

Тимербулатов Шамиль Вилевич - к.м.н., ассистент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИПО БГМУ, т/ф 8(347)2555457.

Исмагилова Юлия Маратовна - врач-эндоскопист, Больница скорой медицинской помощи, г.Уфа, ул. Батырская, д.39/2 тел. 8(347)2552175.

Ямалов Рустем Азатович - к.м.н, зав. абдоминальной хирургией, Больница скорой медицинской помощи.

Шарафутдинов Рашит Раисович - врач-эндоскопист, Больница скорой медицинской помощи.

Бакиров Эльдар Рифович - врач-эндоскопист, Больница скорой медицинской помощи.

Гатауллина Элина Зуфаровна – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИПО БГМУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев, Г.А. Динамика осложнений язвенной болезни в Курской области за 20 лет. - с.6.
2. Брюсов, П.Г. Определение величины кровопотери в неотложной хирургии // Вестник хирургии им.Грекова. - 1986. - №12. - С.122-127.
3. Крылов, Н.Н. Кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта: причины, факторы риска, диагностика и лечение // Рос.журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -2001. - №2. - С.76-87.
4. Румянцев, А.Г. Клиническая трансфузиология / А.Г.Румянцев, В.А.Аграненко – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. - С.202-203.
5. Савельев, В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство/В.С.Савельев, А.И.Кириенко - 3т. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Т.1. – 864 с.
6. Сотников, В.Н. Эндоскопическая диагностика и эндоскопические методы лечения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта: Учебное пособие/В.Н.Сотников, Т.К.Дубинская, А.А.Разживина - М.:РМАПО, 2000. - 48с.
7. Blatchford, O. Acute upper gastrointestinal hemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study BMJ/ Blatchford O, Davidson L.A., Murray W.R.-1997.-vol.315.-p.510-514.
8. Giebert, D.A. Acute upper gastrointestinal bleeding/ D.A. Giebert, F.E.Silverstein // Gastroenterologic endoscopy/Ed.M.V.Sivak.-2nd ed.-W.B.Saunders company,2000.-vol.1.-p.284-289.
9. Kim Karen, E. MD, Acute Gastrointestinal Bleeding/Kim Karen, E.- 2003.- vol.292.-p.11-151.
10. Longstreth, G.F. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study/ G.F. Longstreth//Am. J.Gastroenterol.-1995.-vol.90.-p.206-210.
11. Morran, C.G. Gaster D.S. Complications of peptic ulceration//Peptic ulcer/Ed.D.C.Carter.- Churchill Livingstone, 1983.p.115-131.
12. Rockall T.A., Logan R.F., Delvin H.B. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal hemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage. BMJ, 1995.-vol 311.-p.222-226.
13. Vokurka J., Wechsler J., Zak J. Endoscopic and surgical treatment of acute bleeding gastrointestinal ulcers. Bratislavske Lisk.Listy.-1997.-vol.98-№3-p.163-165.
14. Vreeburg E.M., Snel P., de Bruijne J.W. Acute upper gastrointestinal bleeding in the clinical outcome. BMJ, 1997.-vol.92.-p.236-243.

УДК 616.361-002.3-085.281.33

© В.С. Пантелеев, М.А. Нартайлаков, Д.Р. Мушарапов, Г.Р. Баязитова, 2010

В.С. Пантелеев², М.А. Нартайлаков¹, Д.Р. Мушарапов, Г.Р. Баязитова¹
**АНТИМИКРОБНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
 В СОЧЕТАНИИ С ЛАЗЕРНОЙ АКТИВАЦИЕЙ АНТИБИОТИКОВ
 У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМ ХОЛАНГИТОМ**

¹ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». г. Уфа

²ГУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа

Представлены результаты лечения 54 больных с гнойным холангитом. В основной группе пациентов использована методика фотодинамического воздействия на инфицированную желчь фотосенсибилизатором второго поколения «Фотодитазин®» в сочетании с лазероантибиотикотерапией. Примененная нами методика лечения гнойного холангита позволила быстро нормализовать клеточный состав желчи, а также снизить к 3 суткам после начала лечения уровень бактериохлолии до 103 КОЕ/мл у 69% пациентов. Путем фотодинамического воздействия «Фотодитазином®» в сочетании с лазероантибиотикотерапией удалось добиться снижения послеоперационных гнойно-септических осложнений с 27,2% до 12% и сократить сроки лечения больных на первом, дооперационном, этапе лечения.

Ключевые слова: «Фотодитазин®», фотодинамическое воздействие, гнойный холангит, лазероантибиотикотерапия.

W.S. Panteleev, M.A. Nartailacov, D.R. Musharapov, G.R. Bajazitova
**ANTIMICROBIC PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMBINATION WITH LASER
ACTIVATION OF ANTIBIOTICS AT PATIENTS WITH PURULENT CHOLANGITIS**

We represent the results of 54 patients treatment with purulent cholangitis. The method of photodynamic influence on the infected bile by means of photosensibilizer of the second generation («Photoditasinum») in combination with laseroantibioticotherapy was used in the main group of the patients. We also managed to reduce bacteriocholiae lever to 1000 koe/ml with 69% of the patients by the third day after the starting point of the treatment. By means of «Photoditasinum» photodynamic influence in combination with laseroantibioticotherapy we managed to reduce postoperative purulent-septic complications from 27,2% to 12% and to reduce the patients theatment terms at the first preoperative treatment stage.

Key words: «Photoditasinum», photodynamic influence, purulent cholangitis, laseroantibioticotherapy

Острый гнойный холангит является самым грозным осложнением ряда заболеваний желчевыводящей системы. У больных происходит резко выраженные нарушения функции жизненно важных органов, особенно печени, где нередко определяются очаги некроза, возникает тяжелая интоксикация, угроза сепсиса и образования множественных абсцессов печени [2,4,5,6,17]. По данным разных авторов, холангит осложняет течение заболеваний гепатобилиарного тракта в 15-30% случаев, а летальность составляет от 13 до 40% [1,4,13]. В лечении холангита на сегодняшний день имеется ряд нерешенных проблем. Довольно частое стертное течение и «маскировка» ранних проявлений холангита, а также нарастающая устойчивость патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам с их системной токсичностью побуждают к поиску новых, эффективных методов лечения [8, 13]. Одним из таких методов является антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) [3]. Первым фотодинамический эффект при фотоинактивации описал О. Raab в 1900 году [19]. В настоящее время АФДТ использует опыт, накопленный при фотодинамической терапии (ФДТ) опухолей. Бактерицидное и бактериостатическое воздействия АФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний осуществляются посредством генерации синглетного кислорода фотосенсибилизаторами (ФС), находящимися вне- и внутриклеточно, с последующим каскадом фототоксических реакций в результате чего микроорганизмы уничтожаются [3,10,18]. Короткое время жизни синглетного кислорода, появляющегося в микробных клетках, обуславливает высокую селективность его лечебного действия [12]. Имеются сведения об использовании АФДТ в комплексном лечении гнойных ран и трофических язв в результате бактерицидного действия [9, 16]. Клинические и микробиологические исследования доказали высокую эффективность АФДТ при хроническом гнойном гайморите [11]. Положительные результаты получены при использовании АФДТ у больных с инфицированным эхино-

коккозом печени [14]. Важной особенностью АФДТ является отсутствие травматизации тканей, болей и аллергических реакций [3,10]. При лечении больных с гнойно-септическими заболеваниями актуальной на сегодняшний день является задача повышения общей резистентности организма с одновременной оптимизацией дозы и способа введения антибиотика [8,20]. С целью профилактики и купирования патологического процесса используют лазерное излучение [7, 21].

В литературе нами не найдено сведений о фотодинамическом воздействии в комплексном лечении больных гнойным холангитом. Это и послужило побудительной причиной данного исследования.

Материал и методы

В условиях Республиканской клинической больницы им. Г.Г.Куватова г. Уфы в период с января 2006 по июль 2010 года находились на лечении 54 пациента с гнойным холангитом. Среди таких больных чаще всего встречались пациенты, имеющие основное заболевание: холедохолитиаз – 29(54%), реже – резидуальный холедохолитиаз – 10(19%), стеноз большого дуоденального соска (БДС) – 9(16%), стриктуры желчных протоков и желчевыводящих анастомозов – 6(11%).

Из 54 у 25 пациентов (основная группа) применена разработанная нами методика лечения гнойного холангита. В группе контроля (29 пациентов) консервативное лечение гнойно-септических осложнений проводилось путем традиционной прайзерной (спасающая жизнь) полиантибиотикотерапии. Клинические группы были однородными по полу и возрасту. Возрастная категория отобранных больных была сопоставима в обеих группах и составила от 21 года до 74 лет.

На сегодняшний день мы придерживаемся двухэтапной тактики лечения больных с механической желтухой и гнойным холангитом. На I этапе с целью декомпрессии желчевыводящих протоков выполняли чрескожную чреспеченочную холангиостомию (ЧЧХС) под рентгеновским или УЗ - контролем. После устранения желчной гипертензии и эндо-

генной интоксикации, снижения количества микробов в желчи ниже критического, улучшения общего состояния больного переходили ко II радикальному этапу лечения – операции. В связи с этим ЧЧХС производилась в обеих группах больных. Однако выполнение только ЧЧХС не позволяет быстро и эффективно купировать явления гнойного холангита и справиться с патогенной микрофлорой во внутривенных желчных протоках.

Для достижения эффективной элиминации микрофлоры из печеночной ткани в максимально короткие сроки и предотвращения развития холангиогенных абсцессов печени с возможным развитием билиарного сепсиса нами разработан принципиально новый способ лечения гнойного холангита (патент на изобретение РФ № 2392986 от 27.07.10). В основе метода лежит эффект фотодинамического воздействия в сочетании с лазерной активацией антибиотиков на гнойный процесс в желчных протоках. В результате фотохимической реакции, возникающей от воздействия лазерного излучения на фотосенсибилизатор, введенный в очаг воспаления, и лазерной активации антибиотика достигается бактерицидный эффект. Если обычно при АФДТ для возбуждения фотосенсибилизатора лазерное излучение доставляется непосредственно к месту его накопления, то мы для достижения эффекта выполняли фотомодификацию крови путем ее внутривенного лазерного облучения длиной волны 661 нм. В качестве фотосенсибилизатора нами использован отечественный препарат второго поколения на основе водорастворимой формы хлорина Е6 «Фотодитазин®», разработанный ООО «Вета-Гранд» (регистрационное удостоверение № ЛС-001246 от 10.02.06г.). Методика заключалась в следующем: в 40 мл 0,9% раствора натрия хлорида разводили 25 мг концентрата «Фотодитазина®» и вводили под давлением в желчные протоки на 2-е сутки после дренирования через установленный наружный желчный дренаж. После окончания введения препарата дренаж перекрывали. По истечении 2 часов после введения фотосенсибилизатора происходит максимальное прокрашивание поверхностных слоев «желчного дерева», с находящимися в желчи микробами. После этого мы начинали производить внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), для чего использовали полупроводниковый лазерный аппарат «Аткус - 2» (Россия) с излучением в непрерывном режиме, длиной волны 661 нм, мощностью 0,2мВт, экспозицией 30 минут. Параллельно в это же время через другой веноз-

ный коллектор вводили разведенную в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида субстанцию антибиотика (2г цефперазона) в течение 30 минут внутривенно капельно. Через 1 час после завершения внутривенной инфузии антибиотика проводили аппликационную лазеротерапию печени через переднюю брюшную стенку инфракрасным лазерным облучением. Облучение производилось с 6 точек в правом подреберье. Для этого использовали полупроводниковый низкоэнергетический лазерный аппарат «Матрикс-терапевт» (Россия) с излучателем в импульсном режиме, длиной волны 0,89 мкм, мощностью 200 мВт, частотой 3000 Гц, экспозицией 2 минуты на 1 поле облучения, в сумме 12 минут. Через 8 часов от момента введения фотосенсибилизатора наружный желчный дренаж открывали. Фотодинамическое воздействие «Фотодитазином®» выполняли всего дважды с равной дозировкой препарата на 2-е и 3-и сутки после выполнения ЧЧХС. Лазероантибиотикотерапию цефперазоном с ВЛОК продолжали ежедневно до 5-7 раз за курс лечения 1 раз в сутки. В контрольной группе больных проводили внутривенную антибактериальную терапию цефперазоном 2 раза в сутки в сочетании с промыванием желчных протоков водным раствором хлоргексидина.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных прикладных статистических программ «Statistica 7.0» и «Microsoft Office Excel® 2010». Различия анализируемых количественных и качественных показателей при проверке гипотез считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для изучения микрофлоры с микробным числом у больных с гнойным холангитом нами проведены бактериологические исследования желчи. Среди всех обследованных положительные результаты посевов желчи получены у 100%. В 30% наблюдений выявлена смешанная микрофлора. Аэробные и анаэробные микроорганизмы представлены грамотрицательными и грамположительными палочками и кокками. В подавляющем большинстве наблюдений желчь содержала грамотрицательную условно-патогенную флору.

У больных контрольной группы на 6-7-е сутки после декомпрессии желчных путей из печеночной желчи выделены высокоустойчивые к антибиотикам штаммы госпитальной инфекции в концентрации 10^6 КОЕ/мл и выше. Примененная нами методика в основной группе больных позволила снизить к 3-4-м

суткам от начала лечения уровень бактериохлолии до 10^3 КОЕ/мл у 69% пациентов. Сочетанное лечение в основной группе привело к быстрой нормализации клеточного состава желчи. Так, на 4-е сутки количество лейкоцитов и эпителиальных клеток не превышало 20 и 10 в поле зрения соответственно (30 и 20 в контрольной группе). В основной группе больных количество лейкоцитов крови снижалось быстрее и приходило к уровню нормальной величины. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) на 7-е сутки после проведенного лечения снижался с $4,4 \pm 0,9$ до $0,7 \pm 0,2$ при норме $1,2 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФА) перед началом лечения составила $52,1 \pm 5\%$ в, а на 12-е сутки после лечения - $69,3 \pm 3\%$, что было выше нормальной величины ($65,0 \pm 3\%$). Абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) на 12-е сутки после начала лечения повышалось до $1,6 \pm 0,2$ тыс. в 1мм^2 , при исходной величине $1,2 \pm 0,15$ тыс. в 1мм^2 . В контрольной группе все показатели нормализовались на $4 \pm 1,2$ сутки позднее, и в связи с этим радикальная операция производилась позже, чем в основной группе, а сроки стационарного лечения увеличивались (табл.1).

Таблица 1
Основные результаты лечения больных с гнойным холангитом

Группы	Средние сроки проведения 2 этапа операции, сутки $p = 0,002$	Средние сроки стац. лечения, сутки $p = 0,002$	Частота послеоперационных осложнений $p = 0,012$		Частота послеоперационной летальности $p > 0,05$	
			абс.	%	абс.	%
1-я группа	$7,3 \pm 3,2^*$	$23,2 \pm 4,4^*$	3*	12	1	4
2-я группа	$9,8 \pm 2,4$	$26,7 \pm 3,6$	8	27,2	2	6,9

* Достоверность различий основной группы с группой контроля.

Исследование иммунологической реактивности после проведенного лечения у больных контрольной группы выявило нормализацию ее показателей на 3 ± 1 суток позже по сравнению с основной группой. Улучшение показателей фагоцитоза шло параллельно снижению уровня билирубина сыворотки крови, уменьшению желтухи, улучшению общего состояния больных. При оценке полученных результатов в основной группе больных выявлены четкая тенденция, связанная с более выгодным энергетическим балансом протекания биохимических процессов в орга-

низме после лазерного воздействия, а также быстрая регрессия симптомов холестаза, которая коррелировала с положительной динамикой биохимических показателей. В результате анализа послеоперационных осложнений, возникших после проведенных радикальных операций, выявлено, что применение разработанной нами методики лечения позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений (табл.2).

Таблица 2
Структура послеоперационных осложнений в контрольной и основной группах

Осложнения	Контрольная группа (n=29)		Основная группа (n=25)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Билиарный сепсис	1	3,4	-	-
Несостоятельность швов ХДА	1	3,4	-	-
Абсцесс брюшной полости	2	6,8	1	4
Холангиогенные абсцессы	2	6,8	1	4
Нагноение послеоперационной раны	2	6,8	1	4
Всего...	8	27,2	3	12

Заключение

При лечении больных гнойным холангитом наиболее оптимальной является двух-этапная тактика лечения. Выполнение минимально инвазивной чрескожной чреспеченочной декомпрессии желчных протоков позволяет стабилизировать состояние больных, снизить уровень билирубинемии и тем самым подготовить больных к радикальному этапу операции с меньшим риском. Известно, что при любом виде транспорта и выведении антибактериального препарата только 1% введенной дозы попадает в суточный объем желчи. Исходя из этого, по нашему мнению, антимикробная фотодинамическая терапия «Фотодитазином®» в сочетании с лазерной активацией антибиотиков способствует более раннему ускорению элиминации микрофлоры из желчи, купированию явлений гнойного холангита и предотвращению развития гнойно-септических осложнений с возможным развитием билиарного сепсиса. Примененная нами методика позволила сократить курс антибиотикотерапии в 1,2 раза, сроки лечения больных до основного, радикального этапа в среднем на 3 суток ($p = 0,002$), сроки стационарного лечения на 4 суток ($p = 0,002$), снизить количество послеоперационных осложнений с 27,2 до 12% ($p = 0,012$).

Сведения об авторах статьи:

Пантелеев Владимир Сергеевич - кандидат медицинских наук, заведующий отделением лазерной хирургии ГУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, ассистент кафедры общей хирургии Башкирского государственного медицинского университета. (450005 г. Уфа, ул. Достоевского 132, РКБ им. Г.Г. Куватова, отделение лазерной хирургии, т. (3472)79-03-93; факс (3472)28-77-77; w.s.panteleev@mail.ru).

Нартайлаков Мажит Ахметович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Башкирского государственного медицинского университета, директор хирургической клиники ГУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, тел. (347) 228-79-94.

Мушарапов Денис Разихович - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии Башкирского государственного медицинского университета, тел. (3472)28-79-94.

Баязитова Гузель Рафаэлевна - ассистент кафедры общей хирургии Башкирского государственного медицинского университета, тел. (3472) 28-79-94.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдеев, Р.Р. Комплексное лечение гнойного холангита: дис.... канд. мед. наук. – Уфа, 2003.
2. Ахаладзе, Г.Г. Абсцессы печени / Г.Г. Ахаладзе, И.Ю. Церетели // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2006.- Т. 11, № 1.- С. 97 – 105.
3. Васильев, Н.Е. Антимикробная фотодинамическая терапия / Н.Е. Васильев, А.П. Огиренко // *Лазерная медицина*. - 2002. – Т.6, № 1.- С. 32-38.
4. Гальперин, Э.И. Билиарный сепсис: некоторые особенности патогенеза / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе // *Хирургия*.-1999. - № 10. - С. 24-28.
5. Гальперин, Э.И. Руководство по хирургии желчных путей / Э.И. Гальперин, П.С. Ветшев М: Видар, 2006.- С. 122 - 165.
6. Гальперин, Э.И. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях / Э.И. Гальперин, Ю.М. Дедерер – М.: Медицина, 1987. – С. 14 - 15.
7. Гейниц, А.В. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц С.В.Москвин, Г.А.Азизов – М., Тверь: «Триада», 2006. – С. 108 – 114.
8. Герцен, А.В. Лазероантибиотикотерапия / А.В.Герцен, Т.А. Васина., А.А.Белопольский - М.: Региональная общественная организация ученых по проблемам геофизики, 2002. – С. 13 – 108.
9. Дербенев, В.А. Фотодитазин в комплексном лечении гнойных ран / В.А. Дербенев, А.М. Азимшоев, А.Д. Шарифов // *Российский биотерапевтический журнал* . - 2007. – Т.6, №2. – С.14.
- 10.Ефимова, Е.Г. Антимикробные эффекты фотодинамической терапии / Е.Г. Ефимова, А.А. Чейда, Е.В. Гарасько [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. - 2007. - Т.6, №1.- С.15.
- 11.Исаев, В.М. Фотодинамическая терапия в лечении хронического гайморита / В.М. Исаев, А.Н. Наседкин, В.Г. Зенгер [и др.] // *Лазерная медицина* .- 2007. – Т.11, № 2. – С.34-39.
- 12.Красновский, А.А. мл. Фотодинамическое действие и синглетный кислород. - М.: Биофизика, 2004. - С. 305-321.
- 13.Нартайлаков, М.А. Хирургия печени и желчных путей.- Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана»,2005.- С. 54 – 58.
- 14.Пантелеев, В.С. Возможности применения углекислотного лазера и геля-пенетратора «Фотодитазин®» при лечении инфицированного и рецидивного эхинококкоза печени / В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, И.Н. Мамоян, М.А. Нартайлаков // *Пермский медицинский журнал*.-2009. - № 3. – С. 83-89.
- 15.Лазероантибиотикотерапия гнойного холангита: Тез. докл. науч.-практ. конф. с международным участием «Лазерная медицина XXI века», 9 – 10 июня 2009,Москва.,2009.
- 16.Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия неопухолевых заболеваний / Е.Ф. Странадко, П.И. Толстых // *Актуальные аспекты лазерной медицины: Сб. науч. тр.* – М., 2002. – С. 365-366.
- 17.Шевченко, Ю.Л. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, Ю.М. Стойко и [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*.- 2008. - Т. 13, №4. - С. 96-105.
- 18.Potter W.R. The theory of photodynamic Therapy dosimetry consequences of Photodestruction of sensitizer / W.R. Potter, T.S. Mang, T.J. Dougherty // *Photochem. Photobiol.*-1987.-Vol. 46. № 1.- P. 97-101.
- 19.Raab O. Über die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien / O. Raab // *Biol.* – 1900. - Bd.39 – P. 524-529.
- 20.Serrarols S.M. Old diseases and new antibiotics / S.M. Serrarols // *Aten Primaria*. – 1993. – Vol.10. № 2 – P. 679 - 681.
- 21.Wilson M. Bactericidal effect of laser light and its potential use in the treatment of plaque-related diseases / M. Wilson // *J. Immunol. Methods*. – 1994. - Vol.168 № 2.-P. 245-252.