

На правах рукописи

Гараев Марат Раилевич

**Применение озонированного антисептического раствора при
пункционно-дренажном методе лечения больных с абсцессами
печени**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Пантелеев Владимир Сергеевич.**

Официальные оппоненты:

Бондаревский Илья Яковлевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской хирургии;

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры хирургии Института последипломного образования.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://www.bashgmu.ru/science_and_innovation/dissertatsionnyy-sovet/dissertatsii/garaev-marat-railevich/) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Сергей Владимирович Федоров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Разнообразие этиопатогенетических факторов развития абсцессов печени (АП) обуславливает их высокую частоту (0,006-0,025%), а частота гнойно-септических осложнений после оперативных вмешательств на печени достигает 9,5-20% случаев (Пархисенко Ю.А., 2000; Иванов С.А., 2002; Ахаладзе Г.Г., 2014; Alvarez, P., 2001).

При этом нет единого мнения по вопросам диагностики, показаниям и противопоказаниям к оперативному лечению, объему и способу выбора варианта оперативного вмешательства при АП (Нартайлаков М.А., 2007; Гальперин Э.И., 2009; Лиц, С.Н., 2009). Летальность при АП высока и варьирует от 5,6 до 31,5%, а при отдельных формах может достигать 80% (Ахаладзе Г.Г., 2012; Alvarez, P., 2001; Mezhir, Y. 2010).

В последние годы в хирургии печени разрабатываются и внедряются новые малоинвазивные, наукоёмкие технологии с применением медицинских лазеров (Бондаревский И.Я., 2012), современных антисептических препаратов и веществ. В том числе всё большее распространение получает метод озонотерапии (Змыгова А.В., 2003; Ситников В.А., 2009; Бабаев Х., 2011).

Существует множество различных способов антисептической обработки инфицированных полостей и в том числе АП (Малов А.А., 2002; Пантелеев В.С., 2012). Но использование препаратов и физически действующих факторов, обладающих гепатотоксическим эффектом, с антисептической целью для обработки инфицированных полостей печени, на фоне воспаления, ограничивается риском усугубления уже имеющихся дистрофических, метаболических нарушений в паренхиме печени и печеночной недостаточности. В связи с этим остается актуальной дальнейшая оптимизация методов лечения АП и внедрение их в клиническую практику.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных с абсцессами печени путем применения озонированного антисептического раствора при пункционно-дренирующих оперативных вмешательствах.

Задачи исследования:

1. На основании ретроспективного анализа собственного архивного материала изучить причины и частоту развития абсцессов печени.
2. Провести бактериологические исследования микрофлоры содержимого абсцессов печени и изучить её чувствительность к основным антибактериальным препаратам.
3. В эксперименте на животных разработать модель абсцесса печени и на её основе изучить антимикробное действие ряда препаратов, в том числе озонированного антисептического раствора.
4. Разработать и внедрить в клинику способ внутривполостного лечения озонированным раствором при пункционно - дренажном методе у больных с абсцессами печени.
5. Изучить функциональное состояние печени в результате применения озонированного антисептического раствора у больных с абсцессами печени.
6. Дать сравнительную оценку клинической эффективности разработанного способа лечения больных с абсцессами печени.

Научная новизна. Впервые в эксперименте на животных разработана технически простая модель абсцесса печени (патент РФ на изобретение № 2560778 от 17.06.2014).

Впервые на основании проведенного микробиологического исследования установлено, что у больных с АП после пункционно-дренирующих оперативных вмешательств под влиянием озонированного антисептического раствора, происходит ускоренная элиминация микрофлоры, раннее снижение количества микроорганизмов в остаточных гнойных полостях печени.

Впервые проведено рандомизированное слепое исследование в параллельных группах для оценки результатов применения озонированного антисептического раствора при лечении пациентов с АП пункционно-дренажным методом.

Практическая значимость. Антимикробное воздействие антисептического раствора позволяет при пункционно - дренирующем методе лечения эффективно воздействовать на патогенные микроорганизмы, что подтверждается сокращением

сроков нормализации лабораторных показателей и уменьшением количества рецидивов АП.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Диагностика и лечение АП сложны, в связи, с чем требуют дифференцированного подхода и четкого диагностического алгоритма.

2. Экспериментальные исследования на модели АП способствуют выбору оптимальных антибактериальных препаратов для воздействия на возбудителей в гнойном очаге.

3. Малоинвазивная санация АП является эффективным способом лечения и адекватной альтернативой традиционным открытым способам хирургического лечения неосложненных АП.

4. Использование озонированного антисептического раствора позволяет повысить эффективность лечения пациентов с АП.

Внедрение результатов работы в практику. Разработанная методика с антимикробным воздействием озонированного раствора при пункционно-дренирующих операциях внедрена в практику отделений гнойной хирургии, абдоминальной хирургии ГБУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, г. Уфа. Теоретические и практические рекомендации используются в программе обучения студентов, врачей-интернов, ординаторов и аспирантов на кафедре общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, г. Уфа.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы на заседании Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа, 2011); на XXI международном Конгрессе ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные вопросы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Пермь, 2014). В завершенном виде диссертация доложена и обсуждена на совместном заседании кафедр хирургического профиля ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ 26 августа 2016 года.

Публикации по материалам диссертации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 публикации в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, получен 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах

машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, характеризующей материалы и методы исследования, 2-х глав с описанием собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками. Библиографический указатель содержит 215 источников, из них 136 отечественных и 79 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа носит экспериментально-клинический характер. На основании анализа архивного материала выявлено следующее. Возраст пациентов с АП составил от 16 до 78 лет ($52,0 \pm 14,1$). Среди пациентов было 48 (35,3%) женщин, 88 (64,7%) мужчин. В основном АП развивались у лиц трудоспособного возраста (от 21 до 60 лет – 98 пациентов, или 72%) с пиком заболеваемости в интервале от 40 до 60 лет. Большинство (89,7%) пациентов - 122 человек, имели одиночные АП, мультифокальное поражение было диагностировано у 14 (10,3%) больных. Чаще гнойный очаг располагался в правой доле печени (114 человек – 83,8%), локализация в левой доле наблюдалась у 19 (14%) пациентов, поражение обеих долей выявлено у 3 (2,2%) больных.

Размеры абсцессов варьировали от 15 мм до 190 мм в диаметре. Объем АП колебался от 3 до 500 ($174,32 \pm 126,88$) и более см³ с содержанием от нескольких миллилитров до полулитра гноя и более. Большинство пациентов (104 человек - 83,8%), имели абсцессы объемом от 16 до 100 см³ и от 101 до 500 см³, представленные практически в равных долях.

В структуре причин и развития по нашим данным преобладают гематогенные (82 случаев - 60,3%) и холангиогенные (33 случая – 25%) АП. При этом для мужского пола характернее гематогенный занос инфекции, а для женского - холангиогенный. В 12 (8,8%) случаях АП являлись рецидивными: в 9 случаев рецидивировали холангиогенные АП, в 2 случаях возник рецидив гематогенного АП, в 1 случае причина рецидива не выявлена.

Осложнения наблюдались у 31 (22,8%) пациента. Чаще всего возникали печеночная недостаточность и желтуха (11 случаев - 8%), реже развивались

пневмония (9 случаев - 6,6%), сепсис (6 случаев - 4,4%) и такие осложнения, как прорыв АП в свободную брюшную полость (2 случая – 1,5%), в поддиафрагмальное пространство (1 случай - 0,7%) или в желчевыводящие протоки (1 случай - 0,7%), аррозивное кровотечение (1 случай - 0,8%).

Микробиологическое исследование содержимого АП выявило преобладание грамотрицательной флоры (52 случая, 39,4%): *Klebsiella pneumoniae* – в 19,8% (26 случаев), *Escherichia coli* – в 11,4% (15 случаев), *Pseudomonas aeruginosa* - в 5,3% (7 случаев). Грамположительная флора обнаружена в 30,3% (40 случаев): *Enterococcus faecalis* - в 11,4% (15 случаев), *Staphylococcus spp.* - в 6,1% (8 случаев), *Streptococcus spp.* - в 5,3% (7 случаев). Анаэробные микроорганизмы выявлены в 3% (4 случая). В 3% (4 случая) полимикробное поражение. В 1,5% (2 случая) выявлены амебы, в одном случае (0,8%) грибы рода *Candida*. В 25,8% (34 случая) посевы содержимого АП роста микрофлоры не дали.

При оценке чувствительности выявленных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, обнаружена высокая частота полиантибиотикорезистентности: среди энтерококков (в 70%), энтеробактерий (в 36,5%), синегнойной палочки (в 71%).

Экспериментальная часть работы заключалась в разработке модели АП и последующих испытаниях на данной модели действия ряда антисептических веществ на различные микроорганизмы – самые частые возбудители АП по нашим данным.

Нами разработан новый метод моделирования АП, технически менее сложный, чем известные ранее способы. Объектом для моделирования явились мужские особи лабораторной крысы с массой тела 280-300 грамм. На брюшке животного проводилась разметка и выбиралась точка, соответствующая проекции центральной части левой доли печени животного (рис. 1).

В определенной таким образом точке, под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), проводилась пункция с последующей установкой катетера в толще левой доли печени животного. Через канал катетера вводится 0,3 мл водного раствора трипсина с концентрацией действующего вещества 1мг/мл,

приводящий к отграниченному асептическому лизису ткани печени в зоне введения препарата без значимого системного эффекта на организм животного. Спустя двое суток через канал катетера в зону лизиса вводится 1 млн. единиц микроорганизмов, а просвет катетера перекрывается на 5 суток. На 3-и и 5-е сутки осуществляется УЗ контроль состояния печени и создаваемой в ней инфицированной полости. Разработанный способ позволяет воспроизвести модель АП при несложном техническом исполнении, не требующем лапаротомии и длительного наркоза с сохранением короткого срока формирования абсцесса.

Для оценки эффективности предлагаемого способа, на разных сроках проведения опыта, проводилось УЗИ печени, а уже после эвтаназии макроскопическая и гистологическая её оценка. Фрагменты печени фиксировали в 10% формалине, затем обезвоживали и заливали парафином. Для приготовления срезов применялся микротом «LEICA RM 2145» (Германия). Препараты печени окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали с помощью микроскопов «МИКМЕД-6» (Россия). Фотографирование препаратов проводили аппаратом «EXCCD01400KPA» (Германия).

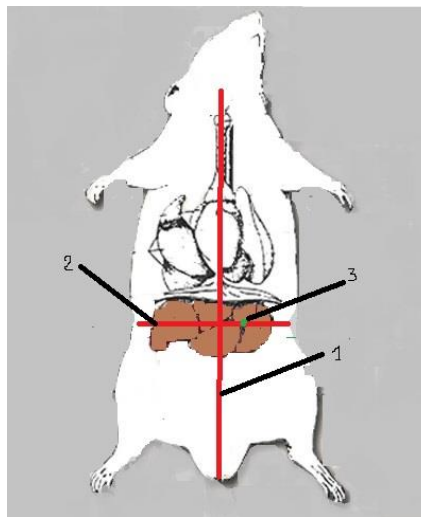


Рисунок 1 - Выбор места пункции у лабораторного животного при моделировании АП
Условные обозначения: 1 - линия № 1; 2 – линия № 2; 3 – точка для пункции.

На рисунке 2 проиллюстрировано, что в зоне введения трипсина через 48 часов отмечается некроз гепатоцитов и межклеточных стромальных элементов. Начинает формироваться демаркационный вал. За «ободком» лейкоцитарной

инфильтрации располагается зона с полнокровием, отеком, дегенеративными изменениями в печеночных клетках.

На 5-е сутки вокруг образовавшейся полости формируется демаркационный вал, имеются признаки усиления роста соединительнотканых элементов. В тканях за зоной демаркации сохраняется отек стромы, дистрофия гепатоцитов. На 10-е сутки наблюдается регресс воспалительных изменений за пределами формирующейся капсулы вокруг полости, и таким образом в печени формируется абсцесс (рис. 3).

Метод позволяет, с учетом срока, моделировать вмешательства на различных стадиях развития АП. Преимущества метода: техническая несложность выполнения, использование доступного медицинского оборудования и расходных материалов. На наш метод моделирования АП в эксперименте был получен патент РФ на изобретение (№ 2560778 от 17.06.2014 г.).

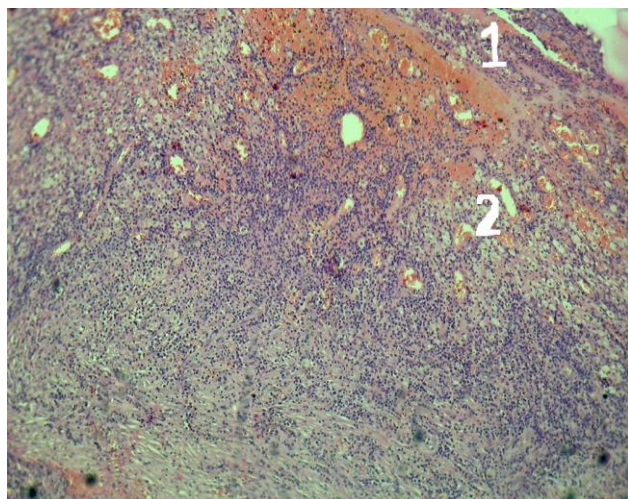


Рисунок 2 - Некротический детрит с лейкоцитарной инфильтрацией (1), зона инфильтрации и сохранившаяся ткань печени (2). Микрофото. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 136

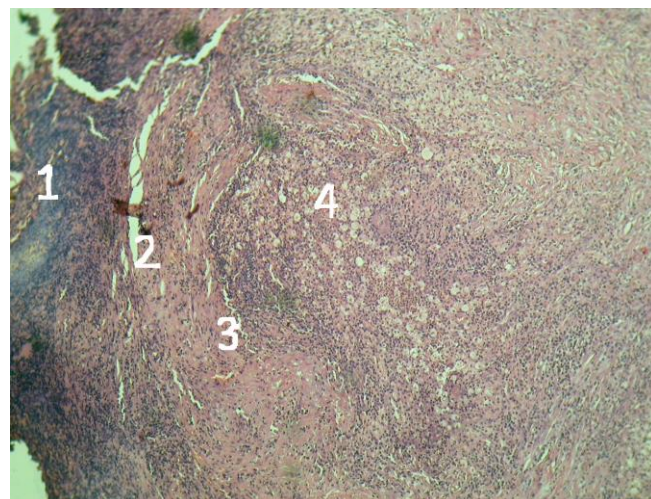


Рисунок 3 - Полость абсцесса (1), стенка абсцесса из грануляционной ткани (2), фиброзная капсула (3), сохранившаяся печеночная ткань (4). Микрофото. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 136

Результаты экспериментальных исследований.

После разработки модели АП было проведено исследование действия нескольких видов антисептических растворов на наиболее частых возбудителей АП (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Было проведено 3 серии опытов, в каждой серии животные делились на 3 группы. В первой серии экспериментальным животным через 2 суток после создания зоны лизиса неё вводилась взвесь микроорганизмов вида *Klebsiella pneumoniae*. В первой группе на микроорганизмы воздействовали озонированным раствором антисептического препарата полигексанид $((C_8H_{17}N_5)_n)$, во второй группе - неозонированным раствором препарата полигексанид, в третьей группе - озонированным физиологическим раствором. Антисептический препарат полигексанид был выбран с учетом его широкого спектра действия и сохранением стабильности химической формулы при озонировании.

Во второй и третьей сериях вводилась взвесь микроорганизмов вида *Escherichia coli* (2-я серия) или *Pseudomonas aeruginosa* (3-я серия). Затем животные делились на аналогичные 3 группы в зависимости от вводимого антисептического препарата.

После этого через каждые 24 часа в течение 7 суток проводилось микробиологическое исследование содержимого модели АП с последующей обработкой соответствующим антисептиком. Достоверность разницы полученных в сравниваемых группах результатов определялась проведением Т-теста для независимых выборок и вычислением медианы показателей.

В первой серии исследований (при инфицировании *Klebsiella pneumoniae*) лучшая динамика снижения количества колониеобразующих единиц (КОЕ) - с $4,24 \cdot 10^8$ (Ме Q_{25} - Q_{75} 3,90-4,53) до $0,34 \cdot 10^8$ (Ме Q_{25} - Q_{75} 0,12-0,61) была отмечена в группе, где проводилось промывание полости АП раствором озонированного полигексанида. Меньшая динамика снижения КОЕ - с $4,41 \cdot 10^8$ (Ме Q_{25} - Q_{75} 4,10-4,66) до $1,25 \cdot 10^8$ (Ме Q_{25} - Q_{75} 1,06-1,44) отмечалась при обработке полости АП раствором необработанного полигексанида. Худшая динамика снижения КОЕ - с $4,39 \cdot 10^8$ (Ме Q_{25} - Q_{75} 4,08-4,69) до $2,2 \cdot 10^8$ (Ме Q_{25} - Q_{75} 1,74-2,86) была получена

при обработке полости АП озонированным физиологическим раствором. Статистически достоверной разницы между показателями в первой и второй группах и между показателями в первой и третьей группах была с 3-х суток эксперимента ($p=0,002187$ и $p=0,00001565$ соответственно).

Во второй серии опытов (при инфицировании *Escherichia coli*), снижение количества КОЕ в различных группах, отличных по составу вводимого антисептика, происходило также неравномерно (рис. 4). Быстрее всего снижение количества КОЕ - с $4,91 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 4,60-5,22) до $0,19 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 0,11-0,29) отмечено в группе с промыванием полости АП раствором озонированного полигексанида. При промывании полости АП раствором необработанного полигексанида скорость снижения количества КОЕ была менее выражена - с $4,86 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 4,50-5,68) до $0,43 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 0,19-0,59). Самое медленное снижение количества КОЕ - с $4,88 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 4,62-5,24) до $1,15 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 0,85-1,45) отмечалось при промывании полости АП озонированным физиологическим раствором. Статистически достоверная разница между показателями в первой и второй группах имеется на 7-е сутки ($p=0,000521$), разница показателей в первой и третьей группах становилась достоверной с 3 суток наблюдений ($p=0,006173$).

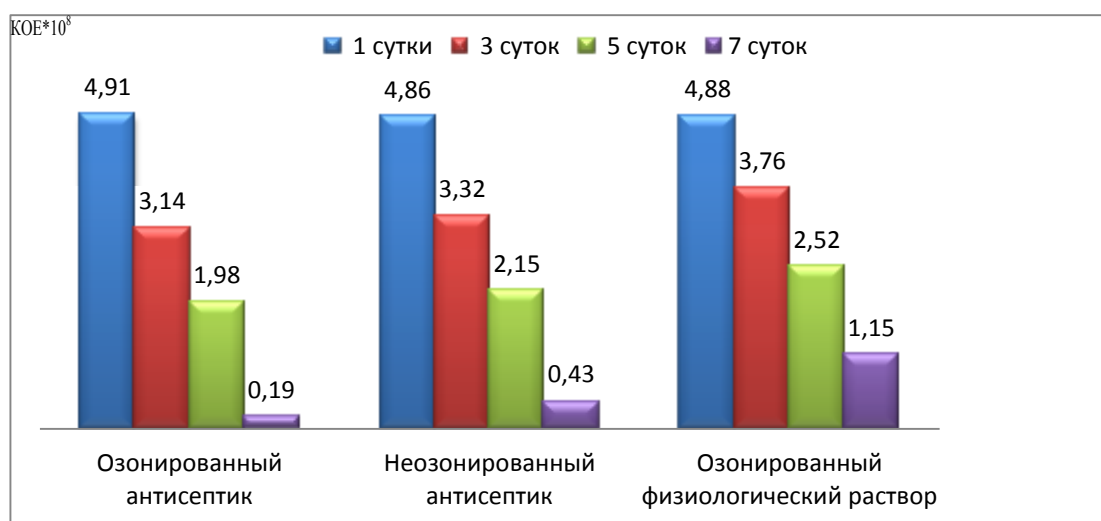


Рисунок 4 - Результаты посевов ($\text{КОЕ} \cdot 10^8$) из полости АП инфицированной *Escherichia coli*, Ме ($Q_{25}-Q_{75}$)

В третьей серии экспериментов (при инфицировании *Pseudomonas aeruginosa*), как и в первых двух сериях опытов, снижение количества КОЕ в различных группах, отличных по составу вводимого антисептика, происходило неравномерно. При промывании АП раствором озонированного полигексанида, по результатам посевов, отмечена наилучшая динамика снижения количества КОЕ - с $3,14 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 2,68-3,61) до $0,18 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 0,09-0,30). Менее выраженная динамика - с $3,25 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 2,75-3,63) до $0,54 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 0,40-0,68) отмечена при промывании модели АП раствором необработанного полигексанида. Менее всего выражена динамика снижения количества КОЕ - с $3,16 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 2,72-3,60) до $1,53 \cdot 10^8$ (Ме $Q_{25}-Q_{75}$ 1,21-1,68) при промывании АП озонированным физиологическим раствором. В третьей серии опытов разница аналогичных показателей сравниваемых групп была достоверно значимой: как при сравнении первой и второй групп, так и при сравнении первой и третьей групп с 3-х суток наблюдений ($p=0,006597$ и $0,0000163$ соответственно).

Таким образом, результаты проведенных экспериментов показали, что наилучший эффект в виде быстрого снижения количества микробных тел в содержимом модели АП был получен при применении озонированного раствора антисептика полигексанид. Это позволило нам обосновать внедрение методики обработки дренированной полости АП озонированным полигексанидом в клиническую практику.

Клиническая часть работы носила характер ретропроспективного рандомизированного простого слепого исследования

За период с 2006 по 2015 годы в хирургических отделениях РКБ им. Г.Г. Куватова проведено лечение 136 пациентам с диагнозом АП. Все пациенты были госпитализированы в экстренном порядке, при этом у части из них (34,6%) предшествовал курс лечения в других медицинских учреждениях.

Для диагностики, в том числе дифференциальной, использовались клинико-инструментальные методы исследования, включающие в себя: клинический метод; ОАК; ОАМ; биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, ЛДГ, фракций билирубина и белка; коагулограмма; определение уровня антител к эхинококку методом

иммуноферментного анализа; УЗИ органов брюшной полости на аппаратах «Aloka ProSound F37» и «Hitachi Hi Vision Preirus» (Япония); КТ брюшной полости (в 61% наблюдений) на 32-срезовом компьютерном томографе «Siemens Somatom Sensation 4sl»; МРТ брюшной полости (в 2,9% случаев) на магнитно-резонансном томографе «Siemens Magnetom Concerto 0.2T»; рентгенография органов брюшной полости и грудной клетки на аппарате КРД-«Око» (Россия); микробиологическое исследование материала, полученного при пункции путем посева на твердые питательные среды.

Критериями включения в клиническую часть исследования являлись: наличие одного или множественных АП с возможностью пункционного доступа к ним по данным УЗИ и/или КТ органов брюшной полости; наличие расходных материалов для проведения пункционно-дренажного лечения; письменное информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании; возраст старше 16 лет.

Критериями невключения в клиническую часть исследования являлись:

отказ больного от включения в исследование; аллергические реакции на антимикробные препараты; поливалентная аллергия; наличие в настоящее время или в анамнезе лейкоза, онкологических заболеваний 3-4 стадии; ВИЧ-инфекция; острые заболевания, угрожающие жизни пациента в настоящее время; изначальная невозможность или нецелесообразность проведения пункционно-дренирующей операции и показания к лапаротомному доступу.

С учетом этих критериев в клиническую часть исследования были включены 93 человека с диагнозом АП, которым на первом этапе оперативного лечения было проведено малоинвазивное хирургическое вмешательство – пункция абсцесса, завершившееся дренированием инфицированной полости печени.

Целью исследования являлось сравнение результатов лечения группы пациентов, у которых для обработки дренированного АП применялся озонированный полигексанид (основная группа), с результатами лечения группы пациентов, для обработки полости у которых применялись водные растворы антисептиков (группа сравнения).

Проводилась стратифицированная рандомизация с использованием пронумерованных непрозрачных запечатанных конвертов. Конверты вскрывались после

получения согласия на исследование у пациента лечащим врачом. В конверте содержалась информация, каким из способов проводить обработку дренированной полости АП: при помощи разработанного способа (основная группа) или стандартным способом (группа сравнения). Информация о принадлежности пациента к той или иной группе не раскрывалась пациенту до окончания всего исследования.

В основную группу вошли 35 пациентов, в группу сравнения – 58. Статистический анализ полученного клинического материала показал его однородность (нет статистической разницы) по основным параметрам - возраст, пол, размеры, объем и локализация АП, что делает данное исследование репрезентативным. Группы различались только по способу антисептической обработки дренированной полости.

Местное лечение в основной группе пациентов проводилось следующим образом: через дренажную трубку производилась механическая очистка дренированной полости 0.9% раствором натрия хлорида. Непосредственно перед промыванием дренированного АП, на аппарате «Медозонс БМ», проводилось озонирование 0.1% раствора антисептика полигексанид в течение 20 минут озонкислородной смесью в концентрации 5000 мкг/л. Концентрация озона в рабочем растворе составляла 5 мг/л и измерялась сразу же после барботирования на измерителе концентрации озона «Неселективный фотометр НФ-254/1». Озонированный полигексанид вводился через дренажную трубку в АП в объеме, составляющим 1/5 от начального объема АП по данным УЗ-исследования. После введения препарата производилось перекрытие дренажной трубки сроком на 1 час. Всем пациентам в обеих группах была продолжена системная антимикробная терапия с коррекцией назначений по результатам микробиологического исследования.

Статистическая обработка материала.

Информация о включенных в исследование пациентах, была обезличена и переведена в электронную форму с созданием базы данных в Microsoft Excel. Обработка первичных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel XP и программы StatisticaStatSoft v 6.0.

Для определения отсутствия статистически значимых исходных параметрических

показателей (возраст, размеры, объемы АП) между выделенными группами вычислялись средняя арифметическая взвешенная, стандартное отклонение, средняя ошибка средней арифметической и проводился Т-тест.

Эффективность разработанной нами методики лечения оценивали в сравнении с эффективностью традиционной терапии по скорости изменения биохимических показателей крови, результатам бактериологического исследования отделяемого из полости абсцесса, скорости сокращения размеров полости абсцесса по данным УЗ обследования в динамике, частоте рецидивов заболевания в отдаленные сроки после проведенного лечения. Сравнение количественных показателей результатов лабораторных и инструментальных исследований осуществлялось путем проведения Т-теста для независимых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для подтверждения достоверности различий между отдаленными результатами лечения вычислялся критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса или индекс Фишера (ϕ).

Результаты клинических исследований.

Срок системной антибактериальной терапии определялся скоростью санации дренированной полости печени по данным бактериологического исследования, клинической картиной и составил от 10 до 15 суток ($12,4 \pm 1,2$) в основной группе и от 10 до 21 суток ($15,2 \pm 1,3$) в группе сравнения ($p = 0,0000235$). Критериями для прекращения медикаментозного лечения являлись быстрое уменьшение или прекращение выделения содержимого АП по дренажу и спадение остаточной полости. В случаях, когда явления острого воспаления купировались, но остаточная полость не спадалась и/или образовывался стойкий наружный свищ, пациент с дренажем выписывался на амбулаторное наблюдение с последующей явкой на контрольный осмотр 1 раз в месяц.

До начала лечения, на 3, 7, 10-е сутки от начала и по окончании курса терапии производилось: микробиологическое исследование содержимого дренированной полости печени; измерение её показателей цитолиза, холестаза, синтетической функции путем биохимического исследования венозной крови; замер остаточной полости при помощи УЗ исследования.

Уровень АЛТ снижался на 7-е сутки после оперативного лечения в основной группе с $117,42 \pm 21,32$ до $96,92 \pm 17,23$ ед., что достоверно ($p=0,000364$) быстрее, чем в группе сравнения, где показатели составили $123,98 \pm 24,1$ и $111,96 \pm 19,75$ ед. (рис. 5). Скорость снижения уровня АСТ в основной группе была выше на 14-е сутки от начала лечения ($p=0,00149$): в основной группе снижение с $94,19 \pm 17,28$ до $45,71 \pm 8,24$, в группе сравнения - с $96,12 \pm 19,77$ до $55,91 \pm 12,45$. Снижение уровня ЛДГ на 10 сутки в основной группе (с $869,64 \pm 114,67$ ед. до $655,3 \pm 118,24$ ед.) по сравнению с показателями группы сравнения: с $894,19 \pm 99,54$ ед. до $727,15 \pm 104,75$ ед. ($p=0,00562$). У пациентов с холангиогенными АП общий билирубин к 14 суткам в основной группе снижался с $74,05 \pm 16,19$ до $28,37 \pm 7,1$ ммоль/л, по отношению к группе сравнения, где динамика снижения была значительно медленнее ($p=0,0430$): с $68,8 \pm 20,3$ до $37,89 \pm 13,95$ ммоль/л (табл. 1). Отмечался достоверный ($p=0,0305$) рост показателей общего белка на 10-е сутки послеоперационного периода в основной группе (с $49,68 \pm 7,36$ до $57,24 \pm 2,46$ г/л) по отношению к группе сравнения, где показатели составили $49,17 \pm 6,84$ и $53,46 \pm 2,27$ г/л соответственно. Рост уровня альбумина в основной группе (с $30,17 \pm 2,9$ до $36,67 \pm 2,39$ г/л) был выше по сравнению с показателями группы сравнения (с $30,98 \pm 3,35$ до $35,16 \pm 1,47$ г/л) на 14-е сутки лечения ($p=0,00085$).

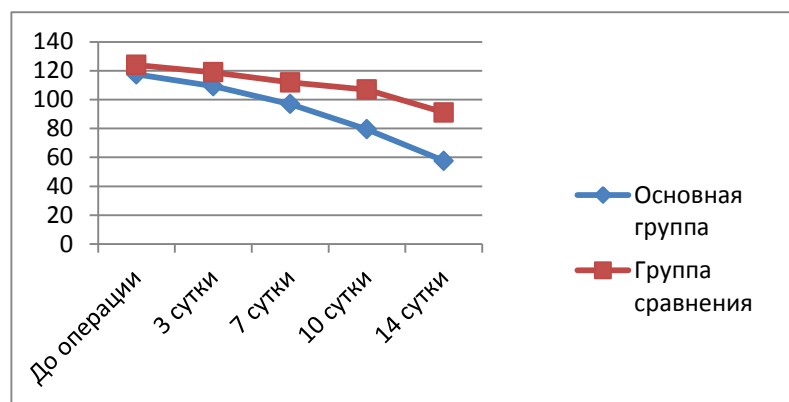


Рисунок 5 - Изменение уровня АЛТ в сравниваемых группах (ед./л)

Динамика изменения размеров остаточной полости печени в основной группе (с $6,86 \pm 3,04$ до $2,32 \pm 0,73$ см) по сравнению с показателями группы сравнения (с $6,96 \pm 3,10$ до $5,07 \pm 1,03$ см) отчетливо выражалась на 15-е сутки после

пункционного дренирования ($p=0,000208$).

При анализе результатов бактериологического исследования выявлено, что скорость санации гнойного очага в печени у пациентов основной группы значительно выраженнее (снижение с 82,9 до 11,4%) по сравнению с показателями в группе сравнения (снижение с 75,9 до 29,3%) на 10-е сутки наблюдения ($X^2=4,18$, $p<0,01$) (табл.2).

Таблица 1- Динамика общего билирубина у больных с холангиогенными АП (мкмоль/л)

Период	Основная группа (n=9)	Группа сравнения (n=14)	p
До операции	74,05±16,19	68,8±20,3	0,5024
3 сутки	66,52±15,2	65,15±21,46	0,8596
7 сутки	57,56±13,28	60,25±21,34	0,7131
10 сутки	42,48±11,64	49,35±17,1	0,2644
14 сутки	28,37±7,1*	37,89±13,95*	0,0430

Примечание: * Разница сравниваемых показателей достоверна ($p<0,05$).

Таблица 2 — Частота положительного бактериологического посева из полости АП, %

Период	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=58)	X^2
При операции	82,9 (29)	75,9 (44)	0,98
10 сутки	11,4 (4)*	29,3 (17)*	4,18
15 сутки	2,9 (1)	10,3 (6)	-

Примечание: * Разница сравниваемых показателей достоверна ($p<0,05$).

Длительность системной антибактериальной терапии в основной группе составила от 10 до 15 суток ($12,4\pm1,2$) и была достоверно ($p=0,0000235$) меньше при сравнении с группой сравнения, где она проводилась от 10 до 21 ($15,2\pm1,3$) суток. Продолжительность стационарного лечения пациентов была достоверно меньше ($p=0,00007746$) в основной группе ($19,0\pm0,7$ дней) по сравнению с группой сравнения ($22,3\pm1,7$ дней).

Анализируя непосредственные результаты лабораторных исследований и прямые клинические эффекты, можно говорить о том, что применение озонированного раствора полигексанида при пункционно-дренажном методе лечения больных с АП достоверно: ускоряет санацию инфекционного очага в

печени; снижает показатели цитолиза и холестаза; ускоряет восстановление уровня альбумина и общего белка и уменьшение размеров остаточной полости. Все это позволяет уменьшить длительность системной антибактериальной терапии и сократить продолжительность лечения.

В течение раннего послеоперационного периода (до 7 суток) необходимость в повторной операции возникла у 3 (8,5%) пациентов основной группы и 9 (15,5%) пациентов группы сравнения. У 2 (5,7%) пациентов основной и 5 (8,6%) пациентов группы сравнения проводились повторные пункционно-дренирующие операции. У 1 (2,8%) пациента основной и 4 (6,9%) пациентов группы сравнения выполнены лапаротомные оперативные вмешательства. Статистическая обработка не выявила достоверной разницы в показателях групп ($\phi=1$, $p>0,05$).

При анализе всех случаев с АП (136 человек), пролеченных за исследуемый период, в том числе изначально оперированных лапаротомным доступом, летальный исход наблюдался в 5 (3,7%) случаях: 2 умерших были пациенты мужского пола, 3 – женского; возраст умерших составил от 33 до 72 ($54,4 \pm 14,9$) лет. Четверо умерших имели множественные АП, один пациент – одиночный АП. По этиологии: 3 абсцесса имели холангиогенную природу, 2 – гематогенную. 4 пациента сразу же были оперированы открытым способом, при этом одному перед лапаротомией была проведена диагностическая лапароскопия, 1 пациенту сначала была проведена пункция и дренирование АП под УЗ-контролем, затем лапаротомия. Летальный исход всегда наступал или на фоне длительного скрытого течения заболевания и запоздалой постановки диагноза уже после развития таких осложнений, как прорыв АП в брюшную полость с развитием перитонита и инфекционно-токсического шока с сепсисом (3 случая – 2,2%), или у пациентов ослабленных длительным тяжелым фоновым заболеванием со стертой клинической картиной гнойного заболевания печени и развитием выраженной печеночной недостаточности, желтухи и шока на фоне множественных холангитических АП (2 случая – 1,5%).

Среди пациентов, включенных в клинические группы, смерть наступила у 1 пациента (1,1%) в группе сравнения на фоне развития перитонита.

В сроках от 6 до 12 месяцев, из 93 больных оперированных малоинвазивным доступом с АП повторно оперированы по поводу рецидива заболевания 6 пациентов из группы сравнения (12,1%) и 1 пациент из основной группы (2,9%), при статистическом анализе разница показателей достоверна ($\phi = 1,724$, $p < 0,05$). Причиной рецидива в 3 случаях явились некупированные хронические заболевания желчевыводящих путей, в 1 – гематогенная диссеминация микробного возбудителя, в 3 случаях причина достоверно не установлена. Эти данные были интерпретированы как улучшение результатов лечения больных с АП в отдаленные сроки при применении озонированного раствора полигексанид.

Резюмируя опыт использования озонированного раствора антисептика полигексанид в лечении АП с применением малоинвазивного доступа, мы считаем, что применение данного метода лечения позволяет: ускорить эффективную элиминацию микроорганизмов из гнойных полостей печени; сократить продолжительность системной антибактериальной терапии и сроки ликвидации остаточной полости печени; снизить частоту рецидивов заболевания в отдаленном послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми причинами развития АП являются гематогенный занос инфекции (60,3%), а также острая и хроническая инфекция желчевыводящих протоков (холангит – 25%) у пациентов преимущественно трудоспособного возраста (72,8% от всех случаев).
2. Бактериологический анализ эвакуированного при хирургическом вмешательстве содержимого АП показал, что среди выявленных возбудителей преобладают грамотрицательная (39,4%) и грамположительная (30,3%) флора, характеризующаяся полиантибиотикорезистентностью от 36,5% (энтеробактерии), до 70% (энтерококки) и 71% (синегнойная палочка).
3. Разработанная нами для отработки методов местного воздействия на инфицированную полость в печени экспериментальная модель АП (патент РФ на изобретение № 2560778) заселялась микроорганизмами *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, а затем подвергалась обработке

неозонированным и озонированным растворами полигексанида и озонированным физиологическим раствором, при этом отмечена высокая эффективность применения озонированного раствора полигексанида в виде достоверного снижения КОЕ уже с 3-х суток.

4. Из 136 больных с АП у 93 (68,4%) пациентов проведено малоинвазивное хирургическое лечение (чрескожное пункционное дренирование) инфицированных полостей, с их последующей обработкой по предложенной нами методике озонированным раствором полигексанида (37,6% пациентов, основная группа) и неозонированным водным раствором хлоргексидина (62,4%, группа сравнения).

5. Результатом обработки, озонированным полигексанидом дренированного АП стало достоверное: ускорение снижения цитолитических ферментов (АЛТ на 7-е сутки ($p=0,000364$), АСТ на 14-е сутки ($p=0,00149$), ЛДГ на 10-е сутки ($p=0,00562$) от начала лечения; ускорение снижения общего билирубина на 14 сутки ($p=0,0430$) от начала лечения; увеличение показателей общего белка на 10 сутки ($p=0,0305$), а альбумина на 14 сутки лечения ($p=0,00085$) при сравнении с показателями группы сравнения.

6. Оценка результатов лечения пациентов с АП в основной и сравниваемой группах выявила достоверное: ($X^2=4,18$, $p<0,01$) уменьшение на 10-е сутки частоты положительного бактериологического посева в основной группе (с 82,9 до 11,4%) при сравнении с группой сравнения (с 75,9% до 29,3%); снижение длительности антибактериальной терапии ($p=0,0000235$) в основной группе ($12,4\pm 1,2$ дней) при сравнении с группой сравнения ($15,2\pm 1,3$) дней; уменьшение частоты рецидивов АП ($\phi = 1,724$, $p<0,05$) в отдаленные сроки почти в 4 раза (с 12,1% в группе сравнения до 2,9% - в основной группе).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплекс диагностических мероприятий при подозрении на АП должен включать в себя обязательное УЗ обследование органов брюшной полости, общеклинические анализы и рентгенографию органов грудной клетки. При сомнениях в правильности диагноза исследование должно быть дополнено КТ с контрастированием или МРТ

органов брюшной полости.

2. Микробиологическое исследование содержимого АП с определением антибиотикочувствительности обязательно для проведения адекватной медикаментозной терапии. Для своевременной коррекции противомикробной терапии необходим мониторинг флоры и содержимого АП в течение проводимого лечения.

3. В связи со сложностью вопросов диагностики, решения вопроса способа и объема оперативного пособия и необходимостью индивидуального подхода к терапии в послеоперационном периоде, необходимостью наличия высокотехнологичного оборудования и квалифицированного персонала, лечение пациентов с АП желательно осуществлять в крупных хирургических стационарах, имеющих в составе специализированное отделение гнойной хирургии и соответствующие вспомогательные службы.

4. При хирургическом лечении АП, при отсутствии абсолютных показаний к лапаротомному доступу, оптимальным является метод пункции и дренирования под УЗ - или КТ - наведением с последующим сочетанием системной антибактериальной терапии и промывания дренированной полости озонированным 0.1% раствором полигексанида с концентрацией озона 5 мг/л в количестве 1/5 от первоначального объема, дренированного АП в течение 10-14 суток.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гараев, М.Р. Внутриполостная терапия озонированным антисептическим раствором в комплексном лечении пациентов с инфицированными полостными образованиями печени / М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, В.Д. Дорофеев // Креативная хирургия и онкология. - 2012. - № 4. - С. 19-23.

2. Гараев, М.Р. Внутриполостное применение озонированного антисептического раствора при лечении пациентов с инфицированными полостными образованиями печени / М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, В.Д. Дорофеев // Клиническая и экспериментальная хирургия. - 2013. - № 2 (8). - С. 24-29.

3. Улучшение результатов лечения пациентов с инфицированными полостными образованиями печени путем комбинации малоинвазивного оперативного

вмешательства и местного применения озонированного антисептического раствора / М.А. Нартайлаков, М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, В.Д. Дорофеев // Актуальные вопросы гепатопанкреатобилиарной хирургии: тезисы докладов 21-го международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - Пермь, 2014. – С. 99-100.

4. Современный взгляд на возбудителей инфицированных полостных образований печени / М.А. Нартайлаков, М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, В.Д. Дорофеев // Актуальные вопросы гепатопанкреатобилиарной хирургии: тезисы докладов 21-го международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - Пермь, 2014. – С. 87-88.

5. Обследование и лечение пациентов с инфицированными полостными образованиями печени / М.А. Нартайлаков, М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, В.Д. Дорофеев // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - № 6. - С. 96-101.

6. Этиологические факторы развития абсцессов печени / М.А. Нартайлаков, М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, В.Д. Дорофеев // Креативная хирургия и онкология. - 2014. - № 4. - С. 28-31.

7. Гараев, М.Р. Моделирование абсцесса печени с трипсином в эксперименте / М.Р. Гараев, В.С. Пантелеев, М.А. Нартайлаков // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2016. - № 5. - С. 38-41.

8. Пантелеев, В.С. Применение озонированного антисептического раствора полигексанид при пункционно-дренирующих операциях у больных с абсцессами печени / В.С. Пантелеев, М.Р. Гараев, М.А. Нартайлаков // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2016. - № 5. - С. 80-87.

ИЗОБРЕТЕНИЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Способ моделирования абсцесса печени: пат. 2560778 Рос. Федерация: МПК G09B 23/28 / Гараев М.Р., Грицаенко А.И., Нартайлаков М.А., Гизатуллин Т.Р.; заявитель и правообладатель ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ. - № 2014124764/14, заявл.17.06.2014; опубл. 20.08.2015, Бюл. № 23. – 7 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ТЕКСТЕ

АП - Абсцесс печени

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспаратаминотрансфераза

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ИДПО - Институт дополнительного последиplomного образования

КТ - Компьютерная томография

КОЕ – колониеобразующая единица

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ - Магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

РКБ – Республиканская клиническая больница

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБОУ ВО БГМУ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»

ГАРАЕВ Марат Раилевич

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНИРОВАННОГО АНТИСЕПТИЧЕСКОГО РАСТВОРА ПРИ ПУНКЦИОННО-ДРЕНАЖНОМ МЕТОДЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АБСЦЕССАМИ ПЕЧЕНИ

14.01.17 – хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 21.02.17 г. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз. Заказ 038.
Гарнитура «TimesNewRoman». Отпечатано в типографии
«ПЕЧАТНЫЙ ДОМЪ» ИП ВЕРКО.
Объем 1,5 п.л. Уфа, Карла Маркса, 12, корп. 5.