МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии

C:\Users\Pavel\AppData\Local\Temp\Rar$DIa0.275\media\image1.jpeg

104.20 0.6 06790

**ПОВИЛЯЕВА Татьяна Леонидовна**

**КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА И ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ЖЕЛЧНОМ ПЕРИТОНИТЕ**

(экспериментальное исследование)

1. 27 - хирургия,
2. 16 - патологическая физиология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Лауреат Государственной премии РФ заслуженный деятель науки РФ доктор медицинских наук профессор Оноприев Владимир Иванович;

Лауреат премии Правительства РФ доктор медицинских наук профессор Петросян Эдуард Арутюнович.

Краснодар - 2004

**УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАБОТЕ**

АОА — антиоксидантная активность

АФК - активные формы кислорода

ВЛОК - внутривенное лазерное облучение крови

ВНСММ - вещества низкой и средней молекулярной массы

ВНСММпл - вещества низкой и средней молекулярной массы плазмы

ВНСММэр - вещества низкой и средней молекулярной массы эритроцитов

ГП - глутатионпероксидаза

ЖП - жёлчный перитонит

ИТ - индекс токсичности

ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛПВП - липополисахариды высокой плотности

ЛПНП - липополисахариды низкой плотности

ЛОНП - липополисахариды очень низкой плотности

НГХ - гипохлорит натрия

СРО - свободно-радикальное окисление

СОД - супероксиддисмутаза

NO - оксид азота

ЭКА - эффективная концентрация альбумина

з

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. Обзор литературы 13

1. Актуальные проблемы острого жёлчного перитонита в современной хирургической гастроэнтерологии 13
2. [Жёлчный перитонит. Патогенез развития синдрома эндогенной интоксикации 18](#bookmark8)
3. [Современные подходы в послеоперационном лечении острого жёлчного перитонита .- 32](#bookmark10)
4. [Непрямое электрохимическое окисление крови с использованием натрия гипохлорита в лечении перитонитов 35](#bookmark11)
5. Внутривенное низкоинтенсивное лазерное облучение крови

в лечении гнойно-воспалительных заболеваний 38

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования 43

1. Материалы исследования 43
2. [Характеристика групп экспериментальных животных 43](#bookmark14)
3. Моделирование экспериментального жёлчного перитонита 44
4. Техника катетеризации брюшной полости 44
5. Лечение острого экспериментального жёлчного перитонита 45
6. [Техника санирующей операции 45](#bookmark16)
7. [Методика внутривенного низкоинтенсивного лазерного облучения крови 45](#bookmark17)
8. Методика получения натрия гипохлорита 46
9. Методика определения концентрации натрия гипохлорита

в растворе 46

1. Методы исследования 46
2. Общие клинические методы исследования 46
3. Определение количества лейкоцитов и подсчёт

лейкоцитарной формулы 46

1. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации 46
2. Исследование продуктов зндогєеіной интоксикации 47
3. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы 47
4. Исследование про- и антиоксидантной системы крови 47
5. Определение первичных, вторичных и конечных

продуктов перекисного окисления липидов крови 47

1. Определение содержания ТБК-активных веществ

(малонового диальдегида) в плазме и мембранах эритроцитов 48

1. [Определение каталазной активности крови 48](#bookmark18)
2. Определение пероксидазной активности крови 49
3. Определение концентрации церулоплазмина 50
4. Исследование биофизических показателей крови 50
5. Определение эффективной концентрации альбумина 50
6. Исследование интегральных показателей, характеризующих эндогенную интоксикацию, про- и антиоксидантную системы крови 51
7. Статистические методы исследования 52

ГЛАВА 3. Изучение состояния некоторых показателей крови в

процессе развития и лечения экспериментального

жёлчного перитонита 53

ГЛАВА 4. Изучение некоторых показателей эндогенной интоксикации в процессе развития и лечения

экспериментального жёлчного перитонита 65

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 99](#bookmark24)

[ВЫВОДЫ 112](#bookmark25)

[СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 114](#bookmark26)

ПРИЛОЖЕНИЯ 138

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность исследования.** Несмотря на достижения современной хирургии, желчный перитонит и в настоящее время является довольно опасным и тяжёлым осложнением в хирургии желчевыводящей системы вследствие отсутствия специфических признаков заболевания и скрытого течения патологического процесса. Согласно многочисленным данным, летальность при жёлчном перитоните достигает 12,2% (Панцырев Ю.М., Лагунчик Б.П., Ноздрачев В.И., 1991; Шуркапин Б.К. и др., 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**).**

Наиболее частыми причинами возникновения желчного перитонита являются желчнокаменная болезнь, холангиолитиаз, флегмонозный, гангренозный, перфоративный холецистит, гнойный холангит и т.д. При этих заболеваниях частота возникновения желчного перитонита может достигать 40% (Малюгина Т.А., 1973; Затевахин И.И. и др., 1997; Sokmen S. et al., 2001).

Активное внедрение в современную хирургию лапароскопических методик оперирования на гепатобилиарной зоне так же привело к увеличению числа случаев возникновения желчного перитонита в послеоперационном периоде, достигающее 3 % (Лобанков В.М. и др., 1998; Steger А.С. et al., 1996; Sighu P.S. et al., 1997). Чаще всего это связано с подтеканием желчи из ложа желчного пузыря, повреждением желчных внепеченочных протоков или погрешностями, возникшими при их дренировании или клипировании (Носков B.C. и др., 1998; Lee С.М. et al., 2000; Matthews B.D. et al., 2001; Gama-Odrigues Jet al., 2001).

Кроме того, желчный перитонит является частым осложнением трансплантации печени, операций на паренхиме печени, а также реконструктивных операций на желчевыводящих путях, достигая 50% случаев (Хлебников В.А. и др., 1996; Галлингер Ю.И. и др., 1999; Guitron A. et al., 2001).

На сегодняшний день увеличилась частота возникновения желчного перитонита после различных травм брюшной полости. Наиболее часто он встречается после огнестрельных ранений и размозженных ран печени, частота его при данной патологии находится в пределах 2,5-6,5 % (Журавлев В.Н. и др., 1998; Томашук И.П. и др., 1998; Griffen М. et al., 2000; Carrillo Е.Н. et al., 2001).

Известно, что одним из патогенетических механизмов развития эндогенной интоксикации при перитоните является угнетение микросомально- окислительной системы печени и бактерицидной функции фермента миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов, обусловленные попаданием в кровь токсинов из брюшной полости и усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Петросян Э.А.,1991; Кузнецов В.А. и др., 1993).

Избыточное накопление токсинов эндогенной природы в организме при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и неспособность физиологических систем обеспечить их выведение, обусловливают необходимость применения специальных средств и методов дезинтоксикационной терапии. Однако существующие методы детоксикации имеют ряд ограничений в применении и не всегда доступны для широкого применения (Петров С.В. и др., 1996).

В настоящее время клинический интерес представляют различные физико-химические методы воздействия на организм (гемосорбция, плазмосорбция, плазмаферез, электрохимическое окисление, энтеросорбция, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови) (Лопухин Ю.М., Молоденков М.И., 1985; Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989; Сергиенко В.И., 1991; Беляков Н.А., 1991; Петросян Э.А., 1991; Погосян А.Э., 2004).

Для лечения большинства гнойно-воспалительных заболеваний широкое применение нашел метод непрямого электрохимического окисления крови с использованием натрия гипохлорита (НГХ), который обладает сильным окислительным действием. Натрия гипохлорит является солью гипохлорной кислоты (НС10), которая в значительных количествах продуцируется ферментом активированных нейтрофильных гранулоцитов - миелопероксидазой, катализирующей окисление аниона хлора в присутствии перекиси водорода. Кроме окислительной активности, IIC10 обладает сильным хлорирующим действием, в частности, входящий в состав клеточных мембран холестерин превращается под действием НСЮ в холестеринхлоргидрин, что ведет к нарушению целостности мембраны и лизису клеток.

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., 1991). При условии адекватного хирургического вмешательства это обеспечивало успешное разрешение гнойно­воспалительного процесса в брюшной полости.

Известен также иммуномодулирующий эффект натрия гипохлорита в низкой концентрации, выражающийся через повышение функциональной активности клеточного и гуморального иммунитета (Петросян Э.А., 1991; Зверева М.В. и др., 1994).

Не менее интересные данные получены при использовании в лечении воспалительных заболеваний внутривенного пизкоинтенсивного лазерного облучения крови (БЛОК). Использование БЛОК при лечении различных воспалительных заболеваний приводит к снижения процессов эндогенной интоксикации, стимуляции клеточного иммунитета, улучшению гемореологических свойств крови, уменьшению количества осложнений, сроков пребывания в стационаре, раннему очищению раны и стимулированию репаративных процессов (Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Кучеров А.Г., 1995; Белявский 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; Sroka M. et. al., 1999).

В последние десять лет достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза желчного перитонита благодаря серии исследовательских работ по таким вопросам, как интерреакция между воспалительным процессом в брюшной полости и биохимическими нарушениями крови; установления функции и дисфункции неспецифической резистентности организма на фоне применения различных физико-химических методов гемокоррекции (Голубцов В.В., 1997; Петровский А.Н., 2001; Любавин А.Н., 2002; Бабаева Г.А., 2003; Погосян А.Э., 2004; Оганесян С.С., 2004; Горбов Л.В., 2004).

Таким образом, рост количества больных жёлчным перитонитом в хирургической гастроэнтерологии и высокая летальность указывают на необходимость поиска патогенетически эффективных способов лечения интоксикационного синдрома.

**Цель исследования**

Повышение эффективности лечения экспериментального желчного перитонита натрия гипохлоритом в комплексе с внутривенным низкоинтенсивным лазерным облучением крови.

**Задачи исследования**

1. Охарактеризовать динамику изменения общеклинических и биофизических показателей крови, отражающих общую реакцию защитных систем организма у животных с 24-часовым жёлчным перитонитом.
2. Изучить состояние эндогенной интоксикации, прооксидантно- антиоксидантного баланса и содержание оксида азота в крови животных с 24-часовым жёлчным перитонитом.
3. Провести сравнительный анализ лабораторных изменений у животных с жёлчным перитонитом в зависимости от сроков его развития, где использовали раздельное применение внутривенных инфузий 0,04% раствора натрия гипохлорита и ВЛОК.
4. Провести сравнительный анализ лабораторных изменения у животных с жёлчным перитонитом в зависимости от сроков его развития, где использовали комплексное применение инфузий 0,04% раствора натрия гипохлорита и BJIOK.
5. Оценить диагностическую значимость продуктов ПОЛ и оксида азота, как маркеров синдрома эндогенной интоксикации при комплексном лечении 24-х часового жёлчного перитонита натрия гипохлоритом и БЛОК
6. Обосновать эффективность лечения жёлчного перитонита натрия гипохлоритом и БЛОК.
7. Предложить патогенетически обоснованную схему комплексного применения натрия гипохлорита и БЛОК при лечении жёлчного перитонита.

**Научная новизна**

В результате проведенных исследований впервые:

1. Изучены особенности влияния натрия гипохлорита и ВЛОК на состояние про- и антиоксидантной систем животных с жёлчным перитонитом в зависимости от сроков его развития.
2. Показано, что самостоятельное применение натрия гипохлорита и ВЛОК вызывает рассогласованность взаимоотношений между про- и антиоксидантной компонентами системы защиты у животных с жёлчным перитонитом.
3. Дана характеристика изменений концентрации эндогенного оксида азота у животных с жёлчным перитонитом на фоне применения натрия гипохлорита и ВЛОК.
4. Установлено, что комплексное применение натрия гипохлорита и ВЛОК приводит к увеличению продолжительности жизни у животных с жёлчным перитонитом.
5. На основании проведенных исследований получено положительное решение ВНИИГПЭ № 2004124619 от 12.08.2004 г. на изобретение “Способ лечения жёлчного перитонита”.
6. Полученные факты раскрывают некоторые патофизиологические механизмы развития синдрома эндогенной интоксикации при экспериментальном жёлчном перитоните.
7. Представлено патогенетически обоснованное применение натрия гипохлорита и БЛОК для купирования интоксикационного синдрома при жёлчном перитоните.

**Теоретическая значимость работы**

В ходе работы впервые изучены про- и антиоксидантная система при применении внутривенного лазерного облучения крови в комплексе с натрия гипохлоритом.

Особую теоретическую значимость представляют результаты исследования свободнорадикального состояния жёлчного перитонита, которые объясняют механизм коррекции про- и антиоксидантной системы действия натрия гипохлорита и BJIOK.

Полученные факты раскрывают роль дисбаланса в системе ПОЛ-АОС в

і

развитии синдрома эндогенной интоксикации при жёлчном перитоните и объясняют некоторые аспекты патогенеза заболевания.

**Практическая значимость работы.** Итогом проведенных исследований явилось обоснование комплексного применения инфузий натрия гипохлорита и ВЛОК для купирования интоксикационного синдрома при желчном перитоните. Применение указанного метода в клинической практике позволит повысить эффективность лечения данной категории больных и сократить сроки их пребывания в стационаре.

**Основные положения, выносимые на защиту**

В результате проведенной работы на защиту выносятся следующие положения:

1. Установлено, что одним из механизмов развития синдрома эндогенной интоксикации при жёлчном перитоните является нарушение равновесия показателей про- и антиоксидантных систем организма, рост концентрации оксида азота.
2. Установлено, что комплексное применение внутривенного лазерного облучения крови и натрия гипохлорита является эффективным и патогенетически обоснованным способом подавления инициирования процессов перекисного окисления липидов при лечении желчного перитонита.

**Сведения об использовании результатов исследования**

Работа выполнена в лаборатории экспериментальной гастроэнтерологии Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии М3 РФ (директор — профессор В.И. Оноприев). Основные положения диссертационной работы представлялись на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Физиологические науки — клинической гастроэнтерологии» (Ессентуки, 2001), на Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине и экологии» (Ялта-Гурзуф, 2002), на 18 Всероссийской научной конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения» (Геленджик, 2002). Основное содержание диссертационной работы изложено в 9 публикациях.

*Считаю своим долгом выразить искреннюю признательность и глубокую благодарность моим учителям и научным руководителям — директору Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии, лауреату Государственной премии РФ, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Ивановичу ОНОПРИЕВУ и заведующему лабораторией экспериментальной гастроэнтерологии, Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии доктору медицинских наук, профессору Эдуарду* ***Арутюновичу ПЕТРОСЯН*** *за ежедневную помощь в выполнении работы.*

*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. У животных с 24-часовым желчным перитонитом при лапаротомии отмечается выпот в брюшной полости, выраженная гемоконцентрация, признаки синдрома эндогенной интоксикации, проявляющиеся повышением индекса эндогенной интоксикации, снижением эффективной концентрации альбумина, ростом количества лейкоцитов, ЛИИ и сдвигом лейкоцитарной формулы влево.
2. Развитие 24-часового жёлчного перитонита сопровождается нарушением прооксидантно-антиоксидантного баланса организма животных, проявляющимся ростом количества вторичных и конечных продуктов ПОЛ плазмы и первичных и вторичных продуктов ПОЛ эритроцитов, повышением концентрации неферментативных (церулоплазмина) и снижением ферментативных компонентов (каталазной и пероксидазной активности крови).
3. При сравнительном анализе клинических и лабораторных изменений у животных с жёлчным перитонитом после применения внутривенных инфузий 0,04% раствора натрия гипохлорита отмечена ранняя нормализация про- и антиоксидантной системы крови, в то время как после использовании ВЛОК отмечено раннее купирование воспалительного процесса.
4. Комплексное применение внутривенных инфузий 0,04% раствора натрия гипохлорита и ВЛОК у животных с жёлчным перитонитом приводит к раннему прерыванию цепи свободнорадикальных реакций, что проявляется нормализацией первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ плазмы и эритроцитов, а также соотношения неокисленных и окисленных липидов плазмы и эритроцитов крови.
5. Комплексное применение у животных с жёлчным перитонитом внутривенных инфузий 0,04% раствора натрия гипохлорита и ВЛОК сопровождается ранней нормализацией показателей антиоксидантной системы защиты организма в виде снижения концентрации неферментативных (церулоплазмина) и повышения ферментативных компонентов (каталазной и пероксидазной активности крови).
6. Выбранная дозировка BJIOK мощностью 2 мВ в течение 5 мин через 24 и 48 часов у животных требует дальнейшей коррекции, так как обладает некоторым повреждающим действием на форменные элементы крови и эндотелий сосудов, что проявляется активацией процессов ПОЛ крови и снижением концентрации оксида азота.
7. Предварительное применение внутривенных инфузий 0,04% раствора натрия гипохлоритом способствует нивелированию отрицательных эффектов ВЛОК и получению положительных результатов лечения жёлчного перитонита за счет их действия на различные звенья системы гомеостаза организма.
8. Предлагаемый метод лечения жёлчного перитонита с использованием внутривенных инфузий 0,04% раствора натрия гипохлорита и ВЛОК показал его высокую эффективность, что позволило улучшить клиническую картину в послеоперационном периоде и снизить летальность животных до 13,3% против 26,7% с использованием ВЛОК и 20% с использованием натрия гипохлорита, соответственно.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альперович Б.И. Роль определения молекул средней массы у больных в диагностике и лечении гнойно-воспалительных осложнений после операций на печени и поджелудочной железе // Вестник хирургии. - 1992. -№ 4. -С. 107-110.
2. Амиров Н.Б. К вопросу о влиянии лазерной терапии на показатели микроциркуляции, проницаемости клеточных мембран и микроэлементного гомеостаза при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Лазерная медицина. - 2003. - № 3-4. - С. 10-16.
3. Архипов У.А., Прохорова И.П. Желчный перитонит как осложнение желчнокаменной болезни и выбор хирургического лечения // Вестник хирургии. - 1987. - № 4. - С. 3-5.
4. Афанасьев И.Б. Кислородные радикалы в биологических процессах // Хим. - фарм. журнал. - 1985. - № 1. - С. 11-23.
5. Афендулов С.А., Бегежанов Б.Л. Ошибки и результаты лечения травм печени // Анналы хирургической гепатологии. - 1998. - № 3. - С. 176-

177.

1. Афендулов С.А., Белов Е.Н., Краснолуцкий Н.А. Осложнения лапароскопической холецистэктомии // Анналы хирургической гепатологии. - 1999. - № 4. - С. 206
2. Ашурметов Р.И., Хорошаев В.А Касымов А.Х. Новое в лазерной медицине и хирургии: - М.: Медицина, 1990. - Ч. 2. - С. 20-22.
3. Бабаджанов Б.Р., Хусаинов В.Р., Хаджаев Ш.Н., Эшчанов А.Р. Использование гелий-неонового лазера для лечения гнойных ран // Применение лазеров в хирургии и медицине. - М.: 1989. - - С. 24-126.
4. Багненко С.Ф., Мосягин В.Б., Карпова Е.А. Жёлчный перитонит как осложнение лапароскопической холецистэктомии // Эндоскопическая

хирургия. - 2000. - № 2 - С. 6-7.

1. Бахаев К.А., Гаврилов В.В. Профилактика осложнений лапароскопической холецистэктомии // Тез. докл.4-ой конф. хирургов гепатологов. - Тула. - 1996. - С. 29.