**Кубанский государственный медицинский университет**

На правах рукописи

**04201162594**

**Иванов Вячеслав Владимирович**

**КОМПЛЕКСНОЕ ВЛИЯНИЕ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА**

(экспериментальное исследование)

14.01.17 — хирургия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: заслуженный изобретатель РФ лауреат премии Правительства РФ и РАМН доктор медицинских наук профессор Петросян Эдуард Арутюнович

Краснодар - 2011

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АФК - активные формы кислорода

ВНСММ - вещества низкой и средней молекулярной массы

ДВС - диссеминированный внутрисосудистый синдром свертывания

ЖП - жёлчный перитонит

ИТ - индекс токсичности

ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации

МПО - миелопероксидаза

НГ - нейтрофильный гранулоцит

ОБ - общий белок

ОКА - общая концентрация альбумина

ОС - окислительный стресс

ОСМ - осмолярность

ОЦК — объём циркулирующей крови

ПОЛ - перекисное окисление липидов

РА - резерв альбумина

РСА - резерв связывающей способности альбумина

СРО - свободнорадикальное окисление

ССВР - синдром системной воспалительной реакции

СТ4 - свободный тироксин

Тр - тромбоциты

ТТГ - тиреотропный гормон

ТТЗ - общий трийодтиронин

ТТ4 -общий тироксин

ЦвП - цветовой показатель

ЭИ - эндогенная интоксикация

ЭКА - эффективная концентрация альбумина

Ht - гематокрит

з

**СОДЕРЖАНИЕ**

етр.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ 2

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ, 12

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА (обзор литературы).

1. Современные представления этиологии и патогенеза 12 желчного перитонита
2. Современные представления диагностики желчного 15 перитонита
3. Современные представления лечения желчного 27 перитонита

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ 34

ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Материал исследования 34
2. Характеристика экспериментальных исследований на 34

животных

1. Способ получения натрия гипохлорита 37
2. Методика комплексного лечения 24-часового 37 экспериментального желчного перитонита
3. Техника санации брюшной полости 37
4. Лечение животных с 24-часовым экспериментальным 37 желчным перитонитом
   1. Методы исследований 38
      1. Гематологические методы исследований 38
      2. Исследование неспецифического звена иммунной 38 системы
   2. Биохимические методы исследования 3 8
      1. Определение концентрации общего белка 3 8
      2. Определение общей концентрации альбумина 39
      3. Определение белковых фракций крови ‘ 39
      4. Определение гормонов надпочечников и щитовидной 39 железы в крови
   3. Биофизические методы исследования 39
      1. Определение эффективной концентрации альбумина 39
   4. Физико-химические методы исследования 40
      1. Определение осмотической проницаемости мембран 40 эритроцитов
   5. Интегральные методы исследования 40
      1. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации 40
      2. Определение индекса токсичности 40
      3. Определение резерва альбумина 40
      4. Определение резерва связывания альбумина 41
   6. Морфологические методы исследований 41
   7. Гистохимические методы исследований 41
   8. Морфометрические методы исследования 42
   9. Приборы, аппараты и вспомогательное оборудование для 42 проведения биохимических исследований, условия проведения анализов
   10. Контроль качества исследований 43
   11. Статистические методы исследования 43

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ 45

КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖЕЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТОМ

1. Клиническая и макроскопическая картина животных с 45 24-часовым экспериментальным желчным перитонитом
2. Клиническая и макроскопическая картина животных при 46 комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом
3. Состояние неспецифического звена иммунной системы 49

при комплексном лечении экспериментального желчного

перитонита натрия гипохлоритом

1. Состояние эндогенной интоксикации при комплексном 54

лечении экспериментального желчного перитонита натрия

гипохлоритом

1. Состояние гормонального обмена при комплексном 66\*

лечении экспериментального желчного перитонита натрия

гипохлоритом

1. Оценка состояния глюкокортикоидных гормонов коры 67 надпочечников (кортизола) в крови при комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом
2. Оценка состояния тиреотропного гормона в крови при 68 комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом
3. Оценка состояния общего тироксина при комплексном 69

лечении экспериментального желчного перитонита натрия

гипохлоритом

1. Оценка состояния свободного тироксина при 70 комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом
2. Оценка состояния общего трийодтиронина при 71 комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ 75

В ПЕЧЕНИ И НАДПОЧЕЧНИКАХ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖЕЛЧНОГО

ПЕРИТОНИТА НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТОМ

1. Оценка морфофункционального состояния структур печени при комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом
2. Оценка морфофункционального состояния структур надпочечников при комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом
3. Оценка морфометрических изменений в печени и надпочечниках при комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПРИЛОЖЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Современное развитие хирургии, несмотря на все свои успехи, сопровождается рядом осложнений, с которыми в прежние времена практически не сталкивалось. Ярким примером такой тенденции является широкое внедрение в современную хирургию печени и желчевыводящей системы — малоинвазивных технологий [Совцов С.А., 2001; Левин Л.А., 2009; Amendolara М. et al., 2002; Kang S.B. et al., 2004]. Эти технологии с одной стороны, сокращают сроки лечения больных, с другой — существенно влияют на частоту ятрогенных осложнений, одним из которых является острый желчный перитонит [Галлингер Ю.И., 2003].

і

*ч*

Среди заболеваний, приводящих к развитию желчного перитонита, особое место отводится желчнокаменной болезни, холангиолитиазу, флегмонозному, гангренозному, перфоративному холециститу, гнойному холангиту и т.д. При этих заболеваниях частота возникновения желчного перитонита может достигать 50 *%* [Малюгина Т.А., 1973; Затевахин И.И. и др., 1997; Чернов В.Н., Белик Б.М., Пшуков Х.Ш., 2004; Iso Y.et al., 1996; Goodwin S.C. et al., 1998; Kang S.-B. et al., 2004]. Серьёзной озабоченностью является высокая летальность при остром желчном перитоните, достигающая 12,2-34,7 % [Шуркалин Б.К. и др., i 1998; Кригер А.Г. и др., 2000; Багненко С.Ф., Мосягина В.Б., 2000; Ludwig L.L. et al., 1997; Shah S.H. et al., 2000]. В большинстве случаев, это связано с нарушением герметичности швов после холедохотомии, соскальзыванием лигатуры с культи желчного пузыря, неадекватным клипированием культи пузырного протока, подтеканием желчи из ложа желчного пузыря, выпадением дренажей из холедоха, повреждением внепеченочных желчных протоков и др. [Носков B.C. и др., 1998; Chen C.Y. et al., 1999; Matthews B.D. et al., 2001; Gama- Odrigues J. et al. 2001; Wills V.L. et al., 2002]. He последнее место средипричин, приводящих к развитию желчного перитонита, занимают реконструктивные операции на желчных путях и трансплантации печени [Малярчук В.И., и др., 2003; Guitron A. et al., 2001; Yang Z.Y. et al., 2003].

Общепризнанно, что основным патогенетическим фактором при перитоните является эндотоксикоз, представляющий собой сложный патогенетический комплекс, включающий метаболические и функциональные расстройства практически всех органов и систем, обусловленные микробной инвазией, угнетением неспецифического звена иммунной системы, накоплением промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, расстройством системы гемостаза, дисбалансом оси гипофиз-кора надпочечников — щитовидная железа, нарушением морфофункционального строения клеточных мембран, угнетением систем естественной детоксикации организма и др. [Мартов Ю.Б., и др., 1996; Миронов И.П. и др., 1999; Купреева М.С., 2009].

Таким образом, избыточное накопление токсинов при перитоните и неспособность физиологических систем организма обеспечить их выведение, обуславливают необходимость применения специальных средств и методов эфферентной терапии.

В связи с этим интерес представляют немедикаментозные методы лечения, направленные на поддержание и восстановление естественных систем и функций организма. Наиболее оптимальным из них является воспроизведение основных физико-химических процессов происходящих в органах функциональной системы детоксикации, осуществляющих их конечные интегральные эффекты (бактерицидный и детоксицирующий).

Для моделирования бактерицидной (окислительной) функции фермента миелопероксидазы-Н202-СГ нейтрофильных гранулоцитов и детоксикационной (окислительной) функции цитохрома Р-450 гепатоцитов в настоящее время положительно зарекомендовал себя метод непрямого электрохимического окисления с использованием натрия гипохлорита [Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989; Сергиенко В.И., 1987; Петросян Э.А., 1991; Федоровский Н.М., 2004].

Исходя из вышеизложенного, одним из важных направлений решения проблемы желчного перитонита является повышение эффективности его лечения при комплексном использовании натрия гипохлорита.

**Цель исследования** — повысить эффективность лечения экспериментального желчного перитонита при комплексном использовании натрия гипохлорита.

**Задачи исследования**

1. Оценить эффективность комплексного лечения экспериментального желчного перитонита при изучении состояния системной воспалительной реакции.
2. Установить эффективность комплексного лечения

экспериментального желчного перитонита при изучении синдрома эндогенной интоксикации.

1. Определить эффективность комплексного лечения

экспериментального желчного перитонита при изучении процессов свободно-радикального окисления.

1. Выяснить эффективность комплексного лечения экспериментального желчного перитонита при изучении состояния гормональной оси гипофиз - кора надпочечников - щитовидная железа.
2. Показать эффективность комплексного лечения экспериментального желчного перитонита при изучении морфофункциональных изменений в печени и надпочечниках.
3. Изучить эффективность комплексного лечения экспериментального желчного перитонита на морфометрические параметры «зрелого» фибрина в печени и надпочечниках.

**Новизна результатов исследования**

В результате проведенных исследований впервые:

* установлено, что комплексное лечение экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом сопровождалось двукратным снижением летальности животных, снижением ЛИИ, уменьшением первичной и вторичной интоксикации, стабилизацией структурно-функциональной организации эритроцитарных мембран, коррекцией гормонального дисбаланса в оси гипофиз - ко ра надпочечников - щ итовидная железа и стимуляцией регенеративно-пролиферативных процессов с сохранением архитектоники печени и надпочечников;
* расширены современные представления механизма действия натрия гипохлорита на метаболические и морфофункциональные процессы при комплексном лечении экспериментального желчного перитонита.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Основными критериями дисметаболических и морфофункциональных изменений при экспериментальном желчном перитоните являются изменения системной воспалительной реакции, эндогенная интоксикация, гормональный дисбаланс оси гипофиз - кора надпочечников - щитовидная железа, а также морфометрические изменения среднего размера и объемной доли «зрелого» фибрина в печени и надпочечниках.
2. Применение натрия гипохлорита в комплексном лечении экспериментального желчного перитонита с пособствует ранней коррекции первичной и вторичной интоксикации, стабилизации структурно­функциональной организации клеточных мембран, устранению гиперкортизолемии, увеличению уровня общего трийодтиронина, общего и свободного тироксина в крови.

**Теоретическая значимость исследования**

Совокупность представленных данных расширяют современные представления о патогенезе желчного перитонита и механизме действия натрия гипохлорита на метаболические и морфофункциональные процессы при лечении желчного перитонита. Полученный материал может служить основой для дальнейшего изучения механизмов выявленных нарушений и оптимизации известных, и разработки новых методов гемокоррекции больных с желчным перитонитом.

**Практическая значимость исследования**

Комплексное использование натрия гипохлорита, позволит повысить эффективность лечения желчного перитонита путем снижения летальности, уменьшения частоты осложнений, сокращения сроков пребывания больных в стационаре и повышения качества жизни.

**Сведения о практическом использовании результатов исследования**

Разработанный алгоритм комплексной диагностики и лечения больных с желчным перитонитом внедрен в лечебную практику МУЗ «Краснодарская городская больница скорой медицинской помощи» (350042, Краснодар, ул. 40-лет Победы, 14); МУЗ «Благодарненская ЦРБ» (356420, г. Благодарный, ул. Однокозова, 162, Ставропольский край); МЛ11У «Карачаевская центральная городская и районная больница» (369200, г. Карачаевск, ул. Магометова, 5, Карачаево-Черксесская республика).

По результатам исследования опубликованы 10 печатных работ (см. приложение 2).

*Считаю своим долгом выразить искреннюю признательность и глубокую благодарность моему учителю и научному руководителю, заведующему кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии Кубанского государственного медицинского университета заслуженному изобретателю РФ, лауреату премии Правительства РФ и РАМН, доктору медицинских наук профессору Эдуарду Арутюновичу Петросяну за ежедневную помощь в выполнении работы.*

Выражаю благодарность и признательность коллективу кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии за оказанную помощь и дружескую поддержку в выполнении диссертационной работы.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное лечение экспериментального желчного перитонита с использованием натрия гипохлорита сопровождалось двукратным снижением летальности животных, менее выраженной воспалительной реакцией со стороны макроскопической картины брюшной полости, ранней нормализацией температуры тела, тахипноэ, лейкоцитоза, содержания палочкоядерных нейтрофилов, снижением ЛИИ, стимуляцией пролиферации клеток специфического иммунитета (лимфоциты, моноциты).
2. Комплексное лечение экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом показало уменьшение первичной и вторичной интоксикации в виде ранней нормализации таких показателей как ОКА, ЭКА, РСА, РА и ИТ.
3. Применение натрия гипохлорита в комплексном лечении экспериментального желчного перитонита способствовало стабилизации структурно-функциональной организации эритроцитарных мембран и ранней нормализации соотношения фракций эритроцитов.
4. Комплексное использование натрия гипохлорита при лечении экспериментального желчного перитонита способствовало коррекции гормонального дисбаланса в оси гипофиз — кора надпочечников — щитовидная железа.
5. При комплексном использовании натрия гипохлорита наблюдалась стимуляция регенеративно-пролиферативных процессов в печени и надпочечниках с сохранением их архитектоники и отсутствием «старого» фибрина, в то время как в группе сравнения отмечались очаги зрелой грануляционной ткани и сформированного склероза с отложением «старого» фибрина.
6. Морфометрические исследования печени на фоне проводимых лечений показали полное восстановление среднего размера и объемной доли «зрелого» фибрина в печени и надпочечниках, что свидетельствовало о коррекции гемокоагуляционных расстройств, в то время, как в надпочечниках данное восстановление происходило только в опытной группе животных, где использовали натрия гипохлорит.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Абрамов А.Ю. Опыт лечения травмы печени в общехирургическом стационаре // Анналы хирургической гепатологии. - 2003. - №2. - С. 128-129.
2. Авдеева М.Г., Шубич М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - №6. - С. 3-10.
3. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. - М.: Медицина, 2002. - 240 с.
4. Аккер Л.В., Варшавский Б.Я. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология. - 2000. - №2. - С. 19-20.
5. Алипов В.В., Слесаренко С.С., Щуковский В.В. и др. Коррекция синдрома диссеменированного внутрисосудистого свертывания крови в неотложной хирургии рака желудочно-кишечного тракта // Вестник хирургии. - 1997. - №1. - С. 97-100.
6. Апсатаров Э.А., Концевой А.В., Макарова Т.Б. Некоторые аспекты нарушения гормонального статуса при перитоните // Хирургия. - 1993. - №7.-С. 39-41.
7. Архипов У.А., Прохорова И.П. Желчный перитонит как осложнение желчнокаменной болезни и выбор хирургического лечения // Вестник хирургии. - 1987. - №4. - С. 3-5.
8. Арчаков А.И., Карузина И.И. Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии // Вестник АМН СССР. - 1988. - №1. - С. 14-28.
9. Афендулов С.А., Бегежанов Б.Л. Ошибки и результаты лечения травм печени // Анналы хирургической гепатологии. - 1998. - № 3. - С. 176 -

177.

1. Ашмарин И.П., Гайло Т.А., Гончарова В.П. и соавт. Влияние катионных белков миелина, лизосом и ядра головного мозга и зобной железы на проницаемость мембран // Биохимия. - 1975. - № 5. - С. 331- 337.

П.Багненко С.Ф., Мосягин В.Б., Карпова Е.А. Желчный перитонит как осложнение лапароскопической холецистэктомии // Эндоскопическая хирургия. - 2000. - №2. - С. 6-7.