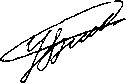
КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

**'04.2 0 0.7 33 8 7 3 -**

**БАЙРАМКУЛОВ Алий Умарович**

**ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО ВЛИЯНИЯ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА И ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ НА ОРГАНЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ЖЕЛЧНОМ ПЕРИТОНИТЕ**

( Экспериментальное исследование)

14.00.27 - хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

лауреат премии Правительства РФ

доктор медицинских наук

профессор Эдуард Арутюнович Петросян

Краснодар - 2006

**УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАБОТЕ**

ВЛОК - внутривенное лазерное облучение крови

ВНСММ - вещества низкой и средней молекулярной массы

ДВС - диссеминированный внутрисосудистый синдром

ЖП - желчный перитонит

НГХ - натрия гипохлорит

НГ - нейтрофильные гранулоцйты

ОД - объемная доля

ОЦК - объём циркулирующей крови

ПОЛ - перекисное окисление липидов

РЭС - ретикуло-эндотелиальная система

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СР - средний размер

ФСД - функциональная система детоксикации

з

*ОГЛАВЛЕНИЕ*

Стр.

Оглавление 3

Введение 6

Глава I. Обзор литературы 15

1. [Желчный перитонит, как проблема современной хирургии ; 15](#bookmark6)
2. [Роль гемокоагуляционных растройств в пато- и морфогенезе желчного перитонита 27](#bookmark7)
3. [Основные направления в лечении желчного перитонита 34](#bookmark8)

Глава II. Материалы и методы исследования 45

1. Материалы исследования 45
2. .Характеристика групп экспериментальных животных 45
3. ^.Моделирование экспериментального желчного перитонита 46
4. Методика комплексного лечения экспериментального желчного перитонита 47
5. Способ получения натрия гипохлорита 48
6. Методика определения концентрации натрия гипохлорита 48
7. Методы исследования 49
8. Морфологические методы исследования 49
9. Гистохимические методы исследования 49
10. Морфометрические методы исследования 50
11. Статистические методы исследования 50

Глава III. Влияние натрия гипохлорита на органы функциональной системы детоксикации при лечении желчного перитонита 51

1. Макроскопическая картина брюшной полости при лечении 24-часового желчного перитонита натрия

гипохлорита 51

1. Морфо-функциональное состояние структур печени при лечении 24-часового желчного перитонита натрия

гипохлоритом 53

1. Морфо-функциональное состояние структур почек при лечении 24-часового желчного перитонита натрия

гипохлоритом 60

1. Морфо-функциональное состояние структур легких при лечении 24-часового желчного перитонита натрия

гипохлоритом 67

1. [Морфо-функциональное состояние структур тонкой кишки при лечении 24-часового желчного перитонита натрия гипохлоритом 72](#bookmark14)

**Глава IV. Влияние комплексного применения натрия гипохлорита и внутривенного лазерного облучения крови на органы функциональной системы детоксикации при лечении желчного перитонита 80**

1. Макроскопическая картина брюшной полости при комплексном лечении 24-часового желчного перитонита натрия гипохлоритом и внутривенным лазерным облучением

крови 80

1. Морфо-функциональное состояние структур печени при комплексном лечении 24-часового желчного перитонита натрия гипохлоритом и внутривенным лазерным облучением

крови 81

1. Морфо-функциональное состояние структур почек при комплексном лечении 24-часового желчного перитонита натрия гипохлоритом и внутривенным лазерным облучением

крови 85

1. Морфо-функциональное состояние структур легких при комплексном лечении 24-часового желчного перитонита натрия гипохлоритом и внутривенным лазерным облучением

крови ; 88

1. Морфо-функциональное состояние структур тонкой кишки при комплексном лечении 24-часового желчного перитонита натрия гипохлоритом и внутривенным лазерным облучением крови 91

[Заключение 96](#bookmark15)

[Выводы 111](#bookmark18)

Литература 113

Приложения 144

***ВВЕДЕНИЕ***

**АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Современное развитие хирургической гастроэнтерологии привносит несмотря на все свои положительные аспекты ряд осложнений, с которыми в прежние времена практическое здравоохранение не сталкивалось. Новые медицинские технологии с одной стороны, сокращают сроки лечения больных с другой - существенно влияют на частоту развития послеоперационных осложнений (Галлингер Ю.И., 2003).

Ярким примером является широкое внедрение малоинвазивных методов в современную хирургию печени и желчевыводящей системы, которое оказало существенное влияние на увеличение числа случаев возникновения различных ятрогенных осложнений (Башилов В.П. и др., 1997; Лобанков В.М. и др., 1998; Галлингер Ю.И., 2003; Hasukic S. et al., 2000; Amendolara M. et al., 2002), одним из которых является желчный перитонит (Совцов С.А., 2001). Практически все авторы, занимающиеся проблемой хирургии внепеченочных желчных путей, отмечают, что по сравнению с традиционной холецистэктомией внедрение лапароскопической холецистэктомии повлекло за собой увеличение частоты повреждений желчных протоков в 2-4 раза, что составляет 0,1-3% (Олисов О.Д., Кубышкин В. А., 2005). Согласно литературным данным частота

возникновения желчного перитонита после лапароскопических операций достигает ***3%*** (Лобанков В.М. и др., 1998; Hegstad А.С. et al., 1998; El Madani A. et al., 1999).

С другой стороны среди причин, приводящих к развитию желчного перитонита, особое место отводится таким заболеваниям как желчнокаменная болезнь, холангиолитиаз, флегмонозный, гангренозный, перфоративный холецистит, гнойный холангит 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 X.LLL, 2004; Iso Y.et al., 1996; Goodwin S.C. et al., 1998; Kang S.-B. et al., 2004).

Значительное место среди причин, 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). При ортотопической трансплантации печени в зависимости от применяемых методов послеоперационного ведения больных это состояние возникает в 9-19% всех случаев (Goodwin S.C., et al., 1998). Отмечены случаи развития этого заболевания и после биопсии печени (Garcia-Tsao G., Boyer J.L, 1993; Janes Ch.H., Lindor K.D., 1993; Bravo A.A., Shetu S.G., Chopra S., 2001).

Немалый вклад в развитие желчного перитонита вносят травматические повреждения (тупые травмы, ножевые и огнестрельные ранения). Частота возникновения желчного перитонита в этих случаях по данным разных авторов колеблется от 2 до 7% случаев (Афендулов С.А., Бегежанов Б.А., 1998; Журавлев В.Н. и др., 1998; Исзатуллаев Н.Р. и др., 1998; Томашук И.П., Кукуруз Я.С., Томашук И.И., 1998; Абрамов А.Ю., 2003, Журавлев В.Н. и др., 2003; Griffen М., Ochoa J., Boulanger B.R., et al., 2000; Carrillo E.H. et al., 2001; Amorotti C., Mosca D., DiBlasio P., 2002; Kohler R. et al., 2002 ).

Ведущая роль в патогенезе перитонита принадлежит эндогенной интоксикации, обусловленной избыточным накоплением в организме продуктов нарушенного метаболизма, деструкции тканей и токсинов микробного происхождения (Миронов И.П. и др., 1999; Мельцер И.М. и др., 2004). Во многом развитие и прогрессирование эндогенной интоксикации связано с несоответствием между степенью образования токсических веществ и способностью печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта и других органов, составляющих функциональную систему детоксикации организма (ФСД) - трансформировать и элиминировать их (Кирковский В.В., 1997; Елютин Д.В. и др., 2001, 2002; Варданян С.В., 2005). Избыточное накопление токсинов эндогенной природы в организме при желчном перитоните и недостаточность ФСД обеспечить их инактивацию и выведение, обусловливают необходимость применения специальных средств и методов дезинтоксикационной терапии (Кирковский В.В., 1997).

Одним из ведущих факторов, приводящих к декомпенсации органов ФСД являются развивающиеся у больных с перитонитом коагулопатические нарушения (Марусанов В.Е. и др., 1995; Анисимов С.В., 1999), а одной из основных предпосылок их развития является нарушение микроциркуляции (Зайцев В.Т., Алексеенко В.Е., Белый И.С., 1989; Мартов Ю.Б. и др. 1998; Симоненков А.П., Федоров В.Д., 1998), которое как известно, служит первой ответной реакцией на воспаление брюшины (Мартов Ю.Б. и др., 1998; Козлов B.C., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д., 2003; Hiltebrand L.B. et al., 2000, 2003; Krediet R.T. et al., 2002; Numata M. et al., 2003).

В последние десять лет достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза желчного перитонита (Любавин А.Н. и др., 2002; Погосян А.Э. и др., 2002; Оганесян С.С., 2003; Горбов JI.B., Петросян Э.А., Оноприев В.И., 2004). В то же время морфогенез желчного перитонита до сих пор остается недостаточно изученным (Бабаева Г.А., Петросян Э.А., 2002). Явно недостаточна информация, касающаяся морфологической диагностики проявлений гемостазиологических расстройств (Помещик Ю.В., Петросян Э.А., Рудь С.А., 2004; Варданян С.В., 2005). В то же время известно, что морфо-гистохимический анализ позволяет достаточно достоверно судить о степени выраженности патологического процесса и адекватности проводимого лечения.

В настоящее время для лечения гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации клинический интерес представляют различные физико-химические методы воздействия на организм (гемосорбция, плазмосорбция, плазмаферез, непрямое электрохимическое окисление крови с применением натрия гипохлорита, энтеросорбция, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови) (Лопухин Ю.М., Молоденков М.И., 1985;

Сергиенко В.И., 1988; Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989; Беляков Н.А., 1991; Петросян Э.А. и др., 1991; Любавин А.Н. и др., 2002; Погосян А.Э. и др., 2002; Горбов Л.В., Петросян Э.А., Оноприев В.И., 2004). Однако многие из них имеют ряд ограничений в применении и не всегда доступны для широкого использования (Петров С.В. и др., 1996).

В последние 10 лет для лечения большинства гнойно-воспалительных заболеваний широкое применение нашел метод непрямого электрохимического окисления крови с использованием натрия гипохлорита, который обладает сильным окислительным действием. Санация брюшной полости животных с перитонитом показала высокую антимикробную эффективность натрия гипохлорита как при самостоятельном использовании, так и в сочетании с другими антибактериальными лекарственными препаратами, что приводило к содружественному усилению эффекта (Петросян Э.А. и др., 1991). Положительное влияние натрия гипохлорита на систему гемостаза проявляется прямым и опосредованным дезагрегирующим воздействием на тромбоциты, прерыванием образования нерастворимого фибрина за счет взаимодействия и модификации фибрин-мономеров, активирующего влияние на внешний и внутренний механизм активации фибринолиза (Петросян Э.А. и др., 1991; Петросян Н.Э., 2001; Любавин А.Н. и др., 2002). В ряде экспериментальных работ, посвященных лечению желчного перитонита с использованием натрия гипохлорита, показано, что его включение в схему лечения желчного перитонита позволяет снизить летальность, нормализовать микроциркуляторные, гемостазиологические и биохимические нарушения (Любавин А.Н.и др., 2002).

В последнее время в комплексном лечении различных гнойно­воспалительных заболеваний широкое применение нашли методы «фотомодификации крови», к которым относят облучение крови ультрафиолетом, видимым светом и лазерным излучением (Соколов А.А., Вельских А.Н., 2000).

Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) в настоящее время

успешно используется в кардиологии, пульмонологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, гинекологии, урологии, анестезиологии, хирургии дерматологии и других областях медицины (Парзян Г.Р., Гейниц А.В., 2000; Бабушкина Г.В., Картелишев А.В., 2003; Москвин С.А., Азизов Г.А., 2003; Царев О.А., 2003; Лутошкин М.Б., 2003). Использование ВЛОК при лечении различных воспалительных заболеваний приводит к снижению процессов эндогенной интоксикации, стимуляции клеточного иммунитета, улучшению гемореологических свойств крови, стимулированию репаративных процессов (Беляевский А. Д. и др., 1998; Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., 1999; Буйлин В.А., Москвин С.В., 2001; Тарасенко С.В., 2001; Буйлин В.А., Брехов Е.И., Брыков В.И., 2003; Reddi G.K., Stehno-Bittel L., Enwemeka С.S., 1998; Webb С., Dyson М., Lewis W.H., 1998; SrokaM. et. al., 1999).

В основе биостимулирующего эффекта ВЛОК лежит его фотобиологическое действие, обусловленное поглощением квантов света различными внутриклеточными компонентами, которые меняют при этом свое состояние, с последующей физико-химической перестройкой белковых полимеров, в частности, изменением активности ферментов и структурно­функциональных свойств клеточных мембран и др. (Владимиров Ю.А., 1994,1999; Клебанов Г.И. и др., 2001).

В ряде работ имеются данные, свидетельствующие о положительном комплексном влиянии натрия гипохлорита (НГХ) и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) на состояние нейтрофильных гранулоцитов (Погосян А.Э. и др., 2002), про- и антиоксидантной систем крови (Петросян Э.А., Оноприев В.И., Повиляева Т.Л., 2004) и реологию крови (Помещик Ю.В. и др., 2004) в комплексном лечении желчного перитонита. Помещиком Ю.В. (2004) показано, что комплексное применение натрия гипохлорита и ВЛОК в лечении желчного перитонита способствует коррекции гемостазиологических и морфо-функциональных признаков воспаления в париетальной брюшине

Исходя из всего вышеперечисленного актуальным является изучение влияния совместного применения натрия гипохлорита и BJIOK на состояние органов функциональной системы детоксикации при лечении желчного перитонита.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку эффективности комплексного использования натрия гипохлорита и внутривенного лазерного облучения крови при лечении желчного перитонита.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить динамику морфологических изменений органов функциональной системы детоксикации при лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом;
2. Дать гистохимическую и морфометрическую характеристику процессам, происходящим в органах функциональной системы детоксикации при лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом;
3. Оценить динамику морфологических изменений органов функциональной системы детоксикации при комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом и внутривенном лазерном облучением крови;
4. Дать гистохимическую и морфометрическую характеристику процессам, происходящим в органах функциональной системы детоксикации при комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом и внутривенным лазерным облучением крови;
5. Оценить диагностическую значимость гистохимического определения степени зрелости фибрина в процессе комплексного лечения желчного перитонита.
6. Провести сравнительную оценку эффективности используемых методов лечения экспериментального желчного перитонита.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

В результате проведенных исследований впервые в условиях эксперимента:

* выявлены качественные и количественные морфо-гистохимические изменения в органах функциональной системы детоксикации при комплексном лечении экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом и внутривенным лазерным облучением крови;
* изучены морфо-гистохимически особенности комплексного влияния натрия гипохлорита и внутривенного лазерного облучения крови на нарушения внутрисосудистой гемокоагуляции в органах функциональной системы детоксикации животных с желчным перитонитом в зависимости от сроков его развития;
* представлено морфо-функциональное обоснование комплексного применения натрия гипохлорита и внутривенного лазерного облучения крови для купирования гемостазиологических и структурных нарушений органов функциональной системы детоксикации при жёлчном перитоните.

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Расширены и уточнены представления о морфологических и гистохимических нарушениях в органах ФСД при развитии и течении желчного перитонита. Установлены закономерности степени зрелости фибрина при развитии и лечении желчного перитонита, служащие надежным критерием адекватности проводимой терапии. Результаты исследования позволили определить основные механизмы нормализации гемокоагуляционных и структурных нарушений при комплексном использовании натрия гипохлорита и BJIOK в лечении желчного перитонита.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Итогом проведенных исследований явилось обоснование нового решения проблемы лечения желчного перитонита путем комплексного

применения натрия гипохлорита и BJIOK. Применение указанного метода в клинической практике позволит повысить эффективность лечения, снизить летальность, сократить продолжительность пребывания в стационаре и, тем самым, получить экономический эффект.

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

В результате проведенной работы на защиту выносятся следующие положения:

1. Определение зрелости фибрина у животных с желчным перитонитом является адекватным диагностическим критерием, позволяющим оценить степень выраженности воспалительного процесса, выявить время развития микроциркуляторных нарушений, представить динамику их развития и купирования под воздействием различных лечебных факторов.
2. Установлено, что комплексное применение натрия гипохлорита и внутривенного лазерного облучения крови является эффективным и патогенетически обоснованным способом купирования

гемостазиологических и структурных расстройств, развивающихся у животных с экспериментальным желчным перитонитом.

**СВЕДЕНИЯ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на кафедре оперативной хирургии и топографической

анатомии Кубанской государственной медицинской академии (ректор - профессор Б.Г. Ермошенко). Основные положения диссертационной работы представлялись на XIV Международной конференции “Новые информационные технологии в медицине и экологии” (Ялта-Гурзуф, 2006) и Международной нефрологической конференции (XIV ежегодном нефрологическом семинаре) (Санкт-Петербург, 2006). Основное содержание диссертационной работы изложено в 5 публикациях.

*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, заведующему лабораторией экспериментальной гастроэнтерологии, Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии доктору медицинских наук, профессору* ***Эдуарду Арутюновичу ПЕТРОСЯН*** *за ежедневную помощь в выполнении работы.*

*Также искренне благодарю доцента кафедры гистологии Кубанского государственного медицинского университета* ***Андрея Александровича ЕВГЛЕВСКОГО*** *за помощь в обработке морфологического материла.*

Выражаю благодарность и признательность коллективу кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии и лаборатории экспериментальной гастроэнтерологии Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии за оказанную помощь и дружескую поддержку в выполнении диссертационной работы.

выводы

1. При использовании натрия гипохлорита к 10-м суткам заболевания у животных с желчным перитонитом в органах функциональной системы детоксикации наблюдается купирование морфологических признаков микроциркуляторных расстройств с неполным восстановлением структуры органов к 30-м суткам.
2. Гистохимическое исследование органов функциональной системы детоксикации у животных с желчным перитонитом на фоне применения натрия гипохлорита к 10-м суткам заболевания обнаруживает в них “зрелый” фибрин, что подтверждается морфометрическими исследованиями и свидетельствует о его продолжающемся новообразовании вплоть до 10-х суток наблюдения.
3. При использовании натрия гипохлорита в комплексе с БЛОК к 3-м суткам заболевания у животных с желчным перитонитом в органах функциональной системы детоксикации наблюдается купирование морфологических признаков микроциркуляторных расстройств с полным восстановлением структуры органов к 30-м суткам.
4. Гистохимическое исследование органов функциональной системы детоксикации у животных с желчным перитонитом на фоне применения натрия гипохлорита в комплексе с BJIOK к 10-м суткам заболевания обнаруживает в них отсутствие “зрелого” фибрина, что подтверждается морфометрическими данными и свидетельствует о прекращении его новообразования и стихании воспалительного процесса.
5. Использование гистохимических и морфометрических методов определения степени “зрелости” фибрина позволяет оценить выраженность воспалительного процесса, время развития гемокоагуляционных нарушений и степень эффективности используемых методов лечения.
6. Сравнительное изучение предложенных методов лечения экспериментального желчного перитонита свидетельствует о том, что применение натрия гипохлорита в комплексе с BJTOK является более эффективным средством гемокоррекции по сравнению с только инфузиями натрия гипохлорита, что проявлялось в более ранней коррекции морфо­функциональных признаков воспаления и нарушения микроциркуляции в органах функциональной системы детоксикации.

113

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов А.Ю. Опыт лечения травмы печени в общехирургическом стационаре // Анналы хирургической гепатологии,- 2003,- №2,- С. 128 129.
2. Авакимян ВА., Петросян ***Э.А.,*** Дидигов М.Т. Натрия гипохлорит в лечении гнойно-септических осложнений у больных с ущемленными грыжами // Вестник хирургии,- 2000,- №2,- С. 44-47.
3. Авруцкий М.Я., Калиш Ю.И., Мадартов КМ. и др. Внутрисосудистое лазерное облучение крови при анестезии и послеоперационной интенсивной терапии,- Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1997,- 152 с.
4. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. - М.: Медицина, 2002. - 240 с.
5. Аксенов В.А. Научная обоснованность применения эфферентных методов // Терапевтический архив,- 1998,- №12,- С. 66-70.
6. 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.
7. Анисимов С.В. Влияние методов фотогемотерапии на свертывающую и фибринолитическую системы крови у больных после травматичных абдоминальных операций // Вестник интенсивной терапии,- 1999.- №5-6.-С.91-92.
8. Анисимов С.В., Антонян Н.А. Влияние НЭХО крови на возможность тромбообразования у больных с экссудативно-деструктивными воспалительными осложнениями органов брюшной полости // Вестник интенсивной терапии,- 2000,- №5-6,- С. 114-118.
9. Анисимов С.В., Антонян Н.А., Федоровский Н.М. Использование гипохлорита натрия для профилактики тромбогенных осложнений в абдоминальной хирургии // Вестник интенсивной терапии,- 1999,-

№5-6,- С. 93-95.

ІО.Арикьянц М.С., Тышко А.Г., Захараш М.П. Анаэробная инфекция в хирургии печени и желчевыводящих путей,- Киев,1991,- 112 с.

П.Аркатов В.А., Олейник Б.Б., Стариков В.И. Некоторые биохимические и морфологические аспекты агрегационной способности тромбоцитов при перитоните // Анестезиология и реаниматология,- 1989.- №5,- С. 54-56.

1. Архипов У .А., Прохорова И.П. Желчный перитонит как осложнение желчнокаменной болезни и выбор хирургического лечения // Вестник хирургии им. Грекова.- 1987.- №4,- С. 3-5.