

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

УГЛЯР ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 616.36-008.5-02:616.361-007.272-085.246.2/.84

**ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ ТА
ЕНТЕРОСОРБЦІЇ У ХВОРИХ
НА МЕХАНІЧНУ ЖОВТЯНИЦЮ
(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.03 - хірургія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2001

Дисертація є рукопис.

Робота виконана у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Науковий керівник: Кандидат медичних наук, професор **Кіт Олег Миколайович**, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1, хірургії та сестринської справи.

Офіційні опоненти:

1. Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Василюк Михайло Дмитрович**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри факультетської хірургії.
2. Доктор медичних наук, професор **Ничитайло Михайло Юхимович**, Інститут хірургії та трансплантології АМН України (м. Київ), завідувач відділом печінки і жовчних шляхів.

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра хірургії з курсом топографічної анатомії і оперативної хірургії, м. Київ

Захист дисертації відбудеться 26 жовтня 2001 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий 25 вересня 2001 року.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради д.мед.н., професор

Боднар Я.Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на значну кількість експериментальних і клінічних досліджень, лікування обтураційної жовтяниці залишається однією з найскладніших проблем в сучасній хірургії (В.П. Андрющенко, 1992, Б.С. Брискин і співавт., 1998, А.С. Ермолов, 1998, S. Sherlock, 1975).

В останнє десятиліття кількість хворих з патологією позапечінкових жовчних шляхів значно збільшилась. За даними ряду авторів захворюваність на обтураційний холестаз складає 9,5 на 1000 населення (В.П. Андрющенко, 1994, В.К. Кан, 1997). У 20 % таких хворих основною причиною розвитку патологічного стану є жовчнокам'яна хвороба (Ю.М. Дедерер і співавт., 1990, В.Г. Радченко і співавт., 1992). Етіологія цього захворювання поки що залишається нев'ясною, а чисельні теорії патогенезу не можуть у всіх випадках відповісти на питання механізму його розвитку (С.М. Барденикова і співавт., 1996, В.А. Петухов і співавт., 1998, М.А. Conde 1989).

Разом з тим результати лікування хворих на обтураційний холестаз не можуть задовольнити хірургів. Залишається високою післяопераційна летальність — 5,6-6,3 % (А.А. Шалімов і співавт., 1996, В.А. Бутова і співавт., 1998, Л.Я. Ковальчук і співавт., 1999), а печінкова недостатність, що виникає, є причиною смерті у 43,2-66,3 % хворих (А.Ф. Блюгер, 1986, В.В. Родионов і співавт., 1991, В.В. Дяченко, 1996). Така ситуація пов'язана з тим, що до останнього часу функціональні порушення і морфологічні зміни в печінці, обумовлені обтураційним холестазом, вивчені недостатньо. Залишаються суперечливими відомості про механізми пошкодження печінки в залежності від тривалості позапечінкового холестазу, особливо щодо їх аутоімунного походження. Недостатньо досліджений зв'язок морфо-функціональних змін у тканині печінки з порушеннями функції органа. Слід відмітити, що у значної частини хворих після хірургічного відновлення прохідності жовчних шляхів патологічний процес в печінці не тільки не стабілізується, але й прогресує (Н.К. Войтенюк і співавт., 1993, А.Г. Короткевич і співавт., 1997).

Виявлені патологічні зміни в печінці і жовчних шляхах у хворих на обтураційний холестаз дали можливість деяким дослідникам висловити припущення про розвиток особливих процесів у печінці аутоімунної природи (Н.И. Габриэлян і співавт., 1985, Г. Вчербанов і співавт., 1993, S. Patel, 1990). Однак дані про стан гуморального, клітинного імунітету не повністю відображають ті глибокі зрушення в печінці і жовчних шляхах, які виникають при механічній жовтяниці (И.Н. Алексеева і співавт., 1991, Е.А. Венглинская і співавт., 1996, N. Hiroshi, 1991).

Одним з патогенетичних механізмів обтураційного холестазу є ендогенна інтоксикація, яка негативно впливає на функцію життєво важливих органів та систем хворого, викликає важкі супутні ускладнення основної патології (А.И. Грицева і співавт., 1991, А.А. Шалімов і співавт.,

1993, S. Watkin, 1994). Серед різних методів детоксикації організму важливе місце займає ентеросорбція (М.С. Гнатюк і співав., 1995). Проте до останнього часу залишаються не вивченими питання впливу ентеросорбції на загальний імунітет організму, місцевий імунітет печінки та жовчних шляхів. Недостатньо висвітлені питання взаємозв'язку цих показників з даними біохімічного дослідження та особливостями клінічного перебігу хвороби. Крім цього, на наш погляд, досить раціональним повинно б бути поєднання ентеросорбції з магнітолазерним впливом в плані комплексної передопераційної підготовки та післяопераційного лікування хворих на механічну жовтяницю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедр онкології з курсом радіології, топографічної анатомії і оперативної хірургії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського “Патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування печінкової недостатності при механічній жовтяниці, клініко-експериментальне дослідження” (номер державної реєстрації 0100U5050).

Автором особисто виконано клінічну частину роботи та експериментальне дослідження ефективності магнітолазерного випромінювання і ентеросорбції на перебіг обтураційного холестазу.

Мета дослідження. Патогенетично обґрунтувати шляхи удосконалення комплексного лікування та післяопераційної реабілітації хворих на обтураційний холестаз на основі вивчення структурно-функціональних змін в печінці та жовчних шляхах, їх взаємозв'язку з клінічним перебігом цієї патології та ускладненнями.

Завдання дослідження.

Вивчити інформативність клініко-лабораторних та інструментальних методів діагностики обтураційного холестазу.

Провести дослідження морфо-функціональних змін та стану аутоімунних реакцій печінки, жовчних шляхів в умовах змодельованого обтураційного холестазу.

Оцінити вплив ентеросорбції (ентеросгель) та магнітолазерного опромінення крові на компенсаторні та регенераторні процеси в печінці й жовчних шляхах при експериментальній механічній жовтяниці .

Встановити ефективність поєданого застосування ентеросорбції і магнітолазерного опромінення крові на функціональний стан печінки і позапечінкових жовчних проток в умовах експериментальної патології та патогенетично обґрунтувати доцільність їх використання у хворих на обтураційний холестаз в передопераційному і ранньому післяопераційному періодах.

Розробити раціональний метод лікування хворих на механічну жовтяницю з врахуванням морфо-функціонального стану та аутоімунних реакцій печінки й жовчних шляхів.

Об'єкт дослідження. Жовчно-кам'яна хвороба.

Предмет дослідження. Особливості морфо-функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів при механічній жовтяниці, корегованій ентеросорбцією та магнітолазерним опроміненням.

Методи дослідження. Використано комплекс клінічних, біологічних, імунологічних, морфологічних, морфометричних математичних та статистичних методів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів:

1. Уточнено пато-морфогенез та клінічні прояви жовчно-кам'яної хвороби. При цьому проведено комплексне вивчення морфо-функціональних змін та стану загального і локального імунного гомеостазу в печінці та жовчних шляхах при експериментальному обтураційному холестази в залежності від стадії механічної жовтяниці і способу відновної жовчовивідної операції.

2. Вперше виявлено, що поряд з морфологічними змінами в тканині печінки і жовчних шляхів виникають виражені зміни загального та місцевого імунного гомеостазу, активність якого залежить від стадії механічної жовтяниці, її тривалості. При цьому встановлено, що основними причинами розвитку аутоімунної агресії є цитоліз печінкових клітин та продукти метаболізму печінки.

3. Розроблені нові та вдосконалені існуючі способи діагностики морфологічних змін й аутоімунних процесів, направлених проти тканини аутолітичної печінки і жовчних шляхів.

4. Доведено позитивний вплив ентеросорбентів (ентеросгель), магнітолазерного опромінення на компенсаторні та регенераторні процеси в печінці і жовчних шляхах в умовах змодельованої механічної жовтяниці та в клініці.

Практичне значення одержаних результатів:

Обгрунтована необхідність диференційованого підходу до проведення передопераційної підготовки, вибору способу та об'єму операції та післяопераційного лікування хворих з механічною жовтяницею в залежності від клінічних особливостей, ступеня ендотоксикозу та морфо-функціонального стану печінки і жовчних шляхів.

Розроблені нові морфометричні та імуофлюоресцентні методи оцінки рівня активності запальних та аутоімунних процесів у хворих на механічну жовтяницю, а також методика ентеросорбції в поєднанні з магнітолазерною терапією, направлену на покращення компенсаторних процесів в печінці та жовчних шляхах в залежності від стадії механічної жовтяниці у комплексному лікуванні хворих на обтураційний холестази, впроваджені в лікувальний процес у хірургічних відділеннях Тернопільської обласної клінічної лікарні, Тернопільського обласного онкологічного диспансеру, Тернопільської міської лікарні № 3, а також у навчальний процес на кафедрах шпитальної хірургії з урологією і реаніматологією, хірургії факультету

післядипломної освіти і онкології з променевою діагностикою і радіаційною медициною Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Всі експериментальні дослідження виконані автором особисто. Із 116 хворих 75 (64,6 %) обстежувались і оперувались за участю автора. Розроблені способи передопераційної підготовки та післяопераційного лікування хворих на механічну жовтяницю. Автор особисто провів аналіз одержаних даних, сформулював висновки та основні положення, що виносяться на захист, розробив практичні рекомендації, що є наслідком результатів досліджень.

В спільних друкованих роботах автору належить більше 65 % ідей та розробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені та обговорені на науковій конференції морфологів України (Вінниця, 1996), на засіданнях Тернопільського обласного наукового товариства хірургів (1996-1997), на I Міжнародному конгресі молодих вчених і студентів (Тернопіль, 1998), на II Міжнародному конгресі молодих вчених і студентів (Тернопіль, 1999), на Всеукраїнській науковій конференції хірургів (Івано-Франківськ, 1999), спільному засіданні кафедр хірургії ФПО, шпитальної, факультетської та загальної хірургії, кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії, кафедри гістології, цитології та ембріології, ЦНДЛ Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (2000).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 6 - статей у фахових наукових журналах, 4 - у збірниках, матеріалах і тезах конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертації викладені на сторінках машинописного тексту. Дисертація складається із вступу, огляду, літератури, розділу "Матеріал і методи досліджень", з трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел (всього – 284, із них 62 — іноземних). Робота ілюстрована таблицями, рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для дослідження використано 284 білих щурів-самців лінії Вістар масою 203–215 г, яких утримували у звичайних умовах віварію, та 116 хворих на механічну жовтяницю, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Тернопільській міській лікарні № 3, обласній клінічній лікарні.

Механічну жовтяницю в досліджуваних тварин моделювали шляхом перев'язки загальної жовчної протоки (M. Moritz, P. Snodgrass, 1972). Ентеросорбент "Ентеросгель" вводили за

допомогою спеціального шлункового зонду в дозі 0,5 г на кілограм маси. Магнітолазерне опромінення проводили напівпровідниковим інфрачервоним лазерним генератором безперервної дії "Луч-2" (довжина хвилі 0,82 мкм, потужність на виході світловода 35 мВт, величина індукції магнітної насадки 30-35 мТ) в ділянці хвостової вени щурів з курсовою експозиційною поверхневою густиною енергії опромінення 856 кДж·м⁻² (А.А. Гудима і співавт., 1999).

Хворих на механічну жовтяницю в залежності від важкості механічної жовтяниці розподіляли на три групи (таблиця 1). У хворих з легким ступенем механічної жовтяниці концентрація білірубину у сироватці крові не перевищувала 85,0 мкмоль·л⁻¹; із середнім ступенем важкості – 86,0–170,0 мкмоль·л⁻¹; із важким ступенем важкості – відповідно 171 мкмоль·л⁻¹ і вище (А.Ф. Блюгер и соавт., 1989; Ю.А. Богдарин, 1991).

Таблиця 1

Розподіл хворих в залежності від ступеня важкості
механічної жовтяниці

Ступінь важкості механічної жовтяниці	Кількість хворих	
	абс.	%
Легкий ступінь	32	27,58
Середній ступінь	39	33,62
Важкий ступінь	45	38,79

Пацієнтам з механічною жовтяницею середнього (15 хворих) та важкого (24 хворих) ступенів, в комплексне лікування включали ентеросорбцію і магнітолазерну терапію. Контрольну групу складала відповідно решта хворих на механічну жовтяницю середнього та важкого ступенів, яким ентеросорбцію та магнітолазерну терапію не проводили.

З лікувальною метою через шкірний магнітолазерний вплив на кров (в ділянці ліктьової вени) проводили до декомпресії жовчовивідних шляхів щоденно протягом 3-5 діб та після декомпресії протягом 8-10 діб з потужність на виході світловоду 2-3 мВт, тривалістю процедури 20 хв щодня.

Ентеросорбент "Ентеросгель" хворі приймали в передопераційному періоді (3-5 діб), а також у післяопераційному періоді після відновлення перистальтики. Доза препарату становила до 90 г на добу.

Характер оперативних втручань у хворих на механічну жовтяницю наведений у таблиці 2.

Таблиця 2

Характер оперативних втручань у хворих на механічну жовтяницю

Ступінь важкості механічної жовтяниці	Кількість хворих	Операції			
		холецистектомія + зовнішнє дренажування жовчовивідних шляхів за Піковським-Холстедом	холецистектомія + зовнішнє дренажування за Вишневським	холецистектомія + холедоходуодено-анастомоз	холецистостома
Легкий	32	23	—	9	—
Середній	39	23	5	11	—
Важкий	45	16	3	23	3

У комплексному вивченні стану експериментальних тварин і хворих на обтураційний холестаза використано біохімічні, імунологічні, морфологічні, морфометричні, математичні та статичні методи дослідження.

Жовчовидільну функцію печінки оцінювали за методикою М.П. Скакуна та А.М. Олійник (1967). Концентрацію загального холестерину, ліпідів та фосфоліпідів у жовчі визначили за методикою В.В. Меншикова і співавт. (1987). Екскреторну функцію печінки вивчали за рівнем білірубину в сироватці крові за допомогою реактивів фірми “Реагент” (м. Дніпропетровськ), рівень загального холестерину – за методом Пса (1987), концентрацію загального білка – за біуретовою реакцією.

Активність аланінамінотрансферази (АлАт), аспартатамінотрансферази (АсАт), лужної фосфатази, у сироватці крові визначили за допомогою наборів хімічних реактивів Lachema (Чехія). Показники стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидного захисту організму вивчали: відновлений глутатіон крові – за С.Л. Elman (1959), активність каталази – за М.А. Королюк і співавт. (1988), рівні малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів - за Placer (1988).

Фагоцитарну активність лейкоцитів визначили за методикою Е.Ф.Чернушенко та Л.С. Когосової (1978) з використанням лабораторного штаму *Staphilococcus* sp. № 200.

Кількість імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) у сироватці крові визначали біохімічним методом за М.А. Андрейчиним і співавт. (1990), кількість циркулюючих імунних комплексів – за Ю.А. Гриневим і А.М. Альферовим (1981).

Для оцінки стану місцевого імунітету жовчних шляхів вивчали активність плазматичних клітин-продуцентів основних класів імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) та Ig E за допомогою імунофлюоресцентних методів (Н.П. Синельникова і співавт., 1977). Ступінь ендогенної

інтоксикації оцінювали за концентрацією молекул середньої маси у сироватці крові за методом В.В. Николайчика і співавт.(1991) при довжині світлової хвилі 254 нм (МСМ₁) та 280 нм (МСМ₂).

Для морфологічних досліджень вирізали шматочки жовчного міхура, загальної жовчної протоки, печінки, які фіксували в 10 % нейтральному формаліні, 96⁰ етиловому спирті та після відповідного проведення через спирти заливали в парафін (В.Г. Єлисеєва і співавт., 1967). Гістологічні зрізи фарбували гематоксилином та еозином, за Ван Гізон, за Маллорі, проводили ШК-реакцію (Э. Пирс, 1962). Виконували також електронномікроскопічні дослідження. Гістостереометрію проводили на мікропрепаратах печінки із застосуванням методик та рекомендацій S. Ishikawa et al. (1972) та Г.Г. Автанділова (1990).

Морфометрично визначили діаметр гепатоцитів, їхніх ядер, ядерно-цитоплазматичні та стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів. У стінці жовчного міхура визначали товщину слизової оболонки, товщину м'язового та серозного шарів, висоту покривного епітелію, діаметр ядер епітеліоцитів, ядерно-цитоплазматичні відношення, відносний об'єм судин в стінці жовчного міхура, відносний об'єм уражених епітеліоцитів. Морфометричні виміри проводили за допомогою стандартного окуляр-мікрометра та окулярної сітки Г.Г. Автанділова (1990).

Отримані цифрові величини обробляли методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента. Всі розрахунки виконано на персональному комп'ютері типу IBM-PC/AT з використанням програми Excel 97 (Microsoft, USA).

Результати експериментального дослідження. Результати проведеного дослідження свідчать, що у експериментальних тварин при обтураційному холестазі (рис. 1) суттєво порушується біохімічний склад сироватки крові. При цьому суттєво зростають рівні білірубінів, холестерину. Істотно підвищувалися в цих експериментальних умовах активності амінотрансфераз, лужної фосфатази та гаммаглутамілтранспептидази.

Змодельований обтураційний холестаза негативно впливав на швидкість секреції жовчі та її біохімічний склад. Так, уже через 24 години після початку експерименту швидкість секреції жовчі зменшувалася з $(1,562 \pm 0,021)$ до $(1,504 \pm 0,018)$ мл·кг⁻¹·год⁻¹ ($P < 0,05$), через 72 години – вона знижувалася на 21,4 % в порівнянні з контрольними величинами, а на сьому добу експерименту – на 34,6 %.

Посилювалася інтенсивність перекисного окислення ліпідів. Вже через 24 години після змодельованої механічної жовтяниці відмічено статистично достовірне зростання рівня дієнових кон'югатів з $(9,076 \pm 0,120)$ до $(10,150 \pm 0,160)$ ммоль·л⁻¹ ($P < 0,01$). Рівень цих речовин через 72 години від початку експерименту у сироватці крові зростала в 1,8 рази, на сьому добу — в 2,7 рази

($P < 0,001$). Достовірно підвищувався вміст малонового діальдегіду ($P < 0,05$). Інтенсивність перекисного окислення ліпідів корелювала з інтенсивністю механічної жовтяниці

Одночасно при змодельованому холестазі спостерігалось зниження окисно-відновних процесів в організмі. Так, через 24 години від початку досліду встановлено суттєве зниження концентрації відновленого глутатіону. Вказані показники у експериментальних тварин знижувались з $(2,169 \pm 0,027)$ ммоль·л⁻¹ до $(1,930 \pm 0,027)$ ммоль·л⁻¹ ($P < 0,01$). Через 72 години від початку експерименту рівень відновленого глутатіону в сироватці крові дослідних щурів зменшувався на 41,9 %, а активність каталази – на 24,8 %. На сьому добу досліду концентрація відновленого глутатіону в сироватці крові дослідних тварин зменшилась майже у 2,7 рази, а активність каталази – у 3,5 рази в порівнянні з контрольними величинами ($P < 0,001$).

Описані зміни супроводжувалися зростанням ендогенної інтоксикації, що підтверджувалося істотним зростанням рівнів молекул середньої маси у сироватці крові ($P < 0,01$). В умовах обтураційного холестазу суттєво погіршувалася також імунна резистентність організму, про що свідчила динаміка концентрацій основних класів імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів. Так, через 24 години після перев'язки загальної жовчної протоки у досліджених щурів рівень Ig A у сироватці крові зростав на 12,1 % ($P < 0,05$), Ig M – на 16,5 % ($P < 0,01$), Ig G – на 17,0 % ($P < 0,01$) в порівнянні з контрольними величинами.

Концентрація циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові в цей період експерименту у тварин з механічною жовтяницею збільшувалась майже у 1,5 рази ($P < 0,001$), а фагоцитарне число та відсоток фагоцитуючих лейкоцитів зменшувались відповідно на 10,1 % ($P < 0,05$) та на 6,4 %. Через 72 години після початку експерименту імунний статус експериментальних щурів ще більш погіршувався, про що свідчила динаміка вищенаведених показників. У цих експериментальних тварин рівень Ig A у сироватці крові збільшувався на 26,7 %, Ig M – на 42,0 %, Ig G – на 32,5 % ($P < 0,001$). Концентрація циркулюючих імунних комплексів при цьому зростала у 2,03 рази ($P < 0,001$), а фагоцитарне число та відсоток фагоцитуючих лейкоцитів відповідно знижувались на 22,5 ($P < 0,001$) і 10,2 % ($P < 0,01$).

Зміни локального імунного стану в загальній жовчній протоці були найбільш виражені на сьому добу експерименту. При цьому кількість клітин-продуцентів Ig A на 1 мм² слизової оболонки досліджуваного органа зросла на 132,2 %, Ig M – на 62,1 %, Ig E – на 157,6 %, а кількість імуноцитів, що синтезують Ig G, знизилася на 40,0 % ($P < 0,001$).

мл·кг⁻¹·год⁻¹

мккат·л⁻¹

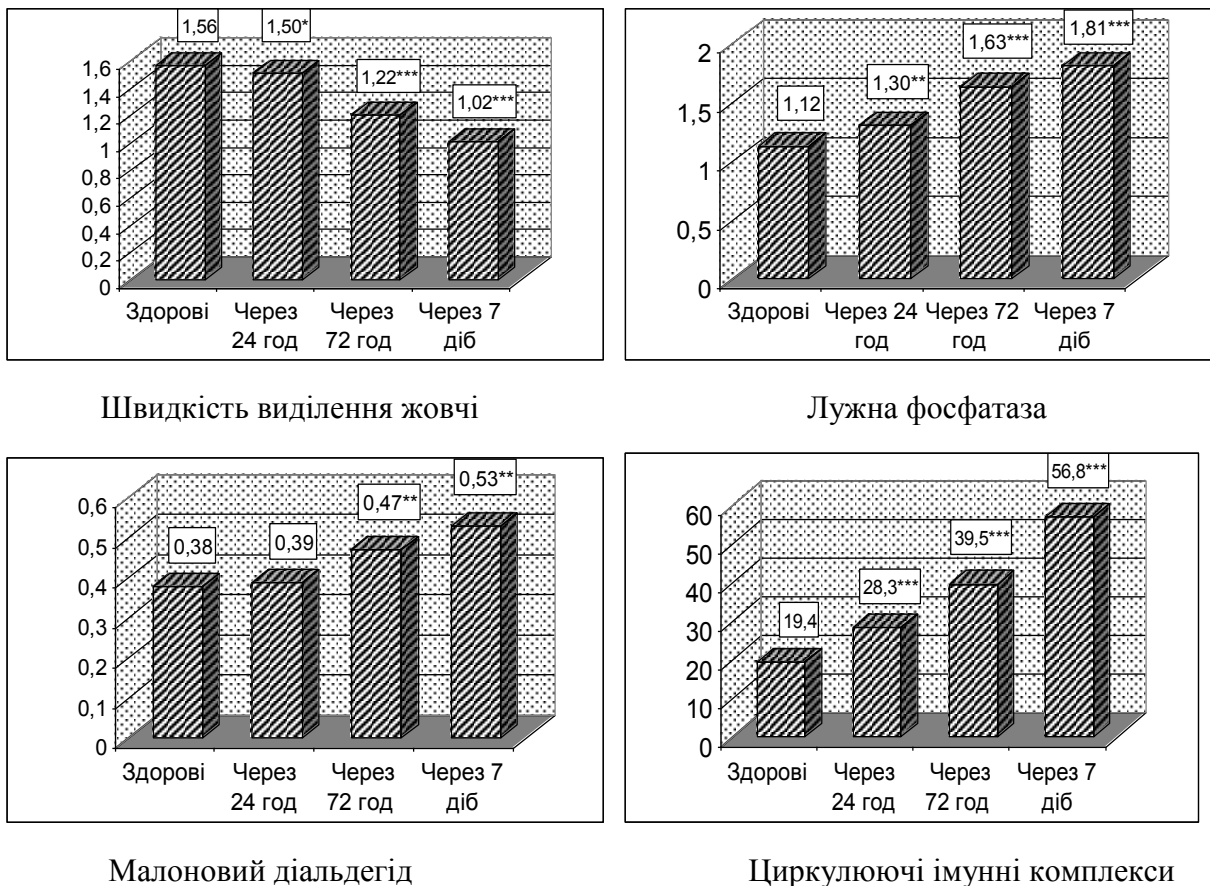


Рис. 1. Динаміка показників функціонального стану білих щурів у залежності від тривалості обтураційного холестази (* — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$ порівняно з контролем)

Поряд з описаним, виникають виражені морфологічні зміни паренхіми, строми печінки та структури загальної жовчної протоки. Встановлені функціональні та морфологічні зміни в печінці та жовчних шляхах знаходяться в кореляційному зв'язку з термінами змодельованої механічної жовтяниці і найбільш виражені вони були на сьому добу експерименту.

Використання ентеросгелю при обтураційному холестазі позитивно впливало на морфофункціональний стан печінки і жовчних шляхів. Достовірно зменшувалася білірубінемія, гіперферментемія, покращувався біохімічний склад крові та жовчі, знижувався рівень ендогенної інтоксикації, підвищувалася загальна та місцева імунна резистентність.

Істотно понижувався ступінь структурних уражень паренхіми і строми печінки та жовчовивідних шляхів. Так відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів знижувався з $(54,70 \pm 1,48) \%$ в не корегованих тварин з механічною жовтяницею до $(32,50 \pm 0,52) \%$ у тварин, які отримували ентеросгель ($P < 0,001$).

Аналогічний позитивний вплив на компенсаторно-адаптаційні процеси в печінці та жовчовивідних шляхах в умовах обтураційного холестазу також виявлений при корегуючих впливах магнітолазерної терапії. Зокрема, в цих експериментальних умовах відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів знижувався до $(44,50 \pm 2,07) \%$ ($P < 0,001$).

Поєднання ентеросорбції з магнітолазерною терапією є ефективнішим засобом впливу на морфо-функціональний стан печінки, жовчних шляхів та організму в цілому. Встановлено більше зменшення концентрації білірубину, холестерину, рівня ендогенної інтоксикація, а також структурних уражень печінки та жовчних шляхів, відмічався найвищий ступінь покращення загальної та локальної імунної резистентності. Так, відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів у цій групі експериментальних тварин зменшився до $(30,60 \pm 0,51) \%$, що було достовірно меншим, ніж після використання магнітолазерного опромінення і ентеросорбції окремо ($P < 0,001$).

Проведені експерименти дозволили припустити про доцільність поєданого застосування магнітолазерної терапії і ентеросорбції в комплексному лікуванні хворих на обтураційний холестаз.

Результати клінічних спостережень. Поєднання використання ентеросорбції та магнітолазерної терапії у хворих на механічну жовтяницю із середнім ступенем важкості знижувало рівень загального, прямого і непрямого білірубину ($P < 0,01-0,001$). Ентеросорбція та магнітолазерна терапія також позитивно впливає на активність трансаміназ ($P < 0,001$), лужної фосфатази ($P < 0,001$) і гаммаглутамілтранспептидази ($P < 0,001$). Така ж динаміка наведених показників спостерігалася й у хворих на механічну жовтяницю важкого ступеня ($P < 0,001$).

Поєдане використання ентеросорбції та магнітолазерної терапії позитивно впливало на стан перекисного окислення ліпідів та показники антиоксидантного захисту організму з середнім і важким ступенями обтураційного холестазу. Так, рівень малонового діальдегіду під впливом корегуючої терапії знизився з $(3,34 \pm 0,05)$ до $(2,70 \pm 0,04)$ мкмоль·л⁻¹ ($P < 0,001$) у пацієнтів з середнім ступенем важкості механічної жовтяниці і з $(3,67 \pm 0,09)$ до $(3,20 \pm 0,06)$ мкмоль·л⁻¹ ($P < 0,01$) з важким ступенем механічної жовтяниці. Концентрація дієнових кон'югатів знизилась з $(24,97 \pm 0,36)$ до $(20,15 \pm 0,27)$ мкмоль·л⁻¹ ($P < 0,001$) при механічній жовтяниці середнього ступеня важкості і з $26,15 \pm 0,48$ до $(74,80 \pm 0,30)$ мкмоль·л⁻¹ ($P < 0,01$) при важкому ступені механічної жовтяниці.

Під впливом вказаних корегуючих факторів також зменшувався рівень ендогенної інтоксикації організму цих хворих. Свідченням цього є динаміка концентрацій молекул середньої маси у сироватці крові досліджуваних пацієнтів, які внаслідок використаного методу терапії достовірно зменшувалися ($P < 0,001$).

Відмічався також позитивний вплив запропонованої корегуючої терапії на імунологічну резистентність організму у хворих на обтураційний холестаз. Понижувалася концентрація імуноглобулінів різних класів, вміст ЦІК зменшився в 1,13 рази ($P < 0,05-0,001$). Крім цього суттєво підвищилася фагоцитарна активність лейкоцитів ($P < 0,001$). Така ж динаміка імунологічних параметрів під впливом вказаних факторів спостерігалася у хворих з важким ступенем обтураційного холестаза.

Позитивний вплив поєднаної дії ентеросорбції та магнітолазерної терапії був виявлений при аналізі місцевих імунних реакцій (табл. 3) у видалених жовчних міхурах хворих на механічну жовтяницю, у передопераційну підготовку яких включали вищевказані корегуючі фактори. При важкому перебігу обтураційного холестаза використана терапія призводила до зростання клітин, що синтезують Ig A з $(133,20 \pm 2,10)$ до $(142,70 \pm 2,40)$ на 1 мм^2 слизової оболонки досліджуваного органа ($P < 0,05$). Покращення спостерігалось і за рівнем клітин-продуцентів Ig M, кількість яких достовірно знижувалася не тільки у пацієнтів з важкою формою хвороби, але й при хворобі середнього ступеня. Аналогічна динаміка виявлена і за кількістю клітин-продуцентів Ig G та Ig E.

Крім цього, поєднання магнітолазерного опромінення з ентеросорбцією у доопераційному періоді викликало позитивні зміни за концентрацією в слизовій оболонці жовчних міхурів секреторного імуноглобуліну A, особливо у хворих з середнім ступенем важкості обтураційного холестаза.

Застосовані корегуючі фактори змінювали також морфометричні параметри жовчного міхура (табл. 4). Так, в групі хворих з середнім ступенем механічної жовтяниці, які отримували ентеросорбент та лазерну терапію, товщина слизової оболонки жовчного міхура була більшою, ніж у пацієнтів, де вказані середники не застосовувалися ($P < 0,05$). Товщина серозного шару і м'язової оболонки в цих умовах теж зростали. Слід зауважити, що в цих умовах нормалізувалися ядерно-цитоплазматичні відношення. Аналогічні позитивні зміни були й у хворих з важким ступенем механічної жовтяниці.

Таблиця 3

Вміст плазматичних клітин-продуцентів Ig A, Ig M, Ig G, Ig E та Sig A в слизовій оболонці жовчного міхура при механічній жовтяниці, корегованій поєднанням ентеросорбції та магнітолазерної терапії ($M \pm m$)

Клітини-	Групи спостережень
----------	--------------------

проду- центи імуно- глобу- лінів	Хворі з середнім ступенем меха- нічної жовтяниці, де в комплекс лі- кувальних заходів включалася енте- росорбція і магні- толазерна терапія (15 чол.)	Хворі з середнім ступенем меха- нічної жовтяниці з загальноприй- нятою методикою лікування (24 чол.)	Хворі з важким ступенем меха- нічної жовтяниці, де в комплекс лі- кувальних заходів включалася енте- росорбція і магні- толазерна терапія (24 чол.)	Хворі з важким ступенем меха- нічної жовтяниці з загальноприй- нятою методикою лікування (21 чол.)
Ig A	149,8±3,60	155,90±2,91	142,70±2,40	133,20±2,10*
Ig M	172,70±3,30	240,60±4,20***	190,50±3,60	212,40±3,30*
Ig G	220,90±3,10	310,30±6,30***	315,70±5,10	362,80±6,60**
Ig E	22,40±0,36	30,70±0,60***	30,10±0,63	33,90±0,72*
Sig A, г·л ⁻¹	1,200±0,015	0,940±0,018***	0,950±0,021	0890±0,015*

Примітка: Тут і в таблиці 4 * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$ порівняно з контролем.

Завдяки проведеній комплексній терапії з включенням ентеросорбції та магнітолазерного опромінення крові у хворих на механічну жовтяницю важкого та середнього ступенів важкості відмічалось покращення кровопостачання жовчного міхура, що підтвердилось зростанням відносного об'єму судин в стінці органа ($P < 0,05-0,01$). При цьому також суттєво знизився відносний об'єм уражених епітеліоцитів ($P < 0,001$), порівняно з хворими, які отримували загальноприйнятую терапію. Слід зауважити, що в цих умовах зменшився ступінь дистрофічних, некробіотичних, інфільтративних процесів та судинних розладів у стінці ураженого досліджуваного органа.

Таким чином, проведення комплексного лікування в поєднанні з ентеросорбцією та позасудинним магнітолазерним опроміненням крові у хворих на механічну жовтяницю в перед- та післяопераційному періодах дозволяє забезпечити більш сприятливий їх перебіг, попередити розвиток гострої печінкової, ниркової і серцево-судинної недостатності. Застосовані еферентні методи, досить ефективні, нешкідливі, не потребують великих матеріальних затрат і складної апаратури, а тому можуть з успіхом використовуватися в будь-яких хірургічних відділеннях з метою покращення результатів лікування хворих на механічну жовтяницю.

Таблиця 4

Морфометрична характеристика жовчного міхура при механічній жовтяниці, корегованій ентеросорбцією та магнітолазерною терапією (M+m)

Клітини-продуценти імуноглобулінів	Групи спостережень			
	Хворі з середнім ступенем механічної жовтяниці, де в комплекс лікувальних заходів включалася ентеросорбція і магнітолазерна терапія (15 чол.)	Хворі з середнім ступенем механічної жовтяниці з загальноприйнятою методикою лікування (24 чол.)	Хворі з важким ступенем механічної жовтяниці, де в комплекс лікувальних заходів включалася ентеросорбція і магнітолазерна терапія (24 чол.)	Хворі з важким ступенем механічної жовтяниці з загальноприйнятою методикою лікування (21 чол.)
Товщина слизової оболонки, мкм	222,30±3,20*	209,60±3,30 [#]	210,70±2,90*	198,70±3,60 ^{##}
Товщина серозного шару, мкм	42,70±1,13	39,90±1,20	39,60±1,20*	36,10±1,14 [#]
Товщина м'язового шару, мкм	120,40±2,40*	107,70±2,10 [#]	108,40±2,10*	99,40±1,80 ^{##}
Висота покривного епітелію, мкм	18,30±0,63*	16,10±0,60 ^{###}	16,90±0,54*	15,30±0,54 ^{###}
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	2,36±0,03*	2,04±0,04 ^{###}	2,10±0,04*	1,91±0,03 ^{###}
Ядерно-цитоплазматичні відношення	0,020±0,006	0,0160±0,0020*	0,021±0,005	0,0155±0,0024 [#]
Відносний об'єм судин в стінці жовчного міхура, %	5,16±0,07*	4,80±0,08 ^{##}	4,82±0,06**	4,30±0,06 ^{##}
Відносний об'єм уражених поверхневих епітеліоцитів, %	47,10±0,63***	58,70±0,72 ^{###}	54,90±0,66***	66,90±0,63 ^{###}

Примітка. # - $P < 0,05$; ## - $P < 0,01$; ### - $P < 0,001$ порівняно з відповідною групою, де в комплекс лікувальних заходів включалася ентеросорбція і магнітолазерна терапія

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється в патогенетичному обґрунтуванні шляхів удосконалення комплексного лікування та післяопераційної реабілітації хворих на обтураційний холестаз на основі застосування в доопераційному та ранньому післяопераційному періоді ентеросорбції та магнітолазерного опромінення крові і зроблено висновки:

1. Обтураційний холестаз супроводжується вираженими деструктивними процесами у паренхімі печінки та жовчовивідних шляхів, суттєвими порушеннями жовчоутворення, біохімічного складу жовчі та крові, вираженою ендogenous інтоксикацією, зростанням показників перекисного окислення ліпідів та зниженням антиоксидного захисту організму.

2. В патогенезі уражень жовчовивідних шляхів та печінки при механічній жовтяниці важливу роль відіграють зміни в системі імунного захисту організму та порушення локальних імунних реакцій в жовчовивідних шляхах. Місцеві імунні реакції в загальній жовчній протоці експериментальних тварин при механічній жовтяниці характеризуються незбалансованим, диспропорційним зростанням плазматичних клітин-продуцентів Ig A, Ig M, Ig G, Ig E та суттєвим порушенням співвідношень між імунітатами, що синтезують основні класи імуноглобулінів (A, M, G). Спостерігається позитивний взаємозв'язок між ступенями патологічних змін в стінці загальної жовчної протоки та кількістю плазмоцитів-продуцентів Ig M та Ig G.

3. Окреме використання ентеросорбції та магнітолазерного опромінення при експериментальному обтураційному холестазі суттєво знижує гіперферментемію, показники ендogenous інтоксикації організму, покращує інтенсивність жовчоутворення, біохімічний склад крові та жовчі, позитивно впливає на перекисне окислення ліпідів та антиоксидний захист організму, суттєво зменшує структурні ураження паренхіми, строми печінки та жовчовивідних шляхів, підвищує імунологічну резистентність організму, істотно покращує місцеві імунні реакції.

4. Поєднане використання ентеросорбції та магнітолазерного опромінення при механічній жовтяниці в експерименті оптимально впливає на функцію і структуру печінки та жовчовивідних шляхів, істотніше посилює загальний та локальний імунний гомеостаз, що вказує на доцільність застосування цієї методики в клінічних умовах.

5. Магнітолазерне опромінення і ентеросорбція покращує ефективність комплексного лікування хворих на обтураційний холестази і супроводжується скороченням термінів лікування на 2,5-4,0 дні та зменшенням летальності з 10,2 до 7,8 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для об'єктивного визначення важкості уражень печінки і жовчних шляхів при обтураційному холестази необхідно враховувати біохімічні зміни крові та жовчі, ступінь ендогенної інтоксикації, перекисного окислення ліпідів та зниження антиоксидного захисту організму.

2. Прогнозування ускладнень з боку печінки та жовчних шляхів при механічній жовтяниці можна здійснити шляхом визначення ступеня порушень локальних імунних реакцій.

3. До програми патогенетично-обґрунтованої терапії, вибору методу оперативного втручання при механічній жовтяниці необхідно включати ентеросорбцію (ентеросгель в дозі до 90 г на добу) та позасудинне магнітолазерного опромінення крові (потужність на виході світловоду 2-3 мВт, тривалість процедури – 20 хв щоденно, курс 6-8 сеансів).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Гнатюк М.С., Дзюбановський І.Я., Синовєрський Л.В., Угляр Ю.В. Особливості локальних імунних реакцій при різних ураженнях жовчного міхура // Шпитальна хірургія. - 1998. - №2. - С. 19-22.

2. Гнатюк М.С., Кіт О.М., Ковальчук О.А., Угляр Ю.В., Юрас І.В. Морфологічна оцінка структурної перебудови жовчного міхура при хронічному холециститі // Шпитальна хірургія. - 1998. - №4. - С. 45-48.

3. Гнатюк М.С., Угляр Ю.В., Кіт О.М. Вплив магнітолазерного опромінення на функцію печінки при механічній жовтяниці // Вісник наукових досліджень. - 1998. - №3-4. - С. 78-79.

4. Кіт О.М., Угляр Ю.В., Гнатюк М.С., Господарський А.Я. Порушення окисно-відновних процесів і їх корекція у хворих до і після операції на жовчовивідних шляхах // Вісник наукових досліджень. - 1998. - №5-6. - С. 15-17.

5. Гнатюк М.С., Кіт О.М., Ковальчук О.Л., Угляр Ю.В., Юрас І.В. Вікові особливості структурної перебудови стінки жовчного міхура в експериментальних тварин // Шпитальна хірургія. - 1999. - № 2. - С. 91-94.

6. Ковальчук Л.Я., Гнатюк М.С., Беденюк А.Д., Венгер І.К., Угляр Ю.В. Особливості змін місцевого імунного гомеостазу при холециститах // Галицький лікарський вісник. - 1999. - Т.6, №3. - С. 21-22.

7. Гнатюк М.С., Гудима А.А., Угляр Ю.В. Морфометрична оцінка структурної перебудови печінки та жовчовивідних шляхів при токсичних ураженнях // Принципи, пропозиції, симетрії, структурної гармонії та математичного моделювання в морфології. - Вінниця, 1997. - С. 48-49.

8. Угляр Ю.В. Вплив магнітолазерної терапії на компенсаторно-адаптаційні процеси в жовчних шляхах при механічній жовтяниці // Матер. I Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль: Укрмедкнига, 1997. - С. 367-368.

9. Угляр Ю.В., Гнатюк Р.М. Вплив ентеросорбції та магніто лазерного опромінення на локальні імунні процеси при механічній жовтяниці // Матер. II Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. - С. 86-87.

10. Матвійчук І., Тугаров Ю., Угляр Ю. Вікові структурно-функціональні зміни мікроциркуляторного русла жовчного міхура // Матер. IV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль: Укрмедкнига - 2000. – С. 316-317.

АНОТАЦІЯ

Угляр Ю.В. Обґрунтування застосування магнітолазерного опромінення та ентеросорбції у хворих на механічну жовтяницю. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, 14.01.03 – хірургія. – Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2000 р.

Дисертація присвячена питанням вдосконалення методів комплексного лікування та післяопераційної реабілітації хворих на механічну жовтяницю з використанням магнітолазерного опромінення та ентеросорбції.

На основі експериментальних досліджень з допомогою комплексу біохімічних, фізіологічних, імунологічних, морфологічних, морфометричних, математичних та статистичних методів обґрунтовано позитивний вплив магнітолазерного опромінення і ентеросорбції на адаптаційно-компенсаторні процеси в печінці та жовчовивідних шляхах при обтураційному холестазі.

Розроблені та впроваджені в клінічну практику нові методи комплексного корегуючого лікування механічної жовтяниці з включенням ентеросорбції та магнітолазерної терапії. При проведенні аналізу досліджуваних показників дана порівняльна характеристика запропонованих та загальноприйнятих методів корекції обтураційного холестазу.

Ключові слова: механічна жовтяниця, магнітолазерне опромінення, ентеросорбція, печінкова недостатність, жовчовивідні шляхи.

АННОТАЦІЯ

Угляр Ю.В. Обоснование применения магнитолазерного облучения и энтеросорбции у больных с механической желтухой. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского, Тернополь, 2001.

Диссертация посвящена вопросам усовершенствования методов комплексного лечения и послеоперационной реабилитации больных с механической желтухой с использованием магнитолазерного облучения и энтеросорбции.

Произведено экспериментальное обоснование применения магнитолазерного облучения и энтеросорбции для улучшения компенсаторных и регенераторных процессов в печени и желчевыводящих путях при механической желтухе. Для этого использовано 284 половозрелых белых крыс-самцов линии Вистар и обследовано 116 больных с механической желтухой. Изучено желчевыделительная и экскреторная функция печени, состав желчи, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лужной фосфатазы, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, фагоцитарная активность лейкоцитов, количество иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) и циркулирующих иммунных комплексов в крови, местные иммунные реакции у

желчевыводящих путях, степень эндогенной интоксикации, производились также морфологические и морфометрические исследования.

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что обтурационный холестаз сопровождается выраженными деструктивными процессами в паренхиме печени и желчевыводящих путей, существенными нарушениями желчеобразования, желчевыделения, биохимического состава желчи и крови, выраженной эндогенной интоксикацией, ростом показателей перекисного окисления липидов и снижением параметров антиоксидантной защиты, нарушением общей иммунной резистентности организма и местных иммунных процессов. При этом наблюдалась корреляционная взаимосвязь между степенью патологических изменений стенки общего желчного протока и количеством плазматических клеток – продуцентов иммуноглобулинов А и М в его слизистой.

Отдельное использование энтеросорбции и магнитолазерного облучения при обтурационном холестазе существенно снижает гиперферментемию, эндогенную интоксикацию организма, улучшает интенсивность желчеобразования, биохимический состав крови и желчи, положительно влияет на перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту организм, существенно уменьшает патогистологические изменения паренхимы, стромы печени и желчевыводящих путей, повышает общий и местный иммунные гомеостазы. Совместное использование энтеросорбции и магнитолазерного облучения при механической желтухе наиболее положительно влияет на структуру и функцию печени и желчевыводящих путей, наиболее существенно улучшает степень перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту организма, местные иммунные процессы в исследованных структурах, повышает иммунологическую резистентность организма.

Новые методы комплексного корректирующего лечения механической желтухи с включением энтеросорбции и магнитолазерной терапии разработаны и внедрены в клиническую практику.

При проведении анализа исследуемых показателей дана сравнительная характеристика предлагаемых и общепринятых методов коррекции обтурационного холестаза.

Ключевые слова: механическая желтуха, магнитолазерное облучение, энтеросорбция, печеночная недостаточность, желчевыводящие пути.

SUMMARY

Uhlyar Yu.V. Application of magneto-laser and enteroabsorbtion in patients with obstructive jaundice. – Manuscript.

This dissertation is for acquiring the candidate of medical science degree. 14.01.03 – surgery. – I.Y. Horbachevskiy Ternopil State Medical Academy, MPH Ukraine, Ternopil, 2001.

The dissertation is devoted to improvement of treatment and postoperative rehabilitation of patients with obstructive jaundice by means of using magneto-laser irradiation of blood and enteroabsorbtion.

Magneto-laser irradiation and enteroabsorbtion improve adaptative and compensative processes in liver and bile ducts in cases of obstructive jaundice, which was proved with the results of experiments, biochemical, morphological and morphometrycal, and statistical studies.

The new methods of corrective treatment of obstructive jaundice have been worked out and introduced into clinical practice. These results were compared with commonly used methods of obstructive cholestasis correction.

Key words: obstructive jaundice, magneto-laser irradiation, enteroabsorbtion, hepatic insufficiency, bile ducts.