

На правах рукописи

ПОЦЕЛУЕВА

Светлана Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ КОЖИ И КИШЕЧНИКА В
УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСЕМИИ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА**

3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ульяновск - 2021

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: **Власов Алексей Петрович**, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Горский Виктор Александрович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра экспериментальной и клинической хирургии, профессор кафедры

Ларичев Андрей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» декабря 2021 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.422.03 при ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: г. Ульяновск, ул. Набережная р. Свияги, 10б, корп. 1, ауд. 703

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ульяновского государственного университета и на сайте вуза <https://www.ulsu.ru>, с авторефератом – на сайте Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Отзыв на автореферат просим присылать по адресу: 432068, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42, УлГУ, отдел подготовки кадров высшей квалификации

Автореферат разослан « » 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Серов Валерий Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

С появлением возможности выполнения малоинвазивных лапароскопических оперативных доступов количество послеоперационных осложнений заметно снизилось (Сажин А.В. и др., 2020; Чарышкин А.Л., Ярцев М.М., 2020; Goumard C. et al., 2015; Heinrich S. et al., 2017; Кек Т. et al., 2021).

Однако, к сожалению, на сегодняшний момент во многих случаях единственным возможным вариантом остается традиционный лапаротомный доступ, на фоне которого нередко возникают различного рода осложнения. Достаточно распространенными осложнениями со стороны лапаротомных ран являются нагноение, серома, гематома. Гораздо реже встречаются другие осложнения: краевой некроз кожи и инфаркт подкожно-жировой клетчатки (Измайлов А.Г. и др., 2017; Ларичев А.Б. и др., 2020; Abdalla S. et al., 2018; Bromley M., 2018). Инфекционные осложнения области хирургического вмешательства являются актуальной проблемой современной колоректальной хирургии. Возникая в 11-26% случаев, они вызывают не только увеличение расходов на лечение и удлинение послеоперационного койко-дня более чем в 3 раза, но и снижение пятилетней общей выживаемости на 18% (Шельгин Ю.А., 2018; Gomila A., 2017).

Несмотря на колоссальные успехи современной медицины, в том числе и высокий уровень развития абдоминальной хирургии, одной из тяжелейших проблем в раннем послеоперационном периоде после резекций и реконструктивных операций на полых органах брюшной полости является несостоятельность швов анастомоза (Пойда А.И., Мельник В.М., 2010; Горский В.А. и др., 2014; Хасанов А.Г. и др., 2020; Алексеев М.В. и др., 2021). По данным отечественных и зарубежных авторов, частота данного осложнения варьирует от 3 до 32,1%, а летальность при возникновении несостоятельности кишечного шва достигает от 5,7 до 89,0% (Мартынов В.Л. и др., 2012; Винник Ю.С. и др., 2014; Карачун А.М. и др., 2018; Артемкин Э.Н. и др., 2020; Holmer C. et al., 2014).

Особенно острой стоит проблема оптимизации репаративного процесса различных ран в отягощенных условиях, в частности при остром перитоните, неизменно сопровождаемыми которого являются синдром эндогенной интоксикации и оксидативный стресс, патогенное действие которых, безусловно, не может не отразиться на процессе заживляемости тканей (Гаврильев С.Н. и др., 2010; Савельев В.С., Петухов В.А., 2012; Вайнер Ю.С. и др., 2017; Мидленко В.И. и др., 2019; Жариков А.Н. и др., 2020).

Вышеперечисленное свидетельствует об актуальности проблемы улучшения течения репаративного процесса различных тканей, особенно в отягощенных условиях.

Степень разработанности темы исследования

Хирургическое лечение острого перитонита – одна из немногих проблем в абдоминальной хирургии, которая, несмотря на большие успехи, остается в центре внимания. Это обусловлено многими обстоятельствами, одним из которых является высокая вероятность развития осложнений, в том числе раневых, включая срыв репаративного процесса и по линии швов кишечного анастомоза. В направлении улучшения характеристик репарации проводится большая работа (Вайнер Ю.С. и др., 2017; Жариков А.Н. и др., 2020).

В настоящее время известно, что одной из причин раневых осложнений является нарушение взаимодействия между двумя факторами – бактериальным агентом, со свойственными ему вирулентностью и патогенностью, и состоянием иммунной реактивности макроорганизма пациента (Смолькина А.В. и др., 2013; Курбанов К.М. и др., 2014). Кроме того, немаловажное значение в нарушении репаративных процессов в операционной ране принадлежит и местным изменениям в зоне раневого дефекта, таким как локальное угнетение иммунных реакций, уровень содержания эндотоксинов, нарушение микроциркуляции и др. (Власов А.П. и др., 2018).

Безусловно, большой успех в профилактике раневых осложнений внес метод антибиотикопрофилактики, благодаря которому существенно сократи-

лось количество гнойных раневых осложнений (Кукош М.В. и др., 2012; Назаров Ш.К., Алимов Х.Н., 2015; Ларичев А.Б. и др., 2018).

В настоящее время существует большое количество различных индукторов регенерации (физиотерапевтических и лекарственных), направленных на улучшение репаративно–регенераторной функции поврежденных тканей, стимулировать заживление ран и ускорить выздоровление пациента с минимизацией раневых осложнений (Аманбаев М.А., 2010; Черданцев Д.В. и др., 2015; Горский В.А. и др., 2014; Tevlin R., et al., 2015).

До настоящего времени остается актуальным вопрос поиска и разработки новых способов терапии, позволяющих улучшить репаративный процесс тканей в отягощенных условиях с использованием схем терапии, непосредственно направленных не только на индукцию репарации самых регенерирующих структур, но и на создание условий для физиологического течения заживления (Шулутко А.М. и др., 2011; Вайнер Ю.С. и др., 2017; Образцова А.Е. и др., 2021).

Цель работы. В условиях эндотоксемии и оксидативного стресса перитонеального происхождения определить причины замедления процесса заживления тканей лапаротомной раны и кишечника, на основе чего разработать схемы по оптимизации репаративного процесса.

Задачи

1. В эксперименте в условиях эндогенной интоксикации и оксидативного стресса, развившихся при остром перитоните, изучить процесс заживления тканей лапаротомной раны и кишечника; в клинике в аналогичных условиях – лапаротомной раны.

2. Провести сравнительную оценку репаративного процесса в неосложненных условиях, а также в условиях эндогенной интоксикации и оксидативного стресса.

3. На основе полученных данных определить причины замедления течения процесса заживления тканей в осложненных условиях и разработать способ прогнозирования течения репаративного процесса.

4. Экспериментально-клинически установить эффективность препарата метаболического типа действия ремаксолола в активизации процесса заживления тканей в условиях эндогенной интоксикации и оксидативного стресса.

Научная новизна

В неотягощенных условиях, а также при эндогенной интоксикации и оксидативном стрессе перитонеальной природы в эксперименте изучены заживление и трофика тканей в области раны кожи и раны тонкой кишки.

Доказано, что замедленное течение репаративного процесса раны кожи и кишечника в отягощенных эндогенной интоксикацией и оксидативным стрессом условиях на организменном уровне сопровождаются выраженными нарушениями метаболизма регенерирующих структур (местный уровень): ухудшение биоэнергетики, интенсификация перекисного окисления мембранных липидов. Выявлена корреляционная зависимость между исследованными показателями на организменном и органном уровнях.

Установлено, что применение препарата метаболического типа действия ремаксолола в эксперименте и клинике при остром перитоните в раннем послеоперационном периоде улучшает течение процесса заживления, стабилизируя трофику тканей в области регенерации.

Экспериментально-клинически показано, что одними из положительных эффектов препарата являются уменьшение явлений эндогенной интоксикации за счет быстрого восстановления детоксикационной функции печени, а также снижения оксидативного стресса.

Разработан способ прогнозирования течения заживления ран при остром перитоните в раннем послеоперационном периоде (патент на изобретение № 2683312).

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе дана комплексная оценка функционально-метаболического состояния тканей в области лапаротомной раны и раны кишечника, процесса их заживления и расстройств гомеостаза на организменном уровне, в частности эндогенной интоксикации и оксидативного стресса. В отягощенных перитони-

том условиях показана зависимость репаративной регенерации тканей не только от трофики регенерирующих структур, но и от изменения ряда гомеостатических показателей.

Доказана эффективность комплексной терапии с препаратом метаболического типа действия ремаксоло в улучшении репаративной регенерации различных ран в условиях эндогенной интоксикации и оксидативного стресса перитонеального происхождения.

На основе разработанного способа возможно прогнозирование течения заживления ран при остром перитоните в раннем послеоперационном периоде, что позволит своевременно корректировать терапию и улучшит клинические результаты.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведены экспериментальные и клиничко-лабораторные исследования. В эксперименте на модели острого перитонита изучен процесс заживления тканей лапаротомной раны и кишечника с исследованием трофики тканей регенерирующих структур и расстройств гомеостаза на организменном уровне. У больных острым перитонитом также проведены такого рода изыскания. Установлена сопряженность течения репаративного процесса не только с трофикой тканей по линии швов, но и расстройствами гомеостаза на организменном уровне – эндогенной интоксикацией и оксидативным стрессом. На основе полученного научного фактического материала разработаны новые схемы, позволяющие улучшить течение репаративного процесса. Исследование выполнено с учетом принципов доказательной медицины. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов статистического анализа

Положения, выносимые на защиту

1. При эндогенной интоксикации и оксидативном стрессе перитонеальной природы происходит угнетение процесса заживления тканей раны тонкой кишки и лапаротомной раны.

2. В основе нарушения репарации ран важное значение имеют ухудшение биоэнергетики, интенсификация перекисного окисления мембранных ли-

пидов тканей, захваченных в шов. Изменения показателей в регенерирующих тканях сопряжены с выраженностью эндогенной интоксикации и оксидативного стресса.

3. Применение препарата метаболического типа действия ремаксола в раннем послеоперационном периоде улучшает трофику тканей по линии швов кишечника и кожи, что оптимизирует процесс заживления. Одним из положительных эффектов препарата являются уменьшение явлений эндогенной интоксикации за счет быстрого восстановления детоксикационной функции печени и снижения оксидативного стресса.

Степень достоверности. Достоверность результатов исследования основана на результатах 27 экспериментальных и клиничко-лабораторных исследований 59 больных, которым в динамике произведена комплексная оценка ряда функциональных показателей печени, о чем свидетельствуют записи в протоколах экспериментальных исследований, а также медицинских картах стационарных больных, представленных на проверку первичной документации. Полученной цифровой материал обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 , корреляционную зависимость – критерия r . при помощи компьютерных программ Statistica 6,0, MS Excel 2007. Вычисления и построение диаграмм, отражающих результаты изученных показателей, производили с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применён текстовый процессор Microsoft Word XP.

Апробация работы. Результаты работы представлены и обсуждены на: научной конференции молодых ученых Мордовского государственного университета (Саранск, 2015-2019), научно-практической конференции врачей России с международным участием (Тверь, 2015). Первом и Втором съездах хирургов Приволжского федерального округа (с Международным участием) (Н. Новгород, 2016, 2018); IV съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2016), 3 Международном Конгрессе «Раны и раневые инфекции» с конференцией «Проблемы анестезии и интенсивной терапии раневых инфекций», посвященного 100-летию со дня рождения М.И. Кузина (Москва, 2016),

Первом съезде хирургов центрального федерального округа РФ (Рязань, 2017) на Огаревских чтениях – научно-практических конференциях Мордовского государственного университета (Саранск, 2016-2020).

Внедрение в практику. Результаты исследований внедрены в практическую деятельность клиники факультетской хирургии при государственном бюджетном учреждении здравоохранения Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница им. С.В. Каткова». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Министерства образования и науки Российской Федерации при обучении студентов IV–V курсов, ординаторов и врачей.

Личный вклад автора в исследование. Автор принимал участие на всех этапах исследования: от разработки концепции научного исследования, его проведения до теоретических обобщений и выводов. Личный вклад автора заключается в наборе экспериментального и клиничко-лабораторного материала, непосредственном участии в наблюдении и обследовании больных в послеоперационном периоде, сборе данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Автором выполнена статистическая обработка результатов, подготовлены публикации и апробация материалов по теме диссертации.

Публикации. Основные положения по теме диссертации изложены в 13 научных работах, 5 из них в изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ, в том числе 2 – в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных Scopus, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 150 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2-х глав собственных исследований, заключения, выво-

дов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 206 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 40 таблиц, 12 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования. Диссертационная работа проведена в клинике факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева». В соответствие с целью и задачами в основу работы легли результаты экспериментальных и клинических исследований.

Экспериментальная часть.

Выполнены эксперименты на 27 взрослых беспородных собаках обоего пола массой от 7,3 до 11,4 кг. В первой группе изучен процесс заживления кожи и кишечника в неосложненных условиях (норме) (n=9), во второй – аналогичные исследования выполнены в условиях перитонита (n=9), в третьей группе – изучен процесс заживления кожи и кишечника при перитоните на фоне препарата метаболического типа действия (n=9).

Животным всех групп под тиопентал-натриевым наркозом производили разрез вентральной стенки брюшной полости по средней линии (лапаротомию). В рану выводили тонкую кишку, производили ее поперечную томию на протяжении 2-х см. Далее рану герметизировали путем наложения традиционного двухрядного шва Альберта-Ламбера. Брюшную полость ушивали наглухо.

Во второй и третьей группах под наркозом животным моделировали каловый перитонит путем введения в брюшную полость 20% каловой взвеси из расчета 0,5 г/кг (Власов А.П., 1991). Через одни сутки под наркозом выполняли лапаротомию, санацию брюшной полости. Далее производили поперечную томию тонкой кишки на протяжении 2-х см, наложение на кишечную рану двухрядного шва Альберта-Ламбера. Брюшную полость также ушивали наглухо.

После операции животным второй и третьей групп выполняли инфузионную и антибактериальную терапию (внутривенные вливания 5% раствор глюкозы и 0,9% раствор хлорида натрия из расчета 50 мл/кг в сутки; внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг

массы тела), в третьей – инфузионную терапию. В третьей группе при остром перитоните в комплексную терапию включали препарат метаболического типа действия ремаксол – внутривенные капельные вливания из расчета 20 мл/кг. При этом общий объем инфузий в этой группе уменьшали на количество введенного препарата.

Сроки наблюдения – до 5 суток. Применялись следующие методики:

- местно: макроскопия на аутопсии; физическую герметичность кишечного шва изучали методом пневмопрессии; определение в тканях по линии швов электрогенеза (по редокс-потенциалу), кровенаполнения, диффузионной способности для кислорода, интенсивности перекисного окисления мембранных липидов, микроциркуляции;

- на организменном уровне: выраженность эндогенной интоксикации по уровню токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы, интенсивность процесса липопероксидации.

Клиническая часть.

Клинико-лабораторные исследования проведены у 59 больного, которые разделены на группы: пациентам первой группы (n=25) проводились открытые хирургические операции по поводу неосложненного (без перитонита) острого аппендицита; второй группы (n=17) – открытые оперативные вмешательства выполнялись по поводу острого аппендицита, осложненного перитонитом; третьей группы (n=17) – также как и больным второй группы открытые хирургические операции, но в раннем послеоперационном периоде ежедневно в течение 5 суток проводились инфузии препарата метаболического типа действия (внутривенные капельные введения препарата в объеме 400,0 мл). Обследованы 16 добровольцев без признаков патологий, показатели которых приняты за референсные.

Критерия включения: возраст больных от 20 до 60 лет; клинические, лабораторно-инструментальные и интраоперационные признаки основного заболевания – острого аппендицита и острого воспаления брюшины (для второй и третьей групп) в виде местного или диффузного гнойного или гнойно-

фибринозного перитонита. Критериями исключения являлись: возраст больных моложе 20 лет и старше 60 лет; катаральная форма острого аппендицита; разлитой (общий) перитонит (что требовало проведение и срединной лапаротомии); сопутствующие заболевания (состояния): сахарный диабет, беременность, онкологические заболевания, ВИЧ и другая тяжелая соматическая патология.

Больным первой группы проводилась антибиотикопрофилактика: внутримышечные введения цефалоспоринов (2,0 г) за 30 мин до операции.

Пациентам второй и третьей групп наряду с антибиотикопрофилактикой в течение 3–4 суток проводилась антибиотикотерапия. Кроме того, этим больным применялась инфузионная терапия – внутривенные инфузии 5% раствор глюкозы и 0,89% раствор хлорида натрия в объеме 1 500 – 2 500 мл. Больным второй и третьей групп в течение 1-2-х ч проводилась предоперационная подготовка. Хирургическое лечение заключалось в удалении червеобразного отростка, в случаях с осложненным перитонитом – санации и дренировании брюшной полости.

Методы исследования: местно: редокс-метрия; цитологические исследования раневого экссудата; оценка микроциркуляции; на организменном уровне: выраженность эндогенной интоксикации; интенсивность процесса перекисного окисления липидов и антиоксидантный ферментный потенциал (по уровню СОД).

Цифровые данные оценивали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента, Хи-квадрат (χ^2), корреляционную зависимость – с использованием критерия r. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$. Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Вычисления производили с помощью программы Microsoft Excel XP. Использован текстовый процессор Microsoft Word XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с целью и задачами в основу работы положены результаты экспериментальных и клинических исследований.

В первой группе экспериментальных исследований нами исследовалась динамика морфофункциональных и биохимических изменений в области раны кишечника и кожи у интактных животных, а также расстройства гомеостаза на организменном уровне.

Нами установлено, что процесс заживления сопровождается местными функционально-метаболическими изменениями в регенерирующих тканях и расстройствами гомеостаза на организменном уровне. Отмеченные изменения существенно не влияли на заживление ран.

В условиях острого перитонита нарушения трофики тканей кишечника и лапаротомной раны, захваченных в шов, изменялись в большей степени.

Нами установлено, что процесс заживления раны кишечника при остром перитоните протекает по типу вторичного натяжения. Причем в начальные сроки после операции по линии внутреннего ряда швов со стороны слизистой оболочки образовывался язвенный дефект – последствия краевого некроза тканей, захваченных шовным материалом внутреннего ряда швов. В последующем раневая поверхность в области дефекта заполнялась грануляционной тканью.

Отметим, что в условиях перитонита отмечена и крайняя степень нарушения заживления тканей в виде нарушения герметичности швов (несостоятельность швов возникла у одного животного).

Отметим, что процесс заживления ран кишечника и брюшной стенки сопровождался выраженными явлениями эндогенной интоксикации (рисунок 1).

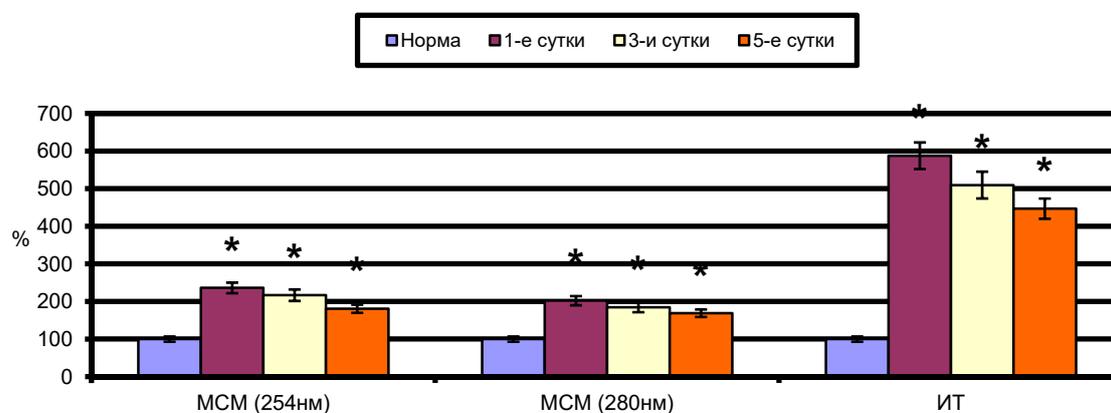


Рисунок 1. – Динамика МСМ и ИТ плазмы по альбумину при перитоните. Норма принята за 100 %; * - достоверные отличия по сравнению с нормой ($p < 0,05$)

В условиях острого перитонита в тканевых структурах кишечника и лапаротомной раны, захваченных в шов, регистрировались выраженные интенсификация липопероксидации и снижение активности супероксиддисмутазы (таблица 1).

Таблица 1. – Показатели интенсивности перекисного окисления липидов и активности супероксиддисмутазы тканей в области швов кишечника в осложненных перитонитом условиях

| Показатель | Норма | Группа | Этапы регистрации | | | |
|---|-----------|--------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | После наложения | 1 сутки | 3 суток | 5 суток |
| Содержание диеновых конъюгатов (усл.ед./мг липидов) | 0,43±0,04 | 1 | 0,56±0,05 | 0,75±0,06 | 0,68±0,04 | 0,52±0,05 |
| | | | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ |
| | | 2 | 0,68±0,04 | 0,89±0,07 | 0,82±0,06 | 0,63±0,05 |
| | | | $p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$ | $p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$ | $p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$ | $p_n < 0,05$ $p_k > 0,05$ |
| Содержание ТБК-реагирующих продуктов (мкмоль/г белка) | 1,24±0,07 | 1 | 1,76±0,09 | 2,31±0,08 | 2,10±0,07 | 1,89±0,08 |
| | | | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ |
| | | 2 | 1,97±0,07 | 2,83±0,11 | 2,71±0,09 | 2,29±0,08 |
| | | | $p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$ |
| Активность супероксиддисмутазы (усл. ед.) | 9,92±0,34 | 1 | 8,33±0,41 | 6,45±0,37 | 7,42±0,44 | 8,09±0,51 |
| | | | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ | $p_n < 0,05$ |
| | | 2 | 8,02±0,37 | 5,61±0,32 | 5,87±0,34 | 6,46±0,48 |
| | | | $p_n < 0,05$ $p_k > 0,05$ | $p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$ | $p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$ | $p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$ |

Примечание здесь и далее: p_n – степень достоверности по сравнению с нормой при $p < 0,05$; p_k – степень достоверности по сравнению с контролем (1 группой) при $p < 0,05$.

В плазме крови при остром перитоните в раннем послеоперационном периоде возникали выраженные нарушения липидного обмена, проявлением чего был оксидативный стресс. Уровень молекулярных продуктов перекисного

окисления липидов в плазме крови повышался более чем в 2,3 раза. Особенно высокий рост их содержания отмечен через сутки после операции.

Следовательно, при моделированном перитоните развиваются синдром эндогенной интоксикации, оксидативный стресс. Подчеркнем, что даже после санации брюшной полости в раннем послеоперационном периоде регистрируется высокий уровень токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы, молекулярных продуктов ПОЛ, особенно в первые сутки после операции.

Отметим важнейшую выявленную закономерность сопряженности трофики тканей регенерирующих структур и процесса заживления раны с изменениями гомеостаза на организменном уровне ($r=0,83\div 0,91$, $p<0,05$).

Экспериментально установлено, что применение препарата метаболического типа действия при остром перитоните сопровождается улучшением процесса репарации по линии швов. В большинстве случаев процесс заживления приближался к вторичному типу. Однако угрозы несостоятельности швов не отмечено.

Во многом аналогичная динамика изменений показателей трофики тканей выявлены и по отношению регенерирующих структур лапаротомной раны.

Нами экспериментально установлено, что применение препарата метаболического типа действия при остром перитоните приводит к снижению интенсивности липопероксидации тканей в области кишечной раны. Положительные эффекты препарата отмечены и на организменном уровне.

На фоне применения препарата метаболического типа действия при остром перитоните отмечена положительная динамика исследованных показателей эндотоксикоза. Концентрация средних молекул ($\lambda=254$ нм) снижалась по сравнению с контролем (2 группой) через 1 сутки на 25,0 % ($p<0,05$), через 3-е – на 35,1 % ($p<0,05$), через 5 суток – на 32,8 % ($p<0,05$). Такого же рода динамика выявлена и по отношению молекул средней массы ($\lambda=280$ нм): через 1 сутки их уровень падал на 22,2 % ($p<0,05$), через 3-е – на 33,3 % ($p<0,05$), через 5 суток – на 36,4 % ($p<0,05$).

Выше указанные изменения сопровождались оптимизацией кровоснабжения и биоэнергетики тканей в области кишечной раны (таблица 2).

Таблица 2. – Показатели биоэнергетики, диффузионной способности для кислорода, кровенаполнения тканей в области швов кишечника в осложненных перитонитом условиях на фоне терапии ремаксолом

| Показатель | Норма | Группа | Этапы регистрации | | | |
|---|------------|--------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | После на- ложения | 1 сутки | 3 суток | 5 суток |
| Кровенаполнение (мкл/г) | 423,3±13,8 | 2 | 623,5±13,8 | 986,7±17,2 | 799,7±16,9 | 505,7±14,2 |
| | | | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ |
| | | 3 | 631,2±12,7 | 902,3±18,1 | 685,2±17,3 | 469,0±12,1 |
| | | | $p_H < 0,05$ $p_K > 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ |
| Редокс-потенциал (мВ) | -35,1±0,4 | 2 | -47,2±0,6 | -64,5±0,5 | -56,1±0,4 | -44,8±0,5 |
| | | | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ |
| | | 3 | -47,7±0,5 | -58,2±0,7 | -48,7±0,6 | -38,4±0,7 |
| | | | $p_H < 0,05$ $p_K > 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ |
| Коэффициент диффузии для кислорода ($см^2/с \cdot 10^{-2}$) | 2,9±0,14 | 2 | 1,20±0,07 | 0,78±0,08 | 0,96±0,07 | 1,42±0,09 |
| | | | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ | $p_H < 0,05$ |
| | | 3 | 1,17±0,08 | 1,03±0,09 | 1,34±0,08 | 1,89±0,12 |
| | | | $p_H < 0,05$ $p_K > 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ | $p_H < 0,05$ $p_K < 0,05$ |

Примечание здесь и далее: p_H – степень достоверности по сравнению с нормой при $p < 0,05$; p_K – степень достоверности по сравнению с контролем (2 группой) при $p < 0,05$.

В целом, экспериментальными исследованиями установлено сопряженность течения репаративного процесса с выраженностью эндогенной интоксикации и оксидативного стресса, с одной стороны, эффективность препарата метаболического типа действия в оптимизации процесса заживления тканей в отя-

гощенных перитонитом условиях – с другой. Важнейшим прикладным заключением этого раздела работы следует признать обнаруженные механизмы индукторного (непрямого) эффекта препарата: его способность уменьшать выраженность оксидативного стресса и эндогенной интоксикации, что и является одним из важнейших механизмов (основой) для восстановления репаративного потенциала тканей.

Клинический раздел

Для оценки темпа репаративного процесса в лапаротомной ране нами изучен клеточный состав раневого экссудата. Известно, что по пейзажу клеток можно судить о превалировании той или иной фазы процесса заживления.

Нами выявлено, что у больных первой группы, у которых процесс регенерации не был осложнен отягощающими факторами, заживление протекало по «физиологическому» сценарию.

У больных острым перитонитом процесс заживления лапаротомной раны, судя по клинико-лабораторным и инструментальным данным, замедлялся.

При применении препарата метаболического типа действия в раннем послеоперационном периоде течение процесса заживления оптимизировалось.

Нами установлено, что через сутки количество лейкоцитов в экссудате снизилось по сравнению со 2 группой на 7,3 % ($p_k > 0,05$), через 3-е – на 21,4 % ($p_k < 0,05$), через 5 суток – на 61,1 % ($p_k < 0,05$). Повышался регенеративно-дегенеративный индекс: через сутки после операции – на 23,1 % ($p_k > 0,05$), через 3-е – на 55,8 % ($p_k < 0,05$), а через 5 суток – на 32,4 % ($p_k < 0,05$).

Таким образом, применение препарата метаболического типа действия у больных перитонитом, судя по результатам цитологического исследования, заметно изменяет характер репарации тканей лапаротомной раны. Отмечено, что перитонит существенно замедляет течение репарации, о чем прежде всего свидетельствует снижение регенеративно-репаративного индекса в начальные сроки, когда особенно высок риск послеоперационных осложнений.

При включении в лечение острого перитонита препарата метаболического типа действия отмечено ускорение темпа регенерации. Существенный эф-

фekt отмечен через трое суток терапии, когда по всем исследованным показателям выявлены достоверные положительные результаты.

В различных группах больных, перенесших различные операции нами изучена выраженность синдрома эндогенной интоксикации, что позволило в последующем установить сопряженность процесса заживления лапаротомной раны с содержанием токсических продуктов в плазме крови.

В первой группе больных в раннем послеоперационном периоде в плазме крови отмечено повышение уровня токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы. Особенно высоким титр токсических веществ отмечен в первые сутки после операции.

Во второй группе больных (в условиях перитонита) в раннем послеоперационном периоде выявлены выраженные явления синдрома эндогенной интоксикации, в частности резкое увеличение уровня токсических продуктов гидрофобной природы. Так, индекс токсичности плазмы по альбумину через сутки был выше такового 1 группы на 146,0 % ($p < 0,05$), через 3-е – на 230,8 % ($p < 0,05$) и через 5 суток на 291,3 % ($p < 0,05$).

На фоне терапии, включающей в состав и ремаксол, явления эндогенной интоксикации у больных острым перитонитом (третья группа) были выражены в значительно меньшей степени. Причем это относилось по отношению как гидрофильных, так и гидрофобных токсических продуктов.

Нами установлено, что у больных даже в неосложненных условиях в раннем послеоперационном периоде в плазме крови существенно активизируются процессы липопероксидации. У больных же острым перитонитом в раннем послеоперационном периоде интенсивность процессов перекисного окисления липидов возрастает в значительно большей степени. Установлено, что на всех контрольных точках наблюдения за больными (до 5 суток) были достоверные отклонения всех исследованных параметров.

В группе больных, которым в условиях острого перитонита в раннем послеоперационном периоде проводилась ремаксолотерапия, отмечены менее выраженные отклонения показателей, характеризующих интенсивность липоперок-

эффект обусловлен не только известным гепатопротекторным действием. Как показали исследования, препарат обладает способностью уменьшать выраженность одного из важнейших источников эндогенной интоксикации – окислительный стресс, который при остром перитоните манифестирует с максимальной степенью выраженности.

Таким образом, указанное выше является доказательством того, что положительное влияние препарата метаболического типа действия на репаративный процесс в отягощенных перитонитом условиях может реализовываться благодаря способности препарата уменьшать выраженность эндогенной интоксикации и оксидативного стресса.

Анализируя результаты исследования в целом, отметим, что включение препарата метаболического типа действия в комплексную терапию раннего послеоперационного периода больных острым перитонитом приводит не только к активизации метаболизма в регенерирующих структурах ран в области лапаротомии, но и улучшению течения репаративных процессов, что проявлялось и клинически. У больных острым перитонитом в раннем послеоперационном периоде, как показал анализ, отмечалось существенное уменьшение раневых осложнений с 35,3 до 17,7 %.

Отметим, что сравнительно лучшие характеристики репаративного процесса лапаротомной раны явились одним из составляющих уменьшения срока пребывания больных в стационаре. Пребывание больных острым аппендицитом, осложненным перитонитом в стационаре (вторая группа) составило $10,9 \pm 0,5$ койко-дня, в третьей же группе, в которой больным в раннем послеоперационном периоде применен ремаксол, он оказался $9,1 \pm 0,4$ койко-дня.

Таким образом, результаты проведенного клинико-лабораторного исследования показывают, что оптимизировать репаративный процесс различных ран в условиях, отягощенных острым перитонитом, возможно с использованием терапии, направленной на коррекцию эндогенной интоксикации и оксидативного стресса – одних из негативных факторов, приводящих к ухудшению процесса заживления тканей.

ВЫВОДЫ

1. При эндогенной интоксикации и оксидативном стрессе перитонеальной природы заживление тканей кожи и кишечника протекает замедленным темпом с пролонгацией альтеративной фазы.

2. В основе снижения репаративного потенциала регенерирующих структур кожи и кишечника в указанных условиях лежат существенные нарушения их трофики, проявлением чего является ухудшение биоэнергетики (падение редокс-потенциала на 26,2-75,0 % и 34,5-83,8 % соответственно), интенсификация перекисного окисления мембранных липидов (повышение уровня ТБК-реагирующих продуктов на 67,9-119,6 % и 84,7-128,2 % соответственно).

3. Интенсивность репарации тканей, изменения показателей их трофики в процессе заживления при остром перитоните находятся в корреляционной зависимости от выраженности эндогенной интоксикации и оксидативного стресса ($r=0,73-0,85$). Полученные результаты явились основой для разработки способа прогнозирования репаративной регенерации послеоперационной раны.

4. Включение в комплексную терапию препарата метаболического типа действия ремаксол в раннем послеоперационном периоде больных перитонитом улучшает течение процесса заживления ран брюшной стенки и кишечника за счет улучшения трофики тканей (повышение редокс-потенциала на 8,1-12,5 % и 9,8-14,3 % соответственно), снижения интенсивности липопероксидации (уменьшение содержания ТБК-реагирующих на 13,8-20,7 % и 8,5 и 23,6 % соответственно). Его применение приводит к оптимизации раннего послеоперационного периода (пребывание больных в стационаре сокращается с $10,9\pm 0,5$ до $9,1\pm 0,4$ койко-дня ($p<0,05$)), что во многом обусловлено улучшением характеристик репаративного процесса лапаротомной раны.

5. Положительный эффект ремаксол по улучшению процесса заживления тканей сопряжен ($r=0,72-0,88$) с его способностью корригировать расстройства исследованных показателей гомеостаза на организменном уровне: умень-

шать (на 12,2-17,9 %) уровень токсических продуктов; снижать (на 14,1-16,8 %) интенсивность липопероксидации.

Практические рекомендации

1. Для установления репаративного потенциала тканей при остром перитоните следует определить индекс прогнозирования репаративной регенерации:

$$\text{ИПРП} = \frac{\text{МСМ1} + \text{МСМ2}}{\text{МСМн}} + \frac{\text{МДА1} + \text{МДА2}}{\text{МДАн}} + \left(\frac{\text{ПМн}}{\text{ПМ1} + \text{ПМ2}} \times 5 \right);$$

где МСМн – уровень молекул средней массы в крови в норме;

МСМ1 – уровень молекул средней массы в крови после операции;

МСМ2 – уровень молекул средней массы в крови через сутки после операции;

МДАн – уровень малонового диальдегида в крови в норме;

МДА1 – уровень малонового диальдегида в крови после операции;

МДА2 – уровень малонового диальдегида в крови через сутки после операции;

ПМн – показатель микроциркуляции кожи в норме;

ПМ1 – показатель микроциркуляции кожи после операции;

ПМ2 – показатель микроциркуляции кожи через сутки после операции.

Значение индекса прогнозирования репаративного процесса при остром перитоните до 13,0 свидетельствует о низкой степени вероятности нарушения репаративного процесса послеоперационной раны.

Значение индекса прогнозирования репаративного процесса при остром перитоните от 13,1 до 16,0 констатирует среднюю степень вероятности нарушения репаративного процесса послеоперационной раны.

Значение индекса прогнозирования репаративного процесса при остром перитоните 16,1 и выше констатирует высокую степень вероятности нарушения репаративного процесса послеоперационной раны.

2. С целью оптимизации процесса заживления тканей лапаротомной раны при остром перитоните рекомендуется использование в раннем послеоперационном периоде препарата метаболического типа действия ремаксол (в течение 5 суток внутривенное капельное введение 400,0 мл). Первую дозу препарата следует вводить сразу же после операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Власов, А.П. Индукторный репаративный эффект комплексной терапии/ А.П. Власов, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), И.В. Кулыгин, Т.А. Муратова, П.В. Кудрявцев // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. Тезисы XII Съезда хирургов России. Ростов-на Дону, 2015. – С. 819-820.
2. Власов, А.П. Репаративный эффект комплексной терапии/ А.П. Власов, В.А. Болотских, С.В. Кононенко(С.В. Поцелуева), П.А. Власов, П.В. Кудрявцев// Успенские чтения: Материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием. Выпуск. 8. Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2015. – С. 103-104.
3. Власов, А.П. Комплексный подход в улучшении репаративной регенерации в отягощенных условиях/ А.П. Власов, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), П.А. Власов, А.А. Григорьева, П.В. Кудрявцев// Первый съезд хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием). Сборник материалов. Н. Новгород, 2016. – С. 50-51.
4. Власов, А.П. Оптимизация заживления ран/ А.П. Власов, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), П.А. Власов, П.В. Кудрявцев //Материалы IV съезда хирургов Юга России с международным участием. Пятигорск, 2016. – С. 366-367.
5. Власов, А.П. Сопряженность репаративного процесса и трофики тканей регенерирующих структур/ А.П. Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов, В.А. Болотских, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), И.А. Кренделев, А.М. Аль-Совайди // **Современные проблемы науки и образования**. – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26035> (дата обращения: 13.01.2017).
6. Власов, А.П. Повышение репаративного потенциала регенерирующих структур ран/ А.П. Власов, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), П.А. Власов, А.Г. Григорьев, Т.А. Муратова//Материалы 3 Международного Конгресса «Раны и раневые инфекции» с конференцией «Проблемы анестезии и интенсивной

терапии раневых инфекций», посвященного 100-летию со дня рождения М.И.Кузина. М., 2016. – С. 64-66.

7. Власов, А.П. Расстройства трофики тканей регенерирующих структур в отягощенных условиях/А.П. Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов, В.А. Болотских, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), И.А. Кренделев, В.С. Гераськин // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26136> (дата обращения: 28.02.2017).

8. Власов, А.П. Оптимизация процесса репарации тканей при использовании Препарата метаболического типа действия/ А.П. Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов, Г.А. Шевалаев, Т.И. Власова, Э.И. Полозова, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), А.Л. Коваленко.// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова** (Scopus). –2017. –№ 4. –С. 51-55.

9. Власов, А.П. Особенности течения репаративного процесса и метаболизма тканевых структур кожной раны на фоне применения препарата метаболического типа действия/ А. П. Власов, П. П. Зайцев, П. А. Власов, Г. А. Шевалаев, Т. И. Власова, С. В. Кононенко (С.В. Поцелуева), Э. И. Полозова// **Экспериментальная и клиническая фармакология** (Scopus). –2017. –Том 80. –№ 3. –С. 40-44.

10. Власов, А.П. Зависимость течения репарации тканей от вида шва/ А.П. Власов, В.В. Сараев, П.П. Зайцев, П.А. Власов, В.А. Болотских, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева)// **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.** –2017. –№ 2. –С. 5-15.

11. Власов, А.П. Оптимизация заживления тканевых структур лапаротомной раны при остром деструктивном аппендиците/ А.П. Власов, П.П. Зайцев, В.А. Болотских, П.А. Власов, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), И.А. Кренделев//Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. Тезисы первого съезда хирургов центрального федерального округа РФ. –2017. –№2. – С.36-37.

12. Власов, А.П. Оптимизация процесса заживления тканей при сахарном диабете/ А.П. Власов, П.П. Зайцев, А.Г. Григорьев, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), О.А. Карпунькин, И.В. Кренделев// Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. Тезисы Второго Съезда хирургов Урала. –2017. –№3. – С. 107-108.

13. Власов, А.П. Индукция репарации тканей лапаротомной раны при остром аппендиците, осложненном перитонитом/ А.П. Власов, П.П. Зайцев, С.В. Кононенко (С.В. Поцелуева), А.М. Аль-Совайди, С.В. Чегин, А. Ахмед //Сборник материалов Второго съезда хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием). Нижний Новгород, 2018. – С.10-12.

14. Патент РФ № 2683312 от 28.03.2019 г., бюл. № 10, 8 с. А А.П. Власов, П.П. Зайцев, С.В. Кононенко (С.В.Поцелуева), С.В. Абрамова, В.И. Давыдкин, А.М. Аль-Совайди, М.Ю. Маланичев, Д.А. Погосян, И.А. Кренделев. Способ прогнозирования течения репаративного процесса лапаротомной раны при остром перитоните // Патент РФ № 2683312.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИТ – индекс токсичности;
МДА–малоновый диальдегид;
МСМ – молекулы средней массы;
ОКА – общая концентрация альбумина;
ПОЛ – перекисное окисление липидов;
РСА – резерв связывания альбумина;
ТБК – тиобарбитуровая кислота.