяхімічны, імуналагічны, клінічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню быў праведзены фактарны аналіз танатагенезу распаўсюджанага перытаніту, статыстычна абгрунтаваны сіндром «узаемнага абцяжарання» пры перытаніце шляхам выяўлення карэляцыйных узаемасувязяў паміж асобнымі кампанентамі поліарганнай недастатковасці; упершыню вызначаны пастадыійныя формулы гемадынамічных, імуналагічных расстройстваў, парушэнняў кіслотна-аснаўнога стану і газавога складу крыві. Распрацавана камп'ютэрная праграма-калькулятар экспрэс-ацэнкі ступэні імунных расстройстваў у хворых на перытаніт. Прапанаваны малаінвазіўныя метады дыягностыкі пасляоперацыйнага перытаніту – латэраперытанеапункцыя і дынамічная мінілапарарывізія. Распрацавана, эксперыментальна абгрунтавана і прыменена ў клініцы схема патагенетычнай карэкцыі метабалічных парушэнняў у хворых на распаўсюджаны перытаніт.

Галіна прымянення: хірургія, інтэнсіўная тэрапія, патафізіялогія, марфалогія, імуналогія.

РЕЗЮМЕ

Соколов Юрий Анатольевич

Оценка клинико-метаболических нарушений у больных распространенным перитонитом и методы их патогенетической коррекции (экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: распространенный перитонит, полиорганная недостаточность, танатогенез, экспериментальные исследования, метаболические нарушения, прогнозирование, комплексное лечение.

Объект исследования: 173 белые рандомизированные крысы, 257 больных распространенным перитонитом, 253 аутопсии и 211 гистологических препаратов внутренних органов умерших от распространенного перитонита.

Предмет исследования: основные метаболические, структурные и функциональные нарушения органов и систем при распространенном перитоните влияние предложенных методов диагностики, прогнозирования и коррекции на показатели лечения.

Цель работы: повысить эффективность комплексного лечения распространенного перитонита путем разработки и внедрения рационального диагностического комплекса и совершенствования схемы коррекции основных метаболических нарушений.

Методы исследования: экспериментальный, физиологический, гематологический, гистологический, иммуногистохимический, биохимический, иммунологический, клинический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: впервые проведен факторный анализ танатогенеза распространенного перитонита, статистически обоснован синдром «взаимного отягощения» при перитоните путем выявления корреляционных взаимосвязей между отдельными компонентами полиорганной недостаточности; впервые определены постадийные формулы гемодинамических, иммунологических расстройств, нарушений кислотно-основного состояния и газового состава крови. Разработана компьютерная программа-калькулятор для экспресс-оценки степени иммунных расстройств у больных перитонитом. Предложены малоинвазивные методы диагностики послеоперационного перитонита – латероперитонеопункция и динамическая мирилапароревизия. Разработана, экспериментально обоснована и применена в клинике схема патогенетической коррекции метаболических нарушений у больных распространенным перитонитом.

Область применения: хирургия, интенсивная терапия, патофизиология, морфология, иммунология.

RESUME

SOKOLOV Yuriy Anatol'evich

**Assessment of clinical and metabolic disturbances
and methods of their pathogenetic correction in patients with diffuse peritonitis
(experimental and clinical investigation)**

Key words: diffuse peritonitis, multi-organ insufficiency, tanatogenesis, experimental research, metabolic disturbances, prognosis, complex treatment.

Study objects: 173 white laboratory rats, 257 patients with diffuse peritonitis, 253 autopsies and 211 histological cross-sections of internal organs of patients deceased from diffuse peritonitis.

Study subject: common metabolic, structural and functional disturbances of organs and systems in patients with diffuse peritonitis; impact of proposed methods of diagnostics, prognosis and treatment on patients' outcome.

Objective: to increase the effectiveness of complex treatment of diffuse peritonitis by development and implementation of streamlined diagnostic procedures and flow chart of general metabolic disturbances correction.

Methods: experimental, physiological, hematological, histological, immunohistochemical, biochemical, immunological, clinical, statistical.

Results and their novelty: first factor analysis of diffuse peritonitis tanatogenesis, statistical substantiation of "reciprocal aggravation" syndrome in patients with peritonitis by emerging of correlation between separate components of multi-organ insufficiency; first determination of step by step changes in hemodynamic and immunological disturbances, disbalance in acide-base equilibrium and blood gases. Computer program-calculator for express evaluation of severity of immunological imbalance in patients with peritonitis was developed. Minimally invasive methods of postoperative peritonitis diagnostics, such as lateral peritoneal puncture and dynamic mini-laparoscopy were suggested. Flow chart of pathogenetic correction of metabolic disturbances in patients with diffuse peritonitis was developed, experimentally substantiated and implemented in clinical practice.

Area of implementation: surgery, intensive care, pathophysiology, morphology, immunology.