

## **Противовоспалительная и антиспаечная активность иммобилизированных форм гипохлорита натрия при лечении экспериментального перитонита**

Б.С.СУКОВАТЫХ, Ю.Ю.БЛИНКОВ, С.А.ЕШТОКИН, О.Г.ФРОЛОВА

### **Antiinflammatory and anticommissure activity of immobilized forms of sodium hypochlorite in treatment of experimental peritonitis**

B.S.SUKOVATIH, YU.YU.BLINKOV, S.A.ESHTOKIN, O.G.FROLOVA

Курский государственный медицинский университет

Произведены экспериментальные исследования на 343 крысах самцах линии Вистар. В первом блоке изучена эффективность применения различных веществ для санации брюшной полости при экспериментальном перитоните. Установлено, что иммобилизированные формы гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы в условиях экспериментального перитонита снижают уровень эндотоксикоза в 1,6 раза, выраженность спаечного процесса в 2,4 раза. Во втором блоке изучена динамика выведения гипохлорита натрия из брюшной полости экспериментальных животных. Установлено, что при использовании иммобилизированных форм гипохлорита натрия оптимальная концентрация антисептика сохраняется в течение 3-х часов, а следы гипохлорита натрия выявляются в течение суток.

*Ключевые слова: экспериментальный перитонит, противовоспалительная и антиспаечная активность*

The experimental research was conducted on 343 male rats Vistar. In the first stage there was investigated the efficacy of different substances for debridement of abdominal cavity in experimental peritonitis. We found that immobilized forms of sodium hypochlorite (NaClO) in gel of carboxymethylcellulose in conditions of experimental peritonitis reduce the level of endogenic toxicosis in 1,6 times and severity of commissure process – in 2,4 times. In the second stage there was investigated the dynamics of disintegration of sodium hypochlorite in abdominal cavity in experimental animals. We proved that the optimum concentration of antiseptic using immobilized forms of NaClO is preserved during 3 hours, and the sodium hypochlorite markings are detected during 24 hours.

*Key words: an experimental peritonitis, antiinflammatory and antiadherent activity*

В настоящее время распространенный гнойный перитонит остается одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии. Летальность при перитоните, по данным ведущих отечественных клиник, составляет от 6,2% до 42,2% [2], а при послеоперационном перитоните достигает 90-100%. Цифры летальности не имеют тенденции к снижению, несмотря на современные достижения. Так же значительным остается количество послеоперационных осложнений, включая такие, как послеоперационные вентральные грыжи, спаечная болезнь. Проблема перитонита усугубляется неуклонным ростом антибиотикорезистентности возбудителей [8].

Разработку новых технологий лечения перитонита необходимо проводить в условиях эксперимента [1]. Однако существующие на сегодняшний день экспериментальные модели распространенного гнойного перитонита (РГП) в основном применяются на крупных животных и мало пригодны для мелких животных, операции

на которых с экономической точки зрения более целесообразны.

Основным звеном в патогенезе перитонита является бурное всасывание экзо- и эндотоксинов из брюшной полости. В связи с этим, одним из важных этапов в лечении перитонита является местное применение антисептиков в брюшной полости [7].

На современном этапе имеется много различных антисептиков, которые применяются при перитоните. Однако, их использование малоэффективно, в связи с кратковременностью действия и быстрой их инактивацией в условиях воспаления [6]. Кроме того, применение сильнодействующих антисептиков может привести к повреждению мезотелия и развитию в дальнейшем спаечного процесса [4].

Вышеуказанное в значительной степени относится к гипохлориту натрия (ГН), одному из наиболее часто используемых антисептиков. К его преимуществам относятся: широкий спектр действия (включая анаэробы, аэробы и грибы),

отсутствие резистентности, потенцирование действия антибактериальных веществ на микробную клетку, низкая стоимость. Однако, все это нивелируется нестойкостью данного вещества во внешней среде, повреждением мезотелия брюшины [3].

В связи с этим, актуальной проблемой на сегодняшний день является оптимизация лечения перитонита, путем создание новых форм антисептиков, которые обладают более длительным действием, устойчивостью во внешней среде и не оказывают повреждающего действия на мезотелиальный покров брюшины.

Цель исследования: экспериментальным путем изучить влияние иммобилизованных форм гипохлорита натрия (ИФГН) в геле карбоксиметилцеллюлозы на течение воспалительного процесса и послеоперационное спайкообразование при распространенном гнойном перитоните.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования были проведены на 343 крысах самцах линии Вистар и включали 2 блока.

В первом блоке изучалась эффективность различных веществ для санации брюшной полости в лечении РПП на 301 животном. Крысам каждой группы вызывался перитонит по разработанной нами методике, путем внутрибрюшного введения 10% каловой взвеси. Способ осуществлялся следующим образом: одну крысу умерщвляли путем передозировки эфирного наркоза. У нее вскрывали брюшную полость, выделяли слепую кишку, на куполе которой выполняли разрез до 0,5 см, откуда производили забор кала в шприц. Затем кал процеживали через четыре слоя марли ГОСТ 9412-93 и полученную массу смешивали с дистиллированной водой в соотношении 1:9. Другой крысе в средней точке брюшной стенки, производили пункцию брюшной полости. Затем в разных направлениях вводили приготовленный раствор в объеме 0,5 мл на 100 г массы тела животного.

Через 24 часа выполнялась срединная лапаротомия, производилась санация брюшной полости, механическое удаление фибрина. В зависимости от способа санации крысы были разделены на 4 группы (табл. 1).

Таблица 1

*Распределение экспериментальных животных по группам опытов*

№	Название группы	Характер эксперимента	Количество животных
1	Интактная	Санация брюшной полости 0,9% NaCl	85
2	Сравнения	Санация брюшной полости мазью «Левомеколь»	77
3	Контрольная	Санация брюшной полости 0,03% ГН	75
4	Основная	Санация брюшной полости ИФГН	64

После операции брюшная полость ушивалась послойно наглухо. В послеоперационном периоде крысы каждой группы выводились из эксперимента на 1-е, 4-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки по 10 крыс, соответственно, на каждом сроке путем передозировки эфирного наркоза.

Для быстрого приготовления антисептического геля использовали следующую технологию: к 150 мл 5% геля Na-карбоксиметилцеллюлозы, выпускаемого ООО «Линтекс», СПб, «Гель противоспаечный рассасывающий» добавляли 50 мл 0,12% раствора ГН. В брюшную полость вводили 5 мл антисептического геля, который равномерно распределяли в брюшной полости.

В качестве критериев эффективности лечения использовались: лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу, гистологические исследования, бактериологический посев (на 1-е, 4-е сутки, т.к. на более позд-

них сроках выпот в брюшной полости, как правило, отсутствовал), оценка спаечного процесса методом семантического дифференциала (на 10-е, 14-е сутки), летальность в каждой группе. На гистологическое исследование брались участки тонкой кишки, париетальной брюшины, печени, в 10% растворе нейтрального формалина, заливались в парафин с окраской срезов гематоксилин-эозином.

Бактериологическое исследование экссудата брюшной полости включало исследование колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл содержимого и рассчитывалось по формуле:

$КОЕ = n \cdot 10 \cdot 10$  (или 100 или 1000), где

n – количество колоний, выросших на чашке Петри;

10 – пересчет на 1 мл суспензии;

10 (или 100 или 1000, в зависимости от разведения) – разведение материала, засеянного на чашку Петри, с которой ведется подсчет колоний.

Оценка спаечного процесса производилась с использованием метода семантического дифференциала по В.А.Липатову [5]. При этом оценивались следующие параметры: распространенность спаечного процесса, выраженность спаек, наличие деформации органов. Каждый из этих показателей оценивался по 5-ти балльной шкале, затем балл умножался на коэффициент значимости, соответствующий для каждого из показателей, и потом суммировался.

Во втором экспериментальном блоке на 42 крысах была изучена концентрация гипохлорита натрия в условиях экспериментального перитонита в зависимости от формы его введения. Крысам вызывался перитонит по вышеописанной методике. Через сутки выполнялась лапаротомия. Затем крысы были разделены на две группы: 6 крысам первой группы санация производилась 0,03% раствором ГН. 36 крысам второй группы вводились ИФГН. Затем производилось выведение крыс из эксперимента через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 часа после операции по 6 животных на каждом сроке. При этом брался экссудат брюшной полости и в нем исследовалась концентрация ГН путем титрования серноватистокислым натрием.

## Результаты и их обсуждение

Через 24 часа после введения каловой смеси по предложенному способу крысы выглядели вялыми, апатичными, группировались в углу клетки, были заторможены, отмечалось частое поверхностное дыхание, сухость кожных покровов и слизистых.

Под общей анестезией выполнялась лапаротомия. При лапаротомии париетальная и висцеральная брюшина были тусклыми, гиперемированы, с налетом фибрина. Во всех отделах брюшной полости был мутный выпот, отмечалось вздутие петель кишечника с вялой перистальтикой. Такая макроскопическая картина соответствует распространенному фибринозно-гнойному перитониту. При бакпосеве выделялись кишечная палочка, стафилококки, протей в количестве  $10^6$ - $10^7$  микробных тел/мл. При цитологическом исследовании выпота брюшной полости отмечается большое количество лейкоцитов, микроорганизмов. Без оказания оперативного пособия в течение 3-х суток наблюдалась 100% летальность.

При лечении экспериментального перитонита по группам были получены следующие результаты.

Динамика количества лейкоцитов периферической крови представлена в табл. 2.

Таблица 2

*Динамика количества лейкоцитов при экспериментальном перитоните*

Показатели	Сроки после операции, сут	Группы животных			
		1	2	3	4
Лейкоциты *10 <sup>3</sup> /мл (здоровые животные – 8,8±0,4)	1	18,2±0,9	17,4±0,4	16,5±0,5	15,9±0,4
	4	16,1±0,4	14,8±0,5	15,2±0,4	9,5±0,4* <sup>1,2,3</sup>
	7	13,2±0,4	10,4±0,4* <sup>1</sup>	9,3±0,3* <sup>1</sup>	9,3±0,3* <sup>1</sup>
	10	11,4±0,2	9,1±0,2* <sup>1</sup>	8,4±0,4* <sup>1</sup>	8,3±0,3* <sup>1</sup>
	14	10,1±0,3	8,2±0,3* <sup>1</sup>	8,3±0,6* <sup>1</sup>	8,2±0,2* <sup>1</sup>
ЛИИ, усл.ед. (здоровые животные – 1,1±0,3)	1	6,6±0,4	5,8±0,3	5,2±0,4	4,4±0,4* <sup>1,2</sup>
	4	5,8±0,3	4,7±0,4	4,2±0,4* <sup>1</sup>	1,9±0,3* <sup>1,2,3</sup>
	7	5,1±0,3	3,4±0,3* <sup>1</sup>	2,1±0,3* <sup>1</sup>	1,1±0,2* <sup>1,2</sup>
	10	3,2±0,2	2,1±0,2* <sup>1</sup>	1,2±0,3* <sup>1</sup>	1,2±0,3* <sup>1</sup>
	14	2,9±0,3	1,6±0,2* <sup>1</sup>	1,3±0,3* <sup>1</sup>	1,1±0,3* <sup>1</sup>

Как видно из таблицы 2, в 1-й группе на 1-е сутки послеоперационного периода отмечается незначительный подъем лейкоцитоза, с последующим постепенным снижением, так и не приходящим к 14-м суткам к нормальным показателям.

Во 2-й группе на 1-е сутки послеоперационного периода отмечалось незначительное снижение лейкоцитоза, затем более выраженное сниже-

ние на 3-е сутки и еще более выраженное на 7-е сутки, с последующим постепенным снижением, доходя на 14-е сутки до верхних границ нормы.

В 3-й группе, на 1-е сутки послеоперационного периода, отмечалось снижение лейкоцитоза более значительное, чем во второй группе. Однако, к 7-м суткам показатели лейкоцитоза во 2-й и 3-й группах сравнивались и в последующие сут-

ки были приблизительно равны, снижаясь к 14-м суткам к верхним границам нормы.

В 4-й группе, на 1-е сутки послеоперационного периода, отмечалось снижение лейкоцитарной реакции, аналогичное 3-й группе. Однако, к 3-м суткам лейкоцитоз снижается в 1,6 раза быстрее ( $p < 0,05^{1-3}$ ), опускаясь до верхних цифр нормы, оставаясь на этом уровне с незначительным снижением до 14-х суток.

Подобная же тенденция наблюдалась при изучении ЛИИ. Таким образом, исследуемые нами показатели лейкоцитоза и ЛИИ, которые служат

маркерами эндотоксикоза, свидетельствуют, что наименьшая эффективность при лечении распространенного перитонита наблюдалась в 1-й группе. У животных 2-й и 3-й групп отмечалась приблизительно одинаковая динамика исследуемых показателей. В 4-й группе мы видели более быстрое снижение лейкоцитарной реакции и ЛИИ до нормальных величин, по сравнению со 2-й и 3-й группами, что свидетельствует о более быстрой регрессии воспалительного процесса в брюшной полости.

Таблица 3

**Выраженность спаечного процесса в брюшной полости у крыс с экспериментальным перитонитом**

№ группы		Выраженность спайкообразования, усл.ед.	
		10-е сутки	14-е сутки
1	Интактная	3,8±0,3* <sup>3</sup>	3,7±0,46* <sup>3</sup>
2	Сравнения	3,4±0,5* <sup>3</sup>	3,3±0,4* <sup>3</sup>
3	Контроль	4,4±0,4	4,6±0,45
4	Основная	2,4±0,4* <sup>1-3</sup>	1,9±0,6* <sup>1-3</sup>

При оценке спаечного процесса (табл. 3) видно, что наиболее выраженное спайкообразование имеет место при применении 0,03% раствора ГН (достоверно выше, чем во всех остальных группах). При применении мази «Левомеколь» отмечается менее выраженный спаечный процесс, чем при использовании 0,9% раствора NaCl, однако, отличия здесь не достоверны. Наименее выраженный спаечный процесс наблюдался у животных 4-й группы и был в 2,4 раза достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Для оценки эффективности применяемых нами антисептиков, производился бактериологический посев содержимого брюшной полости (табл. 4).

Как видно из табл. 4, наименьшим антибактериальным эффектом обладает 0,9% раствор NaCl. Более выраженный антисептический эффект наблюдался при применении мази «Левомеколь». Далее идет 0,03% р-р гипохлорита натрия. Однако, если на 1-е сутки послеоперационного периода имеется достоверное различие между животными 2-й и 3-й групп, то на 3-е сутки это различие уже не достоверно. Наиболее выраженный антибактериальный эффект имел место при применении ИФГН и он достоверно выше на всех сроках послеоперационного периода, чем у животных остальных групп.

Таблица 4  
**Динамика КОЕ при бактериологическом исследовании выпота из брюшной полости**

№ группы	Количество микроорганизмов, КОЕ *10 <sup>3</sup> /мл	
	1-е сутки	3-е сутки
1 (n=10)	120,4±9,2	49,8±4,8
2 (n=10)	85,6±6,4* <sup>1</sup>	24,9±4,2* <sup>1</sup>
3 (n=10)	65,8±4,3* <sup>1,2</sup>	19,7±2,8* <sup>1</sup>
4 (n=10)	52,1±3,7* <sup>1,2,3</sup>	11,2±2,5* <sup>1,2,3</sup>

У животных 1-й и 2-й групп нами не выявлено каких-либо новых сведений о поражении внутренних органов при РГП. У животных контрольной группы на 7-е сутки сохраняется лейкоцитарная инфильтрация брюшины, имеет место слушивание мезотелия. К 10-м, 14-м суткам наблюдается фиброз брюшины, неоваскуляризация, неполное восстановление мезотелия, что свидетельствует о спайкообразовании.

У животных 4-й группы к 7-м суткам наблюдается восстановление мезотелия, лейкоцитарная инфильтрация брюшины встречается в единичных случаях. На 10-е, 14-е сутки мезотелий брюшины прослеживается на всем протяжении. В печени у животных 4-й группы на 3-е сутки имеются менее выраженные воспалительные и дистрофические изменения по сравнению с 3-й группой.

пой. На 10-е сутки послеоперационного периода у животных 4-й группы наблюдались репаративные процессы с восстановлением архитектоники печени.

Летальность в исследуемых группах изучалась у животных в сериях 7-х, 10-х и 14-х суток (рис. 1). Это связано с тем, что максимальная летальность приходилась на 1-3 сутки послеоперационного периода и для исключения влияния выведения животных из эксперимента на показатели летальности производилось исследование на вышеуказанных сроках.

Таким образом, наибольшая летальность была в 1-й группе, при применении 0,9% NaCl. Наименьшая летальность имела место в 4-й группе ( $p < 0,05^{1-3}$ ) и была ниже в 2,2 раза, чем в 1-й группе и в 1,8 раза ниже, чем в 3-й группе.

Из проведенного исследования видно, что при использовании ИФГН более быстро снижается системный эндотоксикоз, менее выражено спайкообразование в брюшной полости и ниже уровень летальности, чем при использовании мази «Левомеколь» и водного раствора ГН. Таким

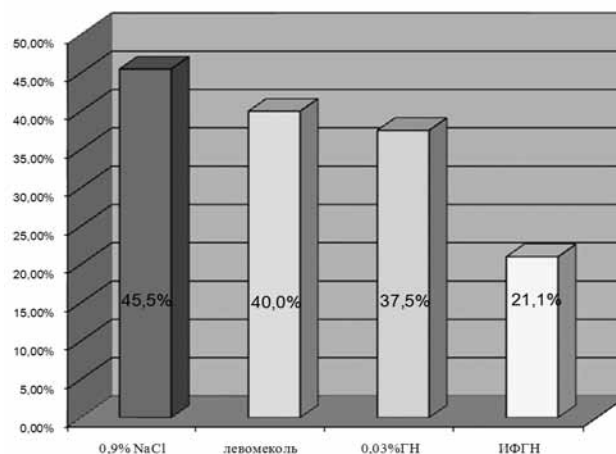


Рис. 1. Летальность экспериментальных животных.

образом, по данным проведенного экспериментального исследования лучшим препаратом для введения в брюшную полость при РГП является ИФГН.

Во втором блоке экспериментальных исследований при изучении концентрации ГН получены следующие результаты (табл. 5).

Таблица 5

**Динамика снижения концентрации ГН в ИФГН в брюшной полости экспериментальных животных**

	Операция	1 ч.	3 ч.	6 ч.	12 ч.	18 ч.	24 ч.
ИФГН	0,03	0,0268 ± 0,012	0,0210 ± 0,013	0,015 ± 0,002	0,004 ± 0,001	0,001 ± 0,0005	0,0005 ± 0,0004
0,03% ГН	0,03	0	-	-	-	-	-

При введении 0,03% водного раствора ГН в условиях экспериментального перитонита уже через 1 час после ушивания брюшной полости в полученном экссудате ГН не определялось, что свидетельствует о быстрой инактивации последнего.

Как видно из приведенных данных, депонирование ГН в геле карбоксиметилцеллюлозы пролонгирует его действие. При этом достаточно высокие концентрации ГН наблюдаются в брюшной полости в условиях РГП до 3 часов, а следы выявляются в течение суток. Этим, более длительным действием ГН в брюшной полости, можно объяснить положительное влияние последнего на течение воспалительного процесса при РГП.

**Выводы**

1. Разработанная экспериментальная модель распространенного гнойного перитонита, осу-

ществляемая путем пункционного введения 10% каловой взвеси в брюшную полость, позволяет создать воспаление с участием всего спектра микроорганизмов, избежать явлений септического шока и образование локальных абсцессов.

2. Иммобилизованные формы гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы в условиях экспериментального перитонита снижают уровень эндотоксикоза в 1,6 раза, выраженность спаечного процесса в 2,4 раза.

3. Гели карбоксиметилцеллюлозы депонируют гипохлорит натрия, что способствует более длительному действию последнего в брюшной полости, при этом оптимальная концентрация сохраняется в течение 3-х часов, а следы гипохлорита натрия выявляются в течение 24 часов.

### Список литературы

1. Буянов В.М., Родман Г.В., Белоус Г.Г. Экспериментальная модель острого гнойного перитонита. Хирургия 1997; 1: 25-28.
2. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. М: ГЭОТАР-МЕД 2002; 238.
3. Ерюхин И.А. Хирургия гнойного перитонита. 80 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева. М: Литера 2008; 910.
4. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы). Хирургия 2000; 3: 44-46.
5. Липатов В.А., Григорян В.В. Оценка выраженности спаечного процесса методом семантического дифференциала. Материалы второй Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины». Орел 2001; 85-86.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит. М: Литера 2006; 206.
7. Шуркалин Б.К. Гнойный перитонит. М. 2000; 221.
8. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М: Литера 2003; 1002.  
Поступила 17.01.09,

### Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: blinkov\_you@mail.ru
2. Блинков Юрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: blinkov\_you@mail.ru
3. Ештокин Сергей Александрович – врач-ординатор хирургического отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Курска, e-mail: blinkov\_you@mail.ru
4. Фролова Оксана Геннадьевна – врач-ординатор хирургического отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Курска, e-mail: blinkov\_you@mail.ru