ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

05201350170

Блинков Юрий Юрьевич

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.17- хирургия

диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

д.м.н., профессор Б.С. Суковатых д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ А.И. Конопля

Курск - 2012

Список сокращений

АГП - ацилгидроперекиси АД - артериальное давление АФК - активные формы кислорода ВБГ - внутрибрюшная гипертензия ВБД - внутрибрюшное давление ГН - гипохлорит натрия

ДАД - диастолическое артериальное давление ИАГ - интраабдоминальная гипертензия ИАФ - индекс активности фагоцитов, абс.

ИБП - индекс брюшной полости ИЛ - интерлейкин, пкг/мл ИФА - имму но ферментный анализ

геле

ИФГН - иммобилизированная форма гипохлорита натрия карбоксиметилцеллюлозы

КМЦ - карбоксиметилцеллюлоза

КОЕ - колониеобразующая единица

ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации

МДА - малоновый диальдегид

МИЛ - Маннгеймский индекс перитонита

МСМ - молекулы средней массы

НСТ - тест восстановления нитросинего тетразолия, %

ОАА - общая антиокислительная активность сыворотки крови, % ПВЭС - программированная видеоэндоскопическая санация ПОЛ - перекисное окисление липидов ПСР - программированная санационная релапаротомия

РП - распространенный перитонит

САД - систолическое артериальное давление СИАГ - синдром интраабдоминальной гипертензии

СИР - степень иммунных расстройств СКН - синдром кишечной недостаточности СОД - супероксиддисмутаза

ССВР - синдром системной воспалительной реакции

ФИ - фагоцитарный индекс, %

ФМИ - формула мишеней иммунокоррекции

ФНО - фактор некроза опухоли

ФРИС - формула расстройства иммунной системы ФЧ - фагоцитарное число NO - оксид азота

з

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ ГЛАВА 1

стр.

Обзор литературы 18

1. Современные аспекты патогенеза распространенного 18 перитонита
2. Синдром системной воспалительной реакции и 18 абдоминальный сепсис
3. Синдром кишечной недостаточности при 24 распространенном перитоните
4. Синдром интраабдоминальной гипертензии в 30 патогенезе распространенного перитонита
5. Современные способы оценки тяжести течения и 33 прогноза заболевания
6. Хирургическое лечение распространенного 42 перитонита
7. Иммунные и оксидантные нарушения и способы их 53 коррекции при распространенном перитоните

ГЛАВА 2

Материалы и методы исследования 61

1. Экспериментальные исследования 61
2. Изучение эффективности иммобилизированных 63 форм гипохлорита натрия при лечении экспериментального распространенного перитонита.
3. Влияние мексикора на течение синдромов 69 эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и внутрибрюшное давление при экспериментальном распространенном перитоните.

2.1.3. Методы морфологического исследования 74

* 1. Клинические исследования 76
     1. [Общая характеристика больных 76](#bookmark31)
     2. [Характеристика методов обследования 80](#bookmark15)
     3. Характеристика методов лечения 85
  2. Статистическая обработка результатов 95

ГЛАВА 3

Изучение эффективности использования 97

иммобилизированной формы гипохлорита натрия для

санации брюшной полости при лечении экспериментального распространенного перитонита

1. [Динамика показателей эндотоксикоза 98](#bookmark18)
2. Бактериологическое исследование 99
3. Оценка выраженности спаечного процесса в 100 брюшной полости
4. Результаты гистологического исследования 101
5. Гистологические изменения в тканях и органах 101 животных контрольной группы
6. Гистологические изменения в тканях и органах 107 животных опытных групп
7. Сравнительная характеристика структурных 119 изменений
   1. Анализ летальных исходов 124
   2. Исследование динамики концентрации гипохлорита 126 натрия в брюшной полости при распространенном перитоните
   3. Исследование концентрации гипохлорита натрия в 127 геле карбоксиметилцеллюлозы методом инфракрасной спектроскопии

ГЛАВА 4 Исследование нарушений ВБД, микроциркуляции, 131 процессов перекисного окисления липидов и их коррекция при экспериментальном перитоните

1. Оценка гемодинамических показателей 131
2. [Оценка динамики ВБД в эксперименте 133](#bookmark24)
3. [Оценка микроциркуляторных нарушений 134](#bookmark25)
4. [Динамика биохимических показателей 135](#bookmark26)

4.5 Результаты гистологического исследования 139

1. Патогистологическое исследование в контрольной 139 группе
2. Патогистологическое исследование в основной 144 группе
3. Сравнительная характеристика структурных 149 изменений
4. Анализ летальных исходов 151

ГЛАВА 5 Оптимизация полузакрытого способа лечения 154 распространенного перитонита

1. Характеристика больных 155
2. Оценка результатов ближайшего 160 послеоперационного периода

ГЛАВА 6 Оптимизация комбинированного способа лечения

171

1. 177

190

1. 196

212

213

217

228

242

267

270

273

распространенного перитонита с использованием

программированных видеоэндоскопических санаций брюшной полости

1. Характеристика больных
2. Оценка результатов ближайшего послеоперационного периода

ГЛАВА 7 Оптимизация полуоткрытого способа лечения

распространенного перитонита с использованием

программированных санационных релапаротомий

1. Характеристика больных
2. Оценка результатов ближайшего послеоперационного периода

ГЛАВА 8 Нарушения иммунного и оксидантного статуса и их коррекция у больных с распространенным перитонитом

1. Характеристика больных
2. Иммунометаболические нарушения у больных распространенным перитонитом до операции и в

динамике послеоперационного периода на фоне стандартной фармакотерапии

1. Клинико-иммунологическая оценка эффективности использования миелопида и мексикора в комплексном лечении больных распространенным перитонитом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность.**

Несмотря на достижения современной медицины, распространенный перитонит до настоящего времени остается актуальнейшей проблемой в неотложной абдоминальной хирургии. Это обусловлено как широким распространением заболевания, так и неудовлетворительными ближайшими и отдаленными результатами лечения. По данным ведущих отечественных и зарубежных клиник летальность при данной патологии за последние десятилетия не имеет тенденции к снижению и колеблется от 20-30% до 50- 70% и выше, достигая наиболее высоких цифр при послеоперационном перитоните, развитии полиорганной недостаточности и септического шока [47, 90, 175, 268, 395, 401, 408, 415].

Течение распространенного перитонита характеризуется высоким риском возникновения раневых и интраабдоминальных гнойно­воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде, частота которых достигает 60-65% и более [65, 246, 327, 372, 375, 416].

В последние годы отчетливо прослеживается тенденция к углубленному изучению патогенеза распространенного перитонита. Основное внимание исследователей и клиницистов закономерно привлекает возникновение и развитие ведущих синдромов: системной воспалительной реакции, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, кишечной недостаточности и интраабдоминальной гипертензии [200, 251, 360, 356, 374, 390]. Однако до настоящего времени отсутствует экспериментальная модель для изучения течения этих синдромов на животных. Известные модели [22, 42, 244, 338, 384, 412, 421] предназначены в основном лишь для изучения течения воспалительного процесса в брюшной полости.

Одно из важнейших мест в лечебной программе распространенного перитонита принадлежит санации брюшной полости [2, 33, 104, 246, 318, 376]. В последние годы арсенал используемых с этой целью антисептических средств значительно сократился, что связано с несоответствием последних требованиям высокой антимикробной активности, длительного бактерицидного эффекта в условиях воспаления брюшины и низкой токсичности [251, 269]. Одним из наиболее широко используемых при перитоните антисептиков является гипохлорит натрия. Это обусловлено широким спектром действия данного соединения, отсутствием резистентности, потенцированием действия антибактериальных веществ на микробную клетку, низкой стоимостью [48, 62, 65, 95, 151]. Однако, его использование для санации брюшной полости малоэффективно в связи с кратковременностью действия и быстрой инактивацией перитонеальным экссудатом. Кроме того, применение водного раствора гипохлорита натрия может приводить к повреждению мезотелия брюшины и развитию в дальнейшем спаечного процесса в брюшной полости [120, 148, 233, 243]. Это обусловливает поиск новых антисептиков, обладающих пролонгированным действием, а также способов усовершенствования послеоперационной санации брюшной полости как наиболее существенного фактора детоксикации.

В настоящее время для лечении распространенного перитонита наибольшее распространение получили три основных способа: 1)

полузакрытый (традиционная технология с дренированием брюшной полости); 2) комбинированный (сочетание традиционного способа с программированными видеоэндоскопическими санациями брюшной полости); 3) полуоткрытый (сочетание традиционного способа с временным закрытием лапаротомной раны и программированными хирургическими санациями брюшной полости). Каждый метод имеет свои достоинства и недостатки [73, 102, 157, 189, 208, 229, 261, 269, 342, 373]. Однако, единый подход к определению четких критериев, основанных на количественной оценке нарушений общего состояния и тяжести течения перитонита и позволяющих выбирать тактику хирургического лечения, отсутствует.

Использование современных видеолапароскопических технологий позволило существенно расширить возможности применяемых методик

санаций брюшной полости при распространенном перитоните в послеоперационном периоде. В тоже время, несмотря на очевидные

преимущества комбинированного способа лечения, предметом дискуссии являются вопросы техники выполнения программированной лапароскопической санации, а также объективизации показаний и противопоказаний к ее использованию [25, 102, 182, 191, 224, 264, 323, 377].

В последнее десятилетие в лечении тяжелых форм распространенного перитонита прочное положение занял полуоткрытый способ с программированными ревизиями и санациями брюшной полости [2, 32, 48, 90, 156, 229, 284, 307, 358]. Важное значение при этом уделяется профилактике и лечению ВБГ и СИАГ. Повышение ВБД при перитоните является неблагоприятным фактором, оказывающим негативное воздействие на функцию всех органов и систем организма [65, 205, 219, 278, 302, 357]. Однако известные методики временного закрытия лапаротомной раны и этапного доступа в брюшную полость не соответствуют требованиям контроля уровня ВБД, декомпрессивного ушивания и полноценной реконструкции передней брюшной стенки при завершении режима программированных санаций.

Комплексная терапия распространенного перитонита требует воздействия на многочисленные звенья патологических процессов, происходящих в организме больного. Прогрессирующее развитие воспалительного процесса в брюшной полости, хирургическая травма и наркоз приводит к значительным повреждениям регуляторных и адаптивных механизмов, интенсификации процессов перекисного окисления липидов и нарушению оксидантно-антиоксидантного баланса, расстройствам микроциркуляции, грубым метаболическим нарушениям, дисрегуляции иммунных реакций и формированию вторичной иммунной недостаточности, коррекция которых представляет значительные трудности [77, 80, 81, 152, 214, 380, 383]. Это обусловливает поиск и внедрение в клиническую практику эффективных и патогенетически обоснованных методов антиоксидантной терапии и иммунокоррекции у больных с распространенным перитонитом.

В свете вышеизложенного становится очевидным актуальность проблемы лечения распространенного перитонита и необходимость дальнейших исследований в этой области.

**Цель исследования:**

Создание концепции повышения эффективности лечения больных с распространенным перитонитом путем применения иммобилизированых форм гипохлорита натрия, оптимизации хирургической тактики, разработки и внедрения новых способов оперативных вмешательств, коррекции иммунных и оксидантных нарушений.

**Задачи исследования:**

1. Разработать экспериментальную модель распространенного гнойного перитонита для изучения основных патогенетических синдромов: системной воспалительной реакции, кишечной недостаточности, эндотелиальной дисфункции и интраабдоминальной гипертензии.
2. Провести анализ реакции взаимодействия водного раствора гипохлорита натрия и гелей карбоксиметилцеллюлозы химическим путем и изучить динамику концентрации гипохлорита натрия при введении смеси антисептика и Na-карбоксиметилцеллюлозы в брюшную полость экспериментальных животных с распространенным перитонитом.
3. Изучить эффективность применения иммобилизированных форм гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы в лечении экспериментального распространенного гнойного перитонита
4. Оценить в эксперименте влияние препарата «Мексикор®» на интенсивность процессов перекисного окисления липидов, выраженность метаболических и микроциркуляторных расстройств, морфологических изменений в органах брюшной и грудной полости, а также динамику внутрибрюшного давления при распространенном перитоните, осложненном интраабдоминальной гипертензией.
5. Оптимизировать полузакрытый способ лечения распространенного гнойного перитонита путем введения в брюшную полость иммобилизированных форм гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы и изучить влияние этой технологии на ближайшие результаты лечения.
6. Оптимизировать комбинированный хирургическо-эндоскопический способ лечения распространенного гнойного перитонита путем применения программированных видеолапароскопических санаций с использованием пульсирующей струи антисептика и введением в брюшную полость иммобилизированных форм гипохлорита натрия и оценить эффективность данной технологии в ближайшем послеоперационном периоде.
7. Разработать способ декомпрессионной лапаростомии с использованием крупноячеистого полипропиленового эндопротеза и введением в брюшную полость иммобилизированных форм гипохлорита натрия и изучить влияние этой технологии на ближайшие результаты лечения.
8. Оценить влияние комплексного применения разработанных способов хирургических вмешательств у больных с распространенным перитонитом на результаты лечения.
9. На основании тяжести объективного состояния больного и выраженности воспалительного процесса в брюшной полости определить показания для применения различных способов хирургического лечения распространенного перитонита.
10. Установить степень и характер нарушений иммунного статуса, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных распространенным перитонитом до операции и в динамике послеоперационного периода и их взаимосвязь с клиническим течением заболевания.
11. Определить клинико-иммунологическую эффективность включения в комплексную послеоперационную терапию больных распространенным перитонитом миелопида и мексикора.

**Научная новизна.** Впервые представлено патогенетическое

обоснование концепции лечения распространенного перитонита

иммобилизированными формами гипохлорита натрия.

Установлено, что при смешивании водного раствора гипохлорита натрия с гелем карбоксиметилцеллюлозы происходит иммобилизация антисептика с пролонгацией его антимикробного действия при сохранении противоспаечной активности геля.

Доказано, что моделирование экспериментального перитонита путем введения в брюшную полость животных 10% каловой взвеси с одновременным созданием дубликатуры апоневроза передней брюшной стенки позволяет объективно изучать основные патогенетические механизмы заболевания: синдромы системной воспалительной реакции, кишечной недостаточности, эндотелиальной дисфункции и интраабдоминальной гипертензии.

При экспериментальном исследовании и клинической апробации лечения больных распространенным перитонитом установлено позитивное влияние иммобилизированных форм гипохлорита натрия на течение системного эндотоксикоза, степень бактериальной контаминации брюшной полости и моторно-эвакуаторную функцию кишечника, что приводит к снижению количества послеоперационных осложнений и летальности.

Впервые предложено использование при видеолапароскопических санациях брюшной полости пульсирующей струи антисептика и разработаны оптимальные параметры частоты пульсации и давления жидкости Для удаления фибринозных наложений.

Разработана методика декомпрессионной лапаростомии с применением сетчатого крупноячеистого полипропиленового эндопротеза, которая позволяет предупредить развитие реперфузионных повреждений внутренних органов.

Разработан новый подход к выбору хирургической тактики лечения распространенного перитонита, основанный на периоперационной количественной оценке тяжести общего состояния больного и воспалительных явлений в брюшной полости по шкалам APACHE II, маннгеймскому индексу перитонита, индексу брюшной полости и выраженности явлений абдоминального сепсиса.

Впервые установлено, что применение препарата «Мексикор®» в дозе 60 мг/кг при экспериментальном перитоните, осложненном интраабдоминальной гипертензией, снижает выраженность патоморфологических изменений во внутренних органах экспериментальных животных, уменьшает интенсивность процессов перекисного окисления липидов и эндотелиальной дисфункции, улучшает микроциркуляцию в тонкой китттке и опосредованно позитивно влияет на динамику ВБД.

Впервые выявлены иммуномодулирующие и антиоксидантные эффекты сочетанного применения миелопида и мексикора и их клиническая эффективность у больных распространенным перитонитом.

**Практическая значимость.** Применение разработанной модели экспериментального перитонита позволяет более углубленно изучать динамику патологических процессов в брюшной полости на фоне фармакологического и хирургического лечения в лабораторных условиях.

Изготовление иммобилизированных форм гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы не требует специального оборудования и может легко производиться в аптечной сети ЛПУ.

Внедрение разработанных способов хирургического лечения распространенного перитонита в практику работы хирургических отделений центральных районных, городских и областных больниц позволит улучшить результаты лечения больных.

Применение в условиях хирургического стационара предложенного подхода к выбору технологии лечения распространенного перитонита позволяет на основании количественных параметров тяжести общего состояния и выраженности воспалительных явлений в брюшной полости определять хирургическую тактику лечения конкретного больного.

Включение в комплексную послеоперационную терапию больным распространенным перитонитом миелопида и мексикора позволяет эффективно купировать иммунные и оксидантные нарушения и улучшить течение послеоперационного периода.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Применение иммобилизированных форм гипохлорита натрия в лечении экспериментального перитонита ускоряет нормализацию показателей эндогенной интоксикации, снижает степень бактериальной контаминации и выраженность спаечного процесса в брюшной полости, способствует уменьшению летальности подопытных животных.
2. При введении иммобилизированных форм гипохлорита натрия в брюшную полость больных с распространенным перитонитом гель карбоксиметилцеллюлозы способствует депонированию и постепенному высвобождению антисептика, пролонгирует его действие, обеспечивая продолжительный бактерицидный эффект.
3. Применение препарата «Мексикор®» в дозе 60 мг/кг в лечении экспериментального перитонита с интраабдоминальной гипертезией достоверно снижает содержание в крови продуктов ПОЛ, степень выраженности окислительного стресса, улучшает мироциркуляцию и уменьшает степень дистрофических изменений в органах брюшной полости, препятствует ишемизации, гипоксическому и токсическому повреждению кишечной стенки, опосредованно снижая уровень ВБД.
4. Оптимизация комбинированного хирургическо-эндоскопического способа лечения распространенного перитонита достигается применением во время программированных видеолапароскопических санаций брюшной полости пульсирующей струи антисептика, что позволяет более эффективно удалять фибринозные наложения.
5. Оптимизация полуоткрытого способа лечения распространенного перитонита достигается тем, что для предупреждения развития реперфузионных повреждений внутренних органов закрытие лапаротомной раны производится крупноячеистым полипропиленовым эндопротезом под контролем интраабдоминального давления с оставлением диастаза краев апоневроза, при котором внутрибрюшное давление не превышает нормальных величин.
6. Выбор способа лечения распространенного перитонита зависит от выраженности абдоминального сепсиса, а показания должны определяться на основании количественной оценки тяжести общего состояния больного и воспалительных изменений в брюшной полости по шкалам APACHE II, маннгеймскому индексу перитонита и индексу брюшной полости.
7. У больных с распространенным перитонитом до оперативного вмешательства отмечается супрессия клеточного и гуморального звеньев иммунитета, активация системы комплемента, повышение уровня провоспалительных цитокинов, стабильных метаболитов оксида азота и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов, активности супероксиддисмутазы и общей антиокислительной активности сыворотки крови, данные изменения усугубляются после оперативного вмешательства и недостаточно полно корригируются стандартной фармакотерапией.
8. Дополнительное включение в комплексное лечение больных с распространенным перитонитом миелопида и мексикора оказывает нормализующее влияние на большинство измененных показателей иммунного и оксидантного статусов и способствует более гладкому течению послеоперационного периода.

**Реализация работы.** Полученные данные использованы в научно- исследовательской работе НИИ «Экологической медицины» и учебном процессе на кафедрах общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России. Новые методы лечения внедрены в практику работы хирургических отделений ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ОБУЗ «Курская центральная районная больница», МБУЗ «Михневская районная больница» Московской области, МБУЗ «Ступинская центральная районная больница» Московской области, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского (МОНИКИ).

**Апробация работы.** Материалы работы представлены на итоговых научных сессиях ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России (Курск, 2008, 2009, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии. Распространенный перитонит» (Барнаул, 2007), на пленуме проблемной комиссии «Неотложная хирургия и хирургическая инфекция» Межведомственного научного совета по хирургии РАМН (Ростов-на-Дону, 2008), 42-й Всероссийской конференции с

международным участием студентов и молодых ученых (Тюмень, 2008), на III Международном хирургическом конгрессе «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» (Москва, 2008), на 74-й межвузовской итоговой научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2009), на III Всероссийской конференции молодых ученых (Воронеж, 2009), на II съезде хирургов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2009), на научной конференции, посвященной 70-летию кафедры (госпитальной хирургии) хирургических болезней № 1 КГМУ (Курск, 2009), на X Международном конгрессе «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Казань, 2009), на II съезде хирургов южного федерального округа с международным участием (Пятигорск, 2009), на IV

Международной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2010), на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ургентной хирургии» (Воронеж, 2010), на V Всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков (Воронеж 2011), на заседаниях научного общества хирургов Курской области (Курск, 2008, 2009, 2010, 2011), на совместном заседании кафедр общей хирургии, хирургических болезней №1, хирургических болезней №2, хирургических болезней ФПО, травматологии и ортопедии, биохимии, патофизиологии, патологической анатомии ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России (2012).

**Публикации.** По теме работы опубликовано 56 научных статей, в том числе 28 статей в изданиях, определенных ВАК РФ. Оформлено 4 изобретения (Пат. № 2338265, опубл. 10.11.2008 г.; Пат. № 2339368, опубл. 27.11.2008 г.; Пат. № 2373869, опубл. 27.11.2009 г.; Пат. № 2438716, опубл. 10.01.2012 г.).

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования. Им составлены план и дизайн исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Под руководством автора и его непосредственном участии выполнены эксперименты на животных, проведен анализ и обобщение полученных результатов, что позволило аргументировано перейти к клиническому этапу исследования. Автором проведен анализ результатов лечения контрольной группы больных, разработаны новые способы лечения распространенно перитонита. 80% операций в основной группе больных выполнены лично автором. Им проведен анализ первичных клинических, лабораторных, инструментальных данных и их статистическая обработка. Автором самостоятельно выполнено обобщение полученных результатов, составление таблиц и графиков, написание диссертации, сопоставление с литературными данными. Доля автора в совместных публикациях составила 75-85%.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 315 страницах машинописного текста, иллюстрирована 96 таблицами и 33 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов (6 глав), заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 275 отечественных и 146 иностранных источника.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная экспериментальная модель распространенного гнойного перитонита путем введения 10% каловой взвеси в брюшную полость в сочетании с одновременным созданием дубликатуры апоневроза передней брюшной стенки позволяет изучать течение основных патогенетических синдромов: системной воспалительной реакции,

энтеральной недостаточности, эндотелиальной дисфункции и интраабдоминальной гипертензии.

1. При смешивании 0,12% водного раствора гипхлорита натрия и геля Na- карбоксиметилцеллюлозы в соотношении 1:3 не создается новой лекарственной формы, а происходит иммобилизация антисептика, что пролонгирует его действие в брюшной полости до 3-х часов и сохраняет противоспаечную активность геля.
2. Иммобилизированная форма гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы в условиях экспериментального перитонита достоверно снижает к 4-м суткам после операции степень бактериальной контаминации брюшной полости в 1,8 раза, уровень эндотоксикоза в среднем в 1,9 раза, к 14-м суткам выраженность спаечного процесса в 2,4 раза и способствуют уменьшению летальности по сравнению с водным раствором гипохлорита натрия.
3. Применение мексикора в условиях экспериментального перитонита с интраабдоминальной гипертензией к 7-м суткам эксперимента вызывает снижение показателей перекисного окисления липидов (малонового диальдегида в 1,8 раз, ацилгидроперекисей в 4,3 раза), концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота в 1,6 раза, уменьшает степень ишемических и дистрофических изменений в органах брюшной полости, приводит к увеличению микроциркуляции в стенке тонкой кишки в 2,2 раза, что способствует снижению ВБД по сравнению с группой без введения препарата.
4. Оптимизация полузакрытого способа лечения больных с распространенным перитонитом путем введения в брюшную полость иммобилизированной формы гипохлорита натрия позволяет в ближайшем послеоперационном периоде ускорить нормализацию показателей эндогенной интоксикации и купирование воспалительных явлений в брюшной полости, улучшить моторно-эвакуаторную функцию кишечника в 2,5 раза, снизить количество послеоперационных осложнений на 13,8%, летальность на 7,8%.
5. Оптимизация комбинированного (хирургическо-эндоскопического) способа лечения больных с распространенным перитонитом путем применения программированных видеолапароскопических санаций с использованием пульсирующей струи антисептика и введением в брюшную полость иммобилизированной формы гипохлорита натрия в ближайшем послеоперационном периоде способствует ранней деконтаминации брюшной полости, снижению показателей эндотоксикоза в 1,5 раза (по данным МСМ на 3-й сутки), улучшению моторно- эвакуаторной функции кишечника в 2,1 раза, уменьшению количества послеоперационных осложнений на 16,8%, летальности на 9,4%.
6. Декомпрессионная лапаростомия с использованием крупноячеистого полипропиленового эндопротеза и введением в брюшную полость иммобилизированной формы гипохлорита натрия у больных с распространенным перитонитом предупреждает развитие реперфузионных повреждений внутренних органов, в ближайшем послеоперационном периоде приводит к более быстрому купированию эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности, нормализации внутрибрюшного давления и восстанавлению моторно- эвакуаторной функции кишечника, снижению послеоперационных осложнений на 19%, летальности на 10,4%.
7. Комплексное применение разработанных способов хирургического лечения больных с распространенным перитонитом позволило в

ближайшем послеоперационном периоде уменьшить количество послеоперационных осложнений на 15,4%, летальность - на 8,2%.

1. Выбор способа хирургического лечения распространенного гнойного перитонита должен основываться на выраженности проявлений абдоминального сепсиса. Полузакрытыйй способ лечения перитонита целесообразно применять у больных без проявления абдоминального сепсиса, комбинированный хирургическо-эндоскопический - при абдоминальном сепсисе без или в сочетании с моноорганной дисфункцией, полуоткрытый способ лечения перитонита с многоэтапными санациями брюшной полости показан больным с тяжелым абдоминальным сепсисом и полиорганной недостаточностью.
2. При поступлении в стационар у больных с распространенным перитонитом отмечается супрессия клеточного и гуморального звеньев иммунитета, активация системы комплемента, повышение уровня провоспалительных цитокинов, стабильных метаболитов оксида азота и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов, активности супероксиддисмутазы и общей антиокислительной активности сыворотки крови. Операционно-анестезиологическая агрессия усугубляет данные нарушения. При этом на фоне стандартной комплексной терапии количество отличных от уровня нормы показателей иммунного и оксидантного статусов снижается с 77,4% до 51,6%.
3. Применение в комплексном лечении больных распространенным перитонитом миелопида и мексикора позволяет нормализовать большинство измененных показателей иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов, снижая их общее количество до 9,7%, что способствует более гладкому течению послеоперационного периода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Экспериментальную модель распространенного гнойного перитонита следует создавать путем внутрибрюшного введения экспериментальным животным 10% каловой взвеси из расчета 0,5 мл на 100 граммов массы тела и созданием дубликатуры апоневроза передней брюшной стенки шириной 1 см.
2. Для быстрого приготовления иммобилизированной формы гипохлорита натрия следует использовать следующую технологию: к 150 мл 5% геля Na-карбоксиметилцеллюлозы, выпускаемого ООО «Линтекс» (СПб, «Гель противоспаечный рассасывающийся») добавить 50 мл 0,12% раствора гипохлорита натрия.
3. При использовании полузакрытой технологии лечения у больных с распространенным перитонитом после санации и дренирования брюшной полости необходимо перекрыть дренажи и ввести в брюшную полость 200 мл иммобилизрованной формы гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы. Дренажи следует открыть через 3 ч после ушивания брюшной полости
4. У больных с комбинированной технологией лечения распространенного перитонита в ходе лапароскопической санации целесообразно применять пульсирующую струю водного раствора антисептика для более полного удаления фибринозных наложений, а по окончании санации вводить в брюшную полость иммобилизированную форму гипохлорита натрия. Оптимальная частота пульсации для отделения рыхлых наложений фибрина - 8-10 Гц и давление - 5-6 кг/см2. В случае плотной фиксации фибрина к брюшине оптимальными параметрами являются 15-20 Гц и 7-8 кг/см2. Струю направляют на фибринозные наложения тотчас у места их фиксации к брюшине, постепенно отслаивая и смывая их с расстояния около 1-2 см. Далее струя направляется на петли кишки с расстояния 4-6 см круговыми движениями для более качественной санации и осуществления ее гидромассажа.
5. У больных с полуоткрытой технологией лечения распространенного перитонита для временного закрытия лапаротомной раны следует использовать крупноячеистый эндопротез (типа «Линтекс») с суммарным размером ячеек не менее 70% от общей площади с оставлением диастаза между краями раны, при котором внутрибрюшное давление, измеренное по общепринятой методике, должно оставаться менее 15 мм рт. ст. При выполнении санационных вмешательств необходимо вводить в брюшную полость иммобилизированную форму гипохлорита натрия. Окончательное закрытие лапаротомной раны следует производить под контролем ВБД, ушивая края лапаротомной раны край в край или оставляя диастаз между краями апоневроза и непрерывным швом сшивая края сечатого эндопротеза полипропиленовой нитью таким образом, чтобы величина внутрибрюшного давления не превышала критический уровень в 15 мм рт. ст.
6. Полузакрытый способ лечения следует использовать у больных с распространенным гнойным перитонитом без проявления абдоминального сепсиса, выраженности маннгеймского индекса перитонита до 20 баллов, индекса брюшной полости - до 10 баллов, с показателями общего состояния пациентов по шкале APACHE-1I - до 10 баллов. Комбинированный хирургическо-эндоскопический способ лечения предпочтительно применять у больных с распространенным гнойным перитонитом при наличии признаков абдоминального сепсиса без или с моноорганной недостаточностью, при выраженности маннгеймского индекса перитонита от 20 до 29 баллов, индекса брюшной полости - от 10 до 13 баллов, тяжести общего состояния пациентов по шкале АРАСНЕ-И до 15 баллов. Полуоткрытый способ лечения перитонита следует применять у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом и полиорганной недостаточностью при выраженности маннгеймского индекса перитонита более 29 баллов, индекса брюшной полости - более 13 баллов, тяжести общего состояния пациентов по шкале APACHE-II более 15 баллов.
7. В комплексную терапию больным с распространенным перитонитом следует включать миелопид (6 мг внутримышечно один раз в сутки в течение 5 дней) и мексикор (100 мг три раза в сутки в течение 14 дней).

273

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М.М. Значение синдрома высокого внутрибрюшного

давления в хирургической практике / М.М. Абакумов, А.Н. Смоляр // Хирургия. - 2003. - № 12. - С. 66-72.

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и

ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы / И.А. Ерюхин [и др.] // Инфекции в хирургии. - 2007. - Т. 5, № 1. — С. 6-12.

1. Абдоминальный компартмент-синдром в экстренной хирургии /
2. М. Тимербулатов [и др.] // Хирургия. - 2008. - № 7. - С. 33-35.
3. Аверко-Антонович И. Ю., Бикмуллин Р. Т. Методы исследования

структуры и свойств полимеров: Учеб. пособие. — Казань: КГТУ, 2002. - 604 с.

1. Аксенова, Н.Н. Маннгеймский перитонеальный индекс в

прогнозировании послеоперационных осложнений у больных перитонитом / Н.Н. Аксенова, Ф.Р. Ахмеров, М.В. Малеев // Общая реаниматология. - 2009. - Т. 5, № 1. - С. 32-36.

1. Алешин, Д.А. Роль нарушений микроциркуляции стенки тонкой кишки

в развитии острой энтеральной недостаточности при распространенном перитоните : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Д.А. Алешин. - Астрахань, 2009. - 23 с.

1. Алиев, С.А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и

нефармакологические методы её коррекции при гнойном перитоните /

1. А. Алиев, Г.А. Султанов, М.А. Эфендиев // Вестн. интенсив, терапии. - 2003. - № 2. - С. 20-27.
2. Амбарян, О.В. Результаты исследования ультразвуковой кавитации в

лапароскопическом лечении различных форм перитонита /

О.В. Амбарян // Материалы VII Всерос. съезда по эндоскопической хирургии (Москва, 16-19 февр. 2004 г.). - М., 2004 - С. 2-4.

1. Бактериальная транслокация при релапаротомии в условиях

распространенного перитонита / К.А. Апарцин [и др.] // Бюл. СО РАМН. - 2009. - № 2. - С. 95-99.

1. Банин, И.Н. Применение гетеротермических режимов санации брюшной полости в комплексе лечения острого перитонита : дис. ... канд. мед.наук / И.Н. Банин. - Воронеж, 2003. - 141 с.
2. Баранов, А.В. Экспериментальное обоснование ультразвуковой послеоперационной санации брюшной полости в лечении острого перитонита / А.В. Баранов // Вестн. эксперим. и клин, хирургии. - 2009. - Т. 2, № 3. - С. 242-247.
3. Барсуков, А.А. Нейтрофил - сенсорная клетка иммунной системы, новые данные о функциональных свойствах фагоцита / А.А. Барсуков // Аллергология и иммунология. - 2009. - Т. 10, № 2. - С. 16.
4. Бенисевич, В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели /

В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. - 1973. - Т. 19, вып. 6. - С. 596-599.