

На правах рукописи

Зайцев Павел Павлович

Концептуальные основы нового подхода повышения репаративной способности тканей лапаротомной раны в отягощенных условиях

14.01.17 – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева»

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Федосейкин Илья Васильевич

доктор медицинских наук, профессор

Власов Алексей Петрович

Официальные оппоненты:

Ларичев Андрей Борисович – доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

Маскин Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной хирургии

Федосеев Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» февраля 2022 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Безусловным достижением современной хирургии является разработка и применение миниинвазивных хирургических технологий, в частности лапароскопических. Благодаря такого рода вмешательствам существенно уменьшаются проявления хирургической агрессии, что существенно улучшает течение раннего послеоперационного периода и результаты операций в целом (Сажин В.П. и др., 2013; Сажин А.В. и др., 2016; Хатьков И.Е. и др., 2016; Турбин М.В. и др., 2017; Хитарьян А.Г. и др., 2017). Несмотря на то, что показания к этим операциям с каждым годом расширяются, остается ряд заболеваний или их осложнений, при которых хирургические вмешательства можно выполнить традиционным «открытым» способом. Поэтому перед современной хирургией остается актуальной проблема улучшения результатов лечения и при выполнении таких операций (Прус С.Ю., 2013; Гаврилов С.В., 2015; Белоконев В.И. и др., 2017; Wagner M. et al., 2014).. С учетом значимости характера и объема повреждений брюшной стенки при выполнении оперативного доступа в общем исходе результатов, становится очевидным возможности их улучшения при оптимизации процесса заживления (Власов А.П. и др., 2015).

Между тем, проблема совершенствования репаративного процесса тканей послеоперационной раны и быстрого воссоздания их регенераторного потенциала, особенно при широком «открытом» лапаротомном доступе, остается одним из значимых в абдоминальной хирургии (Измайлов А. Г. и др., 2017; Савостьянов И. В., Данильченко И. Ю., 2018; Hawn M.T. et al., 2011).

Особенно актуальна проблема угнетения процесса заживления и развития раневых осложнений в осложненных условиях на фоне острого перитонита, острого панкреатита, механической желтухи, сахарного диабета и др., когда у больных на фоне основного заболевания развиваются серьезные расстройства гомеостаза, что не может не отразиться на репаративном процессе Кошевский П.П. и др., 2011; Фирсова В. Г. и др., 2011; Cherkun O. Y. et al., 2018; Chousterman B.G. et al., 2017; Pavlidis E. T., Pavlidis T. E., 2018).

Усилиями хирургов, патофизиологов, фармакологов и ученых других параклинических профессий на основе изучения механизмов, подавляющих процессы регенерации, сформирован ряд течений по улучшению заживления тканевых структур ран (Сивец Н. Ф., 2011; Винник Ю. С. и др., 2013; Черкасов М.Ф. и др., 2017; Maier S. et al., 2011), что позволило уменьшить количество

раневых осложнений (Чумбуридзе И.П. и др., 2018; Yokoyama Y. et al., 2017; Vi H. et al., 2018).

Одним из направлений явилась антибиотикопрофилактика или антибиотикотерапия, применение которых привело к существенному уменьшению гнойных раневых осложнений (Сажин В. П. и др., 2010; Murphy G. R. et. al., 2016; Whiteside L. A., 2016). В то же время такое действие хотя и было шагом вперед, но лишь в некоторой степени создает благоприятные условия для заживления поврежденных тканей, так как только предупреждает или подавляет инфекционный процесс, создавая благоприятные условия для заживления тканей, однако не влияет непосредственно на индукцию репарации тканевых структур (Куликов Л. К. и др., 2014; Постников Д. Г. и др., 2014; Iurova I. V., Shlyk I. V., 2013; Tickle J., 2013). Между тем известно, что при несовершенном процессе заживления тканей вероятность раневых осложнений резко возрастает даже на фоне антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии (Гостищев В. К. и др., 2011).

Другим перспективным направлением, привлекающим все большее внимание специалистов, является создание и внедрение таких новейших технологий, которые оказывали непосредственное влияние на механизмы регенерации тканевых структур (Ларичев А. Б. и др., 2011; Белопольский А. А., Савина Г. Д., 2013; Куликов Л. К. и др., 2014; Шуланова Ж. Ж. и др., 2015). В меньшей степени разрабатываются вопросы по организации благоприятных условий для их течения (Черкасов М.Ф. и др., 2019).

Степень разработанности темы исследования

Немаловажным вопросом современной хирургии считается разработка способов оптимизации репаративного процесса и уменьшения раневых осложнений (Измайлов А. Г. и др., 2017; Akita S. et al., 2013; Vangipuram R., Feldman S.R., 2016). Определены ряд направлений по совершенствованию заживления тканей и уменьшению раневых осложнений (Савостьянов И. В., Данильченко И. Ю., 2018; Antoniou S.A. et al., 2015).

На современном этапе развития медицинской науки предлагается значительное число разных и неодинаковых индукторов регенерации как фармакологических, так и физиотерапевтических, имеющих всевозможные механизмы воздействия, но имеющих одну и ту же задачу – стимулировать репаративно-регенераторную функцию поврежденных тканей, ускорить заживление ран и убыстрить исцеление больного, а также предотвратить

возникновение раневых осложнений (Алексеева Н. Т., 2015; Rajabi A. H. et al., 2015; Tevlin R. et al., 2015).

Среди обширной группы способов физиотерапевтического действия, напрямую или опосредованно стимулирующих регенераторно-репаративную функцию организма, привлекает внимание магнитотерапия (Алексеева Н. Т. и др., 2018; Sensenig R. et al., 2012), лазеротерапия (Шин Е.Ф. и др., 2017; Freitas C. P. et al., 2013; Nesi – Reis V. et al., 2018), ультразвуковое лечение (Калашникова Н. С., Бочкарева О. А., 2015; Hasanova G. et al., 2011), микроволновая (СВЧ) и ультравысокочастотная (УВЧ) терапия (Akita S. et al., 2013; Assis L. et al., 2013), фототерапия (Асаенок А. А., 2017; Сапарбекова Б. С., Шаббаев Р. Б., 2018; Vangipuram R., Feldman S. R., 2016) и др.

Перспективными лекарственными препаратами являются иммуномодуляторы (Алехин Е. К., Самигуллина Л. И., 2015; Чулкина М. М. и др., 2017), нестероидные анаболические средства (Студенцов Е. П. и др., 2013; Плечева Д. В. и др., 2018), неспецифические стимуляторы регенерации растительного и животного происхождения (Луницина Ю. В. и др., 2015), антиоксиданты и метаболические средства, обладающие мембранопротективными свойствами (Власов А. П. и др., 2010, 2018) и другие препараты и средства (например, эритропоэтин (Rotter R. et al., 2012) или стволовые клетки (Урузбаев Р. М. и др., 2017)).

Направлением, активно разрабатываемым в настоящее время, является поиск и разработка новых индукторов процесса заживления (Плечева Д. В. и др., 2018; Yin H. et al., 2011; Tevlin R. et al., 2015). Бесспорно, индукторы регенерации на нынешней ступени развития медицины не могут обеспечить активизацию репарации значительнее физиологических способностей тканей к восстановлению. Поэтому базовым направлением является разработка способов, разрешающих обеспечить оптимальные условия для своевременного восстановления регенераторного потенциала тканей до физиологического уровня (Власов А. П. и др., 2010).

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с высоким риском замедления процесса заживления тканей лапаротомной раны (острый перитонит, острый панкреатит, механическая желтуха, сахарный диабет) путем разработки схем по оптимизации течения репаративного процесса в зависимости от отягощающего фактора.

Задачи исследования

1. Изучить течение репаративного процесса тканей лапаротомной раны, расстройства гомеостаза в раннем послеоперационном периоде в неотягощенных условиях на примере больных, оперированных по поводу острого неосложненного аппендицита.

2. У больных в отягощенных условиях (острый перитонит, острый тяжелый панкреатит, сахарный диабет, механическая желтуха) изучить процесс заживления тканей лапаротомной раны.

3. У указанной категории пациентов в динамике репаративного процесса исследовать изменения трофики и микроциркуляции тканей в области лапаротомной раны.

4. В динамике у оперированных больных изучить выраженность эндогенной интоксикации, окислительного стресса, активность фосфолипазы A_2 , гипоксии.

5. В отягощенных условиях установить сопряженность течения репаративного процесса с локальными метаболическими процессами и расстройствами гомеостаза на организменном уровне.

6. При различных отягощающих условиях установить основные факторы, угнетающие репаративный процесс.

7. Подвести патогенетическую основу для разработки критериев по прогнозу течения репаративного процесса в зависимости от отягощающего фактора.

8. Определить наиболее рациональные схемы терапии по индукции репаративного процесса в отягощенных условиях.

Научная новизна

Диссертационная работа представляет собой клиническое исследование, основанное на оригинальных патентоспособных разработках, в котором:

В неотягощенных (неосложненный аппендицит) и отягощенных (острый перитонит, острый тяжелый панкреатит, сахарный диабет, механическая желтуха неопухолевого генеза) условиях изучено морфофункциональное состояние регенерирующих тканей и расстройства гомеостаза на организменном уровне.

Доказано, что процесс регенерации тканей лапаротомной раны замедляется при всех изученных отягощающих факторах, что на фоне ухудшения их микроциркуляции и снижения биоэнергетических процессов проявляется пролонгацией алтеративной фазы и замедлением наступления

репаративной – основы возникновения различных раневых послеоперационных осложнений.

Установлена корреляционная зависимость между морфофункциональным состоянием тканей по линии шовной полосы лапаротомной раны и, как следствием, темпа их заживления с изменением показателей гомеостаза на организменном уровне. Доказано значительное увеличение у больных групп сравнения эндогенной интоксикации, интенсивности процессов перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности и гипоксии – тех факторов, общим патогенным проявлением действия которых являются мембранодестабилизирующий процесс регенерирующих клеток, что и является базовым для угнетения заживления тканей.

Выявлено, что при всех исследованных патологиях отмечено присутствие указанных факторов, отягощающих процесс заживления тканей лапаротомной раны. Установлены различия их выраженности: при остром перитоните в большей степени проявляются эндогенная интоксикация и оксидативный стресс; при остром панкреатите – активность фосфолипаз, эндогенная интоксикация и оксидативный стресс; при механической желтухе – эндогенная интоксикация, в том числе за счет гепатодепрессии, оксидативный стресс; при сахарном диабете – ухудшение микроциркуляции, оксидативный стресс.

На основе полученного фактического материала разработан новый концептуальный подход по индукции репаративного процесса лапаротомной раны в отягощенных условиях, который с целью оптимизации процесса заживления обосновывает целесообразность, необходимость и своевременность коррекции депресс-регенеративных факторов на организменном уровне.

С учетом проявлений, универсальности присутствия выявленных патогенных агентов, угнетающих репаративный процесс, показано, что в качестве индукторов регенерации следует использовать препараты, обладающие антиоксидантным и антигипоксантным действием. Фактическими данными доказана необходимость при всех исследованных патологиях, особенно при механической желтухе, проводить активно и гепатопротекцию, а у больных сахарным диабетом – коррекцию микроциркуляции.

Многочисленными клинико-лабораторными данными установлено, что у больных с наличием указанных факторов, отягощающих регенерацию, эффективным по оптимизации процесса заживления тканей лапаротомной раны является применение ремаксолола, который обладает антиоксидантным,

антигипоксантизм, гепатопротекторным действием, а у больных сахарным диабетом – и лазеротерапии.

Показано, что применение разработанных способов (патенты № 2683312, 2675089, 2685717) позволяет прогнозировать характер репаративного процесса и вероятность развития осложнений, а также течение основного заболевания (патенты № 2664419, 2657825).

Теоретическая и практическая значимость

Установлены основные факторы, ухудшающие течение репаративного процесса на организменном и, как следствие, на местном уровне у больных с различной осложненной ургентной патологией (острый перитонит, острый панкреатит, механическая желтуха, сахарный диабет), что является основой для разработки оптимальных схемы индукторной терапии в каждом конкретном случае.

Разработаны схемы терапии, позволяющие оптимизировать процесс заживления тканей лапаротомной раны в отягощенных условиях: при остром перитоните, остром панкреатите и механической желтухе рекомендуется использование препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксантизм, гепатопротекторным действием, при сахарном диабете и лазерной терапии.

Показано, что применение разработанных способов позволяет прогнозировать характер репаративного процесса и вероятность развития осложнений (средняя чувствительность способов 84,3 %, специфичность – 91,2 %), а также и течение в целом основного заболевания (средняя чувствительность способов 90,3 %, специфичность – 83,1 %).

Методология и методы исследования

В ходе проведения исполнения диссертационного труда применены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объектом исследования были больные с различной патологией (неосложненный аппендицит, перитонит, деструктивный панкреатит, механическая желтуха неопухолевого генеза, сахарный диабет). Предмет исследования – оценка функционально-метаболического состояния регенерирующих структур тканей по линии швов лапаротомной раны; определение выраженности эндотоксикоза, интенсивности процессов перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности и гипоксии; установление корреляционной взаимосвязи между функционально-метаболическим состоянием регенерирующих структур тканей лапаротомной раны и выраженностью нарушений процессов гомеостаза; разработка способов

прогнозирования репаративного процесса лапаротомной раны; обоснование новых схем терапии, улучшающих процессы заживления послеоперационной раны у больных в отягощенных условиях.

Положения, выносимые на защиту

1. В тканевых структурах лапаротомной раны в отягощенных условиях (острый перитонит, острый панкреатит, механическая желтуха, сахарный диабет) возникают выраженные расстройства трофики, которые коррелируют с изменениями гомеостаза на организменном уровне.

2. Вне зависимости от исследованных патологий универсальными патогенетическими агентами, снижающим репаративный потенциал тканей лапаротомной раны, являются перекисное окисление мембранных липидов, эндогенная интоксикация, активность фосфолипаз, гипоксия.

3. Разработанный концептуальный подход по индукции репаративного процесса лапаротомной раны в отягощенных условиях, доказывает эффективность гомеостаз корригирующей терапии в оптимизации процесса заживления тканей лапаротомной раны.

4. В качестве индукторов регенерации следует использовать препараты, обладающие антиоксидантным, антигипоксантным и гепатопротективной активностью (особенно при механической желтухе), у больных сахарным диабетом – проводить коррекцию микроциркуляции. С этой целью клинически целесообразно и патогенетически обосновано применение ремаксола, который обладает антиоксидантным, антигипоксантным, гепатопротекторным действием, а у больных сахарным диабетом – и лазеротерапии.

5. Применение предложенных способов прогнозирования, основанных на расчете показателей гомеостаза, позволяет до операции и в раннем послеоперационном периоде прогнозировать характер репаративного процесса и вероятность развития осложнений, а также течение заболевания в целом.

Внедрение в практику

Результаты исследований введены в практическую деятельность хирургических отделений муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №4» (Ростов-на-Дону), государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница им. С. В. Каткова» (Саранск). Материалы диссертации, опубликованные в печати, используются в учебном процессе на кафедре хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» на кафедре

факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва» при обучении студентов IV–VI курсов, ординаторов и врачей.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Областью исследования представленной научной работы является изучение причин, механизмов развития послеоперационных осложнений со стороны лапаротомной раны при распространенных хирургических заболеваниях (перитонит, панкреатит, механическая желтуха, сахарный диабет); клиническая разработка методов прогнозирования репаративных процессов и лечения вышеуказанных хирургических болезней с созданием оптимальных условий для процессов заживления тканевых структур послеоперационной раны, а также введение их в клиническую практику. Указанная область и способы проведения исследования отвечают специальности 14.01.17 – хирургия.

Степень достоверности и апробации результатов

Цифровой материал обсчитывали методами вариационной статистики с применением критерия t Стьюдента и χ^2 , корреляционную зависимость – критерия r. при использовании компьютерных программ Statistica 6,0, MS Excel 2007. Подсчет и построение диаграмм, воспроизводящих результаты исследованных показателей, совершали с помощью программы Microsoft Excel XP.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (М., 2017), V съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017), Первом съезде хирургов Центрального федерального округа РФ (Рязань, 2017), Втором съезде хирургов Урала (Екатеринбург, 2017), Общероссийском хирургическом форуме – 2018 с международным участием (М., 2018), VII конгрессе Московских хирургов (М., 2018), Втором съезде хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием) (Нижний Новгород, 2018), XXVIII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (Саранск, 2018), Общероссийском хирургическом форуме – 2019 совместно с XXII съездом общества эндоскопической хирургии России (М., 2019), Всероссийской научно-

практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора Анатолия Леоновича Гущи (Рязань, 2019).

Личный вклад автора

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 клинического материала, лечебной работе, наблюдении больных до операции и в раннем послеоперационном периоде, выполнении оперативных вмешательств, сборе данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диссертантом осуществлена статистическая обработка результатов, подготовлены публикации и апробация материалов по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, из них 18 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 5 патентов на изобретение.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 291 странице компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 269 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 73 таблицы, 67 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Представленная работа создана на результатах исследований, осуществленных на кафедре хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» и на кафедре факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева».

Клинико-лабораторные исследования проведены у 206 больных в неотягощенных (неосложненный аппендицит) и отягощенных (острый перитонит, острый тяжелый панкреатит, сахарный диабет, механическая желтуха неопухолевого генеза) условиях в хирургических отделениях МБУЗ «Городская больница №4» (Ростов-на-Дону), ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница им. С. В. Каткова» (Саранск).

Исследования проводились при информированном согласии пациента в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice) предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Для получения данных, которые приняты за условную физиологическую норму, показатели, которые анализируются в работе, исследованы у 21 здоровых добровольцев обоего пола.

Больные были разделены на 9 групп: **первая группа** (сравнения, контрольная) (n=25) – проводились изучение заживления послеоперационной раны после аппендэктомии у больных с *неосложненным острым аппендицитом*. Данные этой группы отнесены к физиологическим (референсным) и приняты как сравнительные; **вторая группа** (n=24) – исследовались репаративные процессы операционной раны и расстройства гомеостаза после выполнения «открытого» оперативного вмешательства по поводу *острого аппендицита, осложненного перитонитом*; в следующих группах аналогичные исследования проведены у пациентов с другими заболеваниями: **третья группа** (n=25) – у больных *острым тяжелым панкреатитом*, оперированных по поводу различных гнойно-некротических осложнений; **четвертая группа** (n=24) – у больных *механической желтухой неопухолевого происхождения*, которым выполняли холецистэктомию и восстановление пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку (формирование холедоходуоденоанастомоза или холедохоеюноанастомоза); **пятая группа** (n=28) – у больных *сахарным диабетом I типа с острой хирургической патологией органов брюшной полости (острый деструктивный аппендицит, острый деструктивный холецистит, острая спаечная кишечная непроходимость)*; **шестая группа** (n=20) – у пациентов, оперированных по поводу *острого аппендицита, осложненного перитонитом*, при включении в стандартизированную терапию ремаксола; **седьмая группа** (n=16) – у больных *острым тяжелым панкреатитом*, оперированных по поводу различных гнойно-некротических осложнений, при включении в стандартизированную терапию ремаксола; **восьмая группа** (n=22) – у больных *механической желтухой неопухолевого происхождения*, которым выполняли холецистэктомию и восстановление пассажа желчи внутренним дренированием, при включении в стандартизированную терапию ремаксола; **девятая группа** (n=22) – у больных *сахарным диабетом I типа с острой хирургической патологией органов брюшной полости*, при включении в стандартизированное лечение комбинации ремаксола и лазерной терапии.

Больным всех групп до операции и в раннем послеоперационном периоде проводилась стандартизированная терапия. В шестой, седьмой и восьмой группах больных терапия включала ремаксол (ежедневно внутривенно капельно в суточной дозе 400,0 мл в течении 5 суток). В девятой группе в стандартизированную терапию послеоперационного периода пациентов, отягощенных сахарным диабетом, включали ремаксол и трансдермальные сеансы в области раны низкоинтенсивного лазерного излучения (применен 2-канальный аппарат Матрикс (ООО Научно-исследовательский центр "Матрикс"), мощность излучения которого на выходе световода составил 1,5–2 мВт. Использовалась головка КЛЮЗ – длина волны – 635 нм, экспозиция 20 минут, количество сеансов – 5).

Всем больным исследованы клиничко-биохимические показатели, а также показатели, характеризующие эндотоксикоз, перекисное окисление липидов и фосфолипазную активность, состояние коагуляционно-литической системы и гипоксию. Всем пациентам острым тяжелым панкреатитом и механической желтухой неопухолевого генеза выполнялось ультразвуковое исследование печени, желчных путей, поджелудочной железы и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Методы исследования

На местном уровне. Микроциркуляцию тканей лапаротомной раны изучали с применением лазерной доплеровской флоуметрии с помощью анализатора ЛАКК-02 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Цитологическое исследование раневого экссудата проводили после покраски экссудата по Романовскому, делали подсчет нейтрофилов, лимфоидных и тканевых полибластов в 10 полях зрения, вычисляли регенеративно-дегенеративный индекс (Давыдов Ю. А. и др., 1990). Редоксометрию (окислительно-восстановительный (редокс) потенциал) проводили на универсальном иономере ЭВ-74, где рабочий электрод был платиновый (платина 99,99 %, ГОСТ 85888-64), а электродом сравнения служил хлорсеребряный электрод (Труфанов Л.А., 1990).

На организменном уровне (в крови). Диеновые конъюгаты определяли спектрофотометрическим методом (Ганстон Ф. Д., 1986), малоновый диальдегид – в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д. Ю., Козлов А. В., 1987), активность фосфолипазы А₂ – титрометрическим методом (Трофимов В. А., 1996), активность супероксиддисмутазы – феназинметасульфатным флавопротеиновым способом (Гуревич В. С. и др.,

1990; Досон Р. и др., 1991). Исследовали количество молекул средней массы (Пикуза О. И., Шакирова Л. З., 1994). Общую и эффективную концентрацию альбумина изучали флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд» (Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., 1994). Потом высчитывали: резерв связывания альбумина по формуле: $РСА = ЭКА/ОКА$; индекс токсичности плазмы по формуле: $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$. Содержание молочной кислоты определяли по реакции с параоксидифенилом, а пировиноградной кислоты – при проведении реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Коэффициент гипоксии рассчитывали по формуле: количество молочной кислоты/количество пировиноградной кислоты. Определяли ряд рутинных показателей: содержание билирубина в сыворотке крови; активность аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, α -амилазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя спектр поставленных задач, можно выделить главную **концепцию** диссертационной работы, заложенную в основу новых походов по оптимизации репаративного процесса, а именно установить взаимосвязь репаративной регенерации не только с морфо-функциональным состоянием регенерирующих структур, но и с расстройствами гомеостаза на организменном уровне и на основании этих данных разработать наиболее адекватные индивидуализированные схемы индукторной терапии.

Отметим, что обоснованно выбран спектр анализируемых болезней, при которых наиболее проблемными являются раневые осложнения.

Решение вопросов концептуального характера в нашей работе стало возможным благодаря использованию широкого арсенала лабораторных и инструментальных методов исследования, которые позволили достаточно детально изучить: на местном уровне – процесс заживления тканей лапаротомной раны, определить ряд характеристик метаболизма и микроциркуляции регенерирующих структур; на организменном уровне – выраженность эндогенной интоксикации, оценка альбуминсинтезирующей и альбуминметаболизирующей функции печени, интенсивность перекисного окисления мембранных липидов, фосфолипазная активность, гипоксии и др. При таком методологическом подходе представилось возможным установить взаимосвязь течения репаративного процесса с функционально-метаболическим состоянием регенерирующих структур с расстройствами гомеостаза на

организменном уровне, с одной стороны, и выявить наиболее значимые патогенетические компоненты, угнетающие репаративный процесс – с другой.

Особый акцент в работе сделан на исследование факторов, которые вызывают мембранодестабилизирующие явления, вносящие определенный негативный вклад в снижении репаративного потенциала регенерирующих структур – перекисное окисление мембранных липидов, активность фосфолипазных систем. Нам не представилось возможным исследовать указанные процессы в самих тканях, так как это сопряжено с биопсией. Поэтому их оценка произведена по соответствующим показателям в крови. Такой подход вполне обоснован. По известным данным, полученным в эксперименте, между состоянием липопероксидации и фосфолипазной активностью в крови и таковыми в тканях регенерирующих структур имеется прямая корреляционная связь (Власов А. П. и др., 2017). Это же подтвердил и корреляционный анализ в контрольной группе больных (табл. 1, 2).

Таблица 1

Корреляционная зависимость между показателями цитограммы раневого экссудата лапаротомной раны и липоперекисления, эндотоксикоза, гипоксии у больных острым неосложненным аппендицитом (n=25)

Показатель	Коэффициент корреляции			
	Нейтрофилы	Регенеративно-дегенеративный индекс	Тканевые полибласты	Лимфоидные полибласты
<i>Показатели перекисного окисления липидов</i>				
Диеновые коньюгаты	0,955	-0,969	-0,499	0,866
Малоновый диальдегид	0,942	-0,949	-0,492	0,853
Фосфолипаза А ₂	0,926	-0,939	-0,753	0,977
Супероксиддисмутаза	-0,936	0,969	0,528	-0,868
<i>Показатели эндогенной интоксикации</i>				
Молекулы средней массы 254 нм	0,938	-0,955	0,570	0,888
Молекулы средней массы 280 нм	0,957	-0,981	-0,544	0,891
Общая концентрация	-0,880	0,909	0,372	-0,748

Показатель	Коэффициент корреляции			
	Нейтрофи лы	Регенерат ивно- дегенерат ивный индекс	Тканевые полибласт ы	Лимфоид ные полибласт ы
альбумина				
Эффективная концентрация альбумина	-0,990	0,999	0,535	-0,915
Резерв связывания альбумина	-0,925	0,912	0,643	-0,941
Индекс токсичности	0,909	-0,898	-0,681	0,949
<i>Показатели гипоксии</i>				
Молочная кислота	0,881	-0,933	-0,697	0,910
Пировиноградная кислота	0,731	-0,790	-0,322	0,620
Индекс гипоксии	0,862	-0,895	-0,862	0,988
<i>Показатели биоэнергетики тканей</i>				
Редокс-потенциал	-0,791	0,810	0,895	-0,964

Примечание: Здесь и далее – жирным шрифтом отмечена достоверная корреляционная зависимость при $p < 0,05$

В начале рассмотрим особенности течения процесса репарации тканей лапаротомной раны больных **острым перитонитом**.

Согласно современным данным, перитонит остается одним из распространенных осложнений ургентных заболеваний, который зачастую приводит к разного рода раневым осложнениям. В работе Н. Ф. Сивец (2011) выявлено, что наиболее часто (в 51,0, 15,4 и 10,1 % случаях) нагноение послеоперационной раны возникает у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу острого панкреатита, кишечной непроходимости и острого аппендицита (с перитонитом). Отмечено, что наиболее частыми возбудителями являются микроорганизмы рода *Staphylococcus*, *E. coli* (57,6 %) и реже другие микроорганизмы. Причиной нагноения ран определяется только нарушением взаимодействия между двумя факторами – бактериальным агентом, со свойственными ему вирулентностью и патогенностью, и состоянием иммунной реактивности макроорганизма пациента.

Таблица 2

Корреляционная зависимость между показателями микроциркуляции в тканях по линии швов лапаротомной раны и липоперекисления, эндотоксикоза, гипоксии у больных острым неосложненным аппендицитом (n=25)

Показатель	Коэффициент корреляции				
	Показатель микроциркуляции	Индекс эффективности микроциркуляции	Нейрогенный тонус	Миогенный тонус	Показатель шунтирования
<i>Показатели перекисного окисления липидов</i>					
Диеновые конъюгаты	0,968	-0,900	0,708	0,671	0,619
Малоновый диальдегид	0,962	-0,894	0,714	0,682	0,631
Фосфолипаза А ₂	0,943	-0,967	0,740	0,740	0,800
Супероксиддисмутазы	-0,856	0,773	-0,565	-0,447	-0,524
<i>Показатели эндогенной интоксикации</i>					
Молекулы средней массы 254 нм	0,969	-0,898	0,682	0,661	0,643
Молекулы средней массы 280 нм	0,957	-0,894	0,677	0,608	0,620
Общая концентрация альбумина	-0,906	0,777	-0,567	-0,456	-0,483
Эффективная концентрация альбумина	-0,935	0,919	-0,756	-0,708	-0,640
Резерв связывания альбумина	-0,807	0,929	-0,839	-0,866	-0,732
Индекс токсичности	0,802	-0,933	0,831	0,857	0,761
<i>Показатели гипоксии</i>					
Молочная кислота	0,944	-0,879	0,541	0,421	0,688
Пировиноградная кислота	0,846	-0,652	0,366	0,254	0,330
Индекс гипоксии	0,887	-0,953	0,636	0,538	0,900
<i>Показатели биоэнергетики тканей</i>					
Редокс-потенциал	-0,828	0,938	-0,673	-0,659	-0,912

Клинико-лабораторными исследованиями проведены у 24 больных острым аппендицитом, осложнившимся диффузным серозно-гнойным перитонитом. Острый флегмонозный аппендицит диагностирован у 1 (4,17 %) больного, гангренозный – у 17 (70,83 %), острый гангренозно-перфоративный – у 6 (25,00 %) пациентов.

Одними из доступных малоинвазивных тестов, по которому представляется возможным объективно оценить течение репаративного процесса тканевых структур лапаротомной раны, является цитологическое исследование раневого экссудата. Поскольку темп заживления зависит от трофики и биоэнергетики тканей, определена в них микроциркуляция и окислительно-восстановительный (редокс) потенциал. Безусловно, как указано выше, течение репаративного процесса во многом зависит от эндогенной интоксикации, интенсивности перекисного окисления мембранных липидов, фосфолипазной активности гипоксии, что и послужило поводом для их изучения.

Изучение в динамике раневого экссудата у больных перитонитом показало, что в раннем послеоперационном периоде значительно увеличивается количество нейтрофильных лейкоцитов, причем с дегенеративными формами. О пролонгации фазы воспаления свидетельствовало пониженный регенеративно-дегенеративный индекс, в расчете которого определяется соотношение нейтрофилов, сохранивших свою форму и с дегенеративными признаками. О затруднительном течении репарации в этих условиях свидетельствовало и сравнительно низкое содержание тканевых полибластов (признак развития молодой соединительной ткани). В тканях по линии швов в раннем послеоперационном периоде (особенно в первые 3-е суток) установлены характерные признаки нарушения микроциркуляции (индекс эффективности микроциркуляции достоверно снижался на 11,92-25,99 %). На фоне затруднительного кровоснабжения в регенерирующих тканях отмечалось значительное снижение биоэнергетики, что регистрировалось в виде снижения окислительно-восстановительного (редокс) потенциала на 10,10-18,27 % ($p < 0,05$).

В работе, как указано выше, сделан акцент на изучение эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности, гипоксии, роль влияния которых на процесс заживления тканей нам и предстояло изучить.

Нами установлено, что при остром перитоните отмечается существенное отклонение исследованных показателей гомеостаза. Отметим, что наиболее значимыми вариации выявлены со стороны эндогенной интоксикации в разделе резкого увеличения гидрофильных токсических продуктов в 1,6 – 2,7 раза и перекисного окисления мембранных липидов почти в 3,0 раза ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал, что процесс заживления и, как следствие, раневые осложнения были сопряжены с расстройствами указанных компонентов гомеостаза (значение коэффициентов корреляции колебалось от 0,52 до 0,97). Динамика состава клеток в раневом экссудате, показателей микроциркуляции и биоэнергетики коррелировали с выраженностью эндогенной интоксикации, окислительным стрессом. Оказалось, что в группе больных, у которых возникли раневые осложнения, наряду с местными проявлениями пролонгации фазы воспаления, регистрировались сравнительно большие явления эндотоксемии и липопероксидации.

Этот фактический материал по существу является основой для установления весомой роли влияния расстройств гомеостаза на процесс заживления тканей при остром перитоните (и, как укажем ниже, и для других патологий).

Оппоненция этой установленной закономерности может определить в качестве контр-аргументации то, что при осложненном течении раневого процесса и формирования очагов деструкции тканей возникает такой комплекс всевозможных нарушений, который неминуемо отразится на расстройствах в различных компонентах системы гомеостаза. Действительно, такой процесс с типичными проявлениями на организменном уровне сопровождает любое раневое осложнение. Однако отметим, что, во-первых, выявляемый спектр изменений в различных исследованных компонентах гомеостаза нами диагностирован до развития такого рода осложнений, во-вторых, изменения в исследованном спектре гомеостатических показателей после формирования осложнения нарастают.

С целью прогнозирования течения процесса заживления лапаротомной раны у больных острым перитонитом разработан индекс прогнозирования репаративного процесса лапаротомной раны (ИПРП), рассчитываемый по некоторым показателям эндотоксикоза и микроциркуляции, уровню молекулярных продуктов липопереокисления. Выявлено, что при значении до 8,0 процесс регенерации тканей операционной раны будет протекать физиологично, так как вероятность возникновения нарушения репаративного

процесса при таком значении минимальная. При значении индекса прогнозирования у больных острым перитонитом от 8,1 до 11,6 вероятность возникновения срыва репаративного процесса лапаротомной раны средней степени, а выше 11,7 – высокая.

В данной группе больных до 4-х суток после операции значение индекса колебались от 12,7 до 13,3, что свидетельствует о высокой степени развития срыва репаративного процесса операционной раны и соответственно развития послеоперационных осложнений со стороны раны, которые зафиксированы в 29,2 %.

В шестой группе больных (20 пациентов) в стандартизированную терапию острого перитонита включали ремаксол.

Оказалось, что такого рода терапия позволила достоверно уменьшить количество выпота из брюшной полости на 15,03-51,92 %, температурную реакцию – на 1,13 дня, койко-день – на 20,15 %, раневые осложнения – на 24,17 % (табл. 3).

Таблица 3

Послеоперационные осложнения со стороны лапаротомной раны у больных острым перитонитом на фоне стандартизированной и ремаксолотерапии

Осложнения	Вторая группа (n=24)	Шестая группа (n=20)
– инфильтрат послеоперационной раны	2 (8,33 %)	–
гематома-серома послеоперационной раны	4 (16,67 %)	1 (5,00 %)
нагноение послеоперационной раны	1 (4,17 %)	–
Всего:	7 (29,17 %)	1 (5,00 %) "

Примечание: " – достоверность разницы между данными II и VI группы по χ^2

Отмечено улучшение биоэнергетики тканей по линии швов лапаротомной раны на 8,25-15,91 % ($p < 0,05$). Исследование нейтрофильного и макрофагального компонентов клеточной реакции тканей лапаротомной раны у больных острым перитонитом выявило достоверное снижение количества нейтрофилов на 12,43-63,73 %, а также и лимфоидных полибластов (рис. 1).

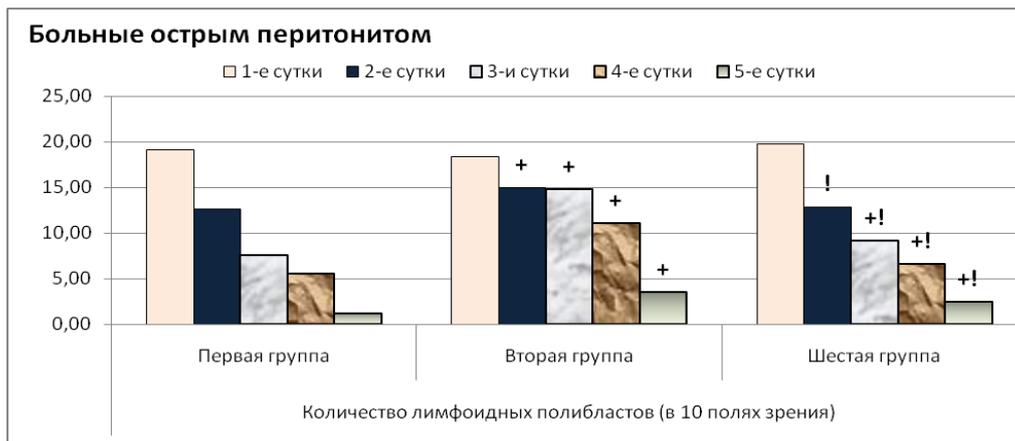


Рис. 1. Количество лимфоидных полибластов раневом экссудате лапаротомной раны у больных острым перитонитом. Здесь и далее: + – достоверность разницы между данными I и II, VI группы при $p < 0,05$; ! – достоверность разницы между данными II и VI группы при $p < 0,05$

В группе больных, получавших ремаксол индекс эффективности микроциркуляции возрастал по сравнению с контролем на 12,56-19,13 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

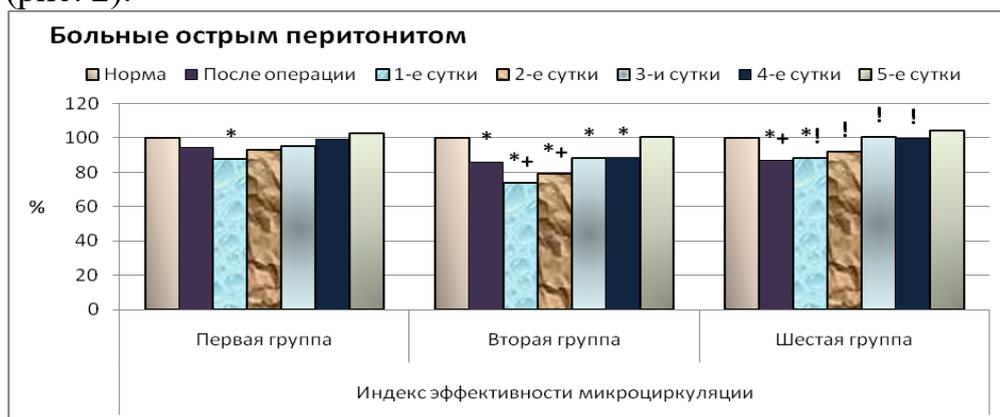


Рис. 2. Индекс эффективности микроциркуляции тканей по линии швов лапаротомной раны у больных острым перитонитом

Применение ремаксола позволило достоверно снизить уровень токсических продуктов гидрофильного компонента эндотоксикоза на 14,42-30,08 % ($p < 0,05$), гидрофобного – на 23,29-57,28 % ($p < 0,05$). Ремаксолотерапия уменьшала интенсивность процессов перекисного окисления липидов на 18,66-31,26 % ($p < 0,05$), а фосфолипазную активность – на 21,95-29,37 % ($p < 0,05$). Отмечено и существенное снижение уровня гипоксических явлений.

При использовании ремаксола значение индекса прогнозирования колебалось от 10,40 до 11,54, то есть вероятность возникновения срыва репаративного процесса лапаротомной раны была средней степени, что и

подтверждалось уменьшения послеоперационных осложнений со стороны раны.

Следующей патологией, которая также несет в себе существенные факторы, отягощающие процесс заживления, является **острый панкреатит**.

В клинике у 25 больных острым тяжелым панкреатитом в раннем послеоперационном периоде оценивали процесс заживления тканей лапаротомной раны. Больные оперированы по поводу различных гнойно-некротических осложнений. Пациентам выполнялся различный объем открытых вмешательств, оперативный доступ – срединная лапаротомия. Объем исследований был прежним.

Изучение в динамике раневого экссудата у больных острым тяжелым панкреатитом, перенесших различные операции по поводу гнойно-некротических осложнений, показало, что в раннем послеоперационном периоде в нем регистрировалось большое количество нейтрофильных лейкоцитов. По сравнению с контрольной группой их становилось больше на 17,96-165,19 % ($p < 0,05$). У большинства из них наблюдались явления дегенерации. Только к 5 суткам микроскопически установлено уменьшение количества этих форменных элементов крови с дегенеративными проявлениями и увеличение - сохранивших нормальную структуру. Это свидетельствовало о завершении фазы воспаления. К этому времени повышался и регенеративно-дегенеративный индекс в 2,5 раза ($p < 0,05$). При оценке количество в раневом экссудате полибластов установлено преобладание в начальные сроки их лимфоидных, а в последующих – тканевых форм (признак развития молодой соединительной ткани).

Оказалось, что у больных острым деструктивным панкреатитом в раннем послеоперационном периоде по данным лазерной доплеровской флоуметрии в тканях по линии швов отмечены существенные изменения показателей микроциркуляции, восстановление которых отмечено только к 5 суткам. При регистрации редокс-потенциала в тканях по линии швов оказалось, что у больных в раннем послеоперационном периоде в первые пять суток существенно страдала биоэнергетика, о чем свидетельствовало достоверное его снижение на 9,14-49,28 % ($p < 0,05$).

Одними из факторов, которые потенциально несут в себе способность существенно снижать темп репаративного потенциала тканей, как указано выше, являются перекисное окисление мембранных липидов, активность фосфолипазных систем. Оказалось, что в раннем послеоперационном периоде в

плазме крови, судя по содержанию молекулярных продуктов, существенно интенсифицируется процесс липопероксидации. Так, содержание первичных и вторичных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов значительно повышалось в 1,58-2,93 раза ($p < 0,05$). Это происходило на фоне заметного снижения ферментного антиоксидантного потенциала на 21,10-38,91 % ($p < 0,05$). Выраженные явления окислительного стресса сохранялись в течение всего периода наблюдения за больными. В раннем послеоперационном периоде в плазме крови пациентов острым деструктивным панкреатитом значительно (более чем в 10 раз) повышалась активность фосфолипазы A_2 . Следует отметить, что наиболее значимые изменения указанных показателей происходили в первые двое суток после операции – то есть в самые критические этапы репаративного процесса, когда создается «фундамент» для формирования программы заживления тканей.

Таким образом, анализ результатов показывает, что при остром деструктивном панкреатите создается весьма неблагоприятный фон для репаративного процесса тканей лапаротомной раны, что лежит в основе замедленного темпа их заживления и развития раневых осложнений.

Нами установлено, что у больных острым тяжелым панкреатитом значение индекса прогнозирования заживление лапаротомной раны в первые четверо суток колебалось от 12,43 до 13,37, что говорило о высокой возможности срыва течения процесса заживления послеоперационной раны. Это подтвердилось развитием послеоперационных раневых осложнений, которые диагностированы в 32,0 % случаев.

Включение ремаксолола в стандартизированную терапию у 16 больных острым тяжелым панкреатитом позволило уменьшить количество отделяемого по дренажам на 29,92-52,93 % ($p < 0,05$), температуру тела – на 1,02 дня ($p < 0,05$), а сроки пребывания в хирургической клинике в послеоперационном периоде – на 25,14 % ($p < 0,05$). Отмечено улучшение и лабораторных показателей: количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов было достоверно ниже соответственно на 31,68 и 13,12 %, содержание общего билирубина и аминотрансфераз – соответственно на 16,06-33,62 и 12,06-50,44 %, α -амилазы плазмы крови и диастазы мочи – соответственно на 21,92-37,10 и 55,6-71,95 %.

Клинические исследования показали, что применение ремаксолола у больных острым тяжелым панкреатитом позволило положительно влиять на функционально-метаболическое состояние регенерирующих структур тканей

по линии швов лапаротомной раны. Биоэнергетика тканей по линии швов лапаротомной раны на третьи сутки восстанавливалась (рис. 3).

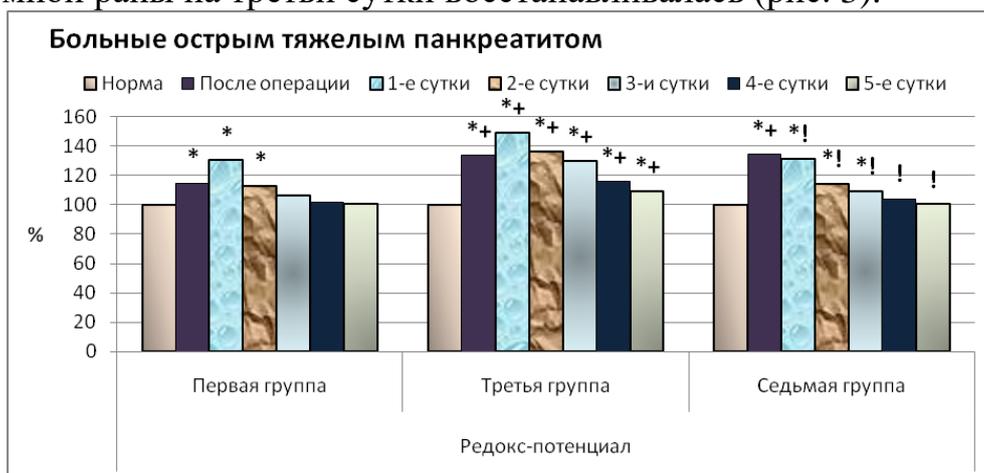


Рис. 3. Изменение редокс-потенциала тканей по линии швов раны. Здесь и далее: + – достоверность разницы между данными I и III, VII группы при $p < 0,05$; ! – достоверность разницы между данными III и VII группы при $p < 0,05$

Исследование клеточного состава раневого экссудата послеоперационной раны свидетельствует о невыраженной воспалительной реакции тканей раны. Количество нейтрофилов было ниже на 17,64-73,54 % ($p < 0,05$). Число тканевых полибластов достоверно увеличивалось в 1,59-2,0 раза (рис. 4).

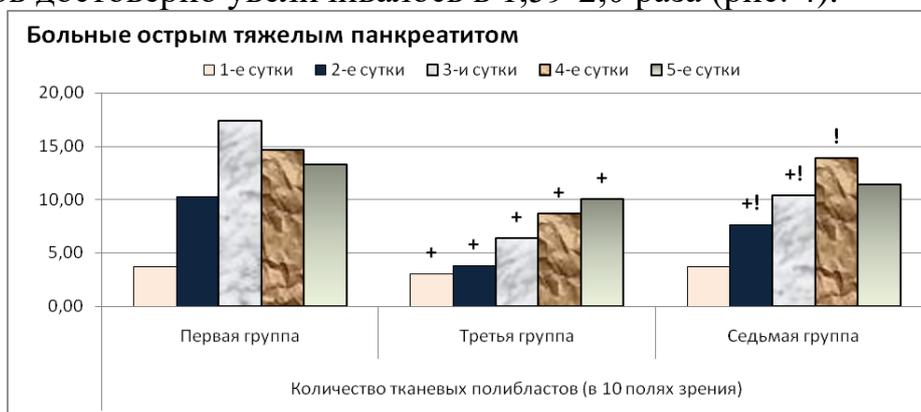


Рис. 4. Количество тканевых полибластов в раневом экссудате послеоперационной раны

Исследование микроциркуляции тканей по линии швов операционной раны у больных острым тяжелым панкреатитом на фоне ремасолотерапии выявило улучшение этих процессов. Показатель микроциркуляции повышался на 38,42-89,44 % ($p < 0,05$), а индекс эффективности микроциркуляции – на 13,13-17,61 % ($p < 0,05$).

Применение ремаксоло позволило приостановить прогрессирование эндогенной интоксикации, интенсивность процессов липопереокисления и гипоксии. Количество токсических продуктов гидрофильной природы достоверно уменьшалось на 14,81-29,61 %, а гидрофобной – на 22,61-53,45 % ($p<0,05$). Уровень малонового диальдегида на фоне такого рода терапии снижался на 12,17-31,70 % ($p<0,05$), а активность фосфолипазы A_2 – на 20,18-30,44 % ($p<0,05$). При этом активность супероксиддисмутазы повышалось на 20,88 - 29,15 % ($p<0,05$). Содержание молочной кислоты уменьшалось на 13,44-27,79 % ($p<0,05$).

При расчете индекса прогнозирования репаративного процесса раны оказалось, что он в данной группе больных колебался от 10,08 до 11,92, что говорило о потенциале нарушений процессов заживления раны как средней степени. В конечном итоге это подтверждалось достоверным уменьшением числа раневых осложнений на 25,75 % (табл. 4).

Таблица 4

Послеоперационные осложнения со стороны лапаротомной раны у больных острым тяжелым панкреатитом на фоне стандартизированной и ремаксолотерапии

Осложнения	Третья группа (n=25)	Седьмая группа (n=16)
– инфильтрат послеоперационной раны	1 (4,00 %)	–
гематома-серома послеоперационной раны	5 (20,00 %)	1 (6,25 %)
нагноение послеоперационной раны	2 (8,00 %)	–
Всего:	8 (32,00 %)	1 (6,25 %) "

Примечание: " – достоверность разницы между данными III и VII группы по χ^2

В абдоминальной хирургии нередко приходится оперировать больных механической желтухой неопухолевого происхождения.

Нами изучены клиничко-лабораторные параметры у 24 такого рода пациентов. Больные оперированы. Им выполнялись различные операции, направленные на устранение причины блока билиарного тракта и купирование механической желтухи – восстановление пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку путем холедохолитоэкстракции и формирования холедоходуоденоанастомоза или холедохоеюноанастомоза.

Также как и в предыдущих группах, оценивали характер и темп процесса заживления тканей лапаротомной раны. Безусловно, важное значение в этой группе имела оценка функционального статуса печени, который определяли по рутинным показателям, а также альбуминсинтезирующей и альбуминметаболизирующей способности органа. Последние имели важное значение не только для установления выраженности поражения органа, но и для определения потенциальных возможностей организма осуществлять репаративный процесс, поскольку альбумин является одним из «строительных» белков, участвующем в репаративном процессе.

Оказалось, что у больных механической желтухой процесс репаративной регенерации раны протекает замедленно с пролонгацией воспалительной фазы, что было объективизировано путем цитологического исследования раневого экссудата. На протяжении всего исследованного раннего послеоперационного периода вплоть до 5 суток в ране регистрировалось увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов относительно группы сравнения в 1,51-9,99 раза ($p < 0,05$). Специфическим их признаком являлась трансформация структуры ядер (в частности, набухание, гомогенизация, кариопикноз, фрагментация) вплоть до полной дегенерации с образованием зернистости. При определении отношения содержания нормальных и дегенеративных форм нейтрофилов – регенеративно-дегенеративный индекс – в раневом экссудате пациентов механической желтухой показала значительное количественное увеличение нейтрофилов с деструктивным поражением на 25,33-58,38 % ($p < 0,05$). Сравнительно низкая интенсивность репарации тканевых структур лапаротомной раны в этих условиях подтверждалась и малым содержанием в раневой жидкости тканевых полибластов по сравнению с контрольной группой пациентов на 17,72-68,94 % ($p < 0,05$).

Нами установлено, что снижение темпа заживления тканей у больных механической желтухой на ранних сроках послеоперационного периода было сопряжено со значительным снижением биоэнергетики. Оказалось, что в регенерирующих структурах в течение первых трех суток регистрировалось существенное снижение окислительно-восстановительного потенциала на 22,97-47,95 %т ($p < 0,05$).

Применение лазерной доплеровской флоуметрии в тканях по линии швов лапаротомной раны выявило существенное нарушение микроциркуляции. Зарегистрировано снижение таких ее характеристик как показатель микроциркуляции на 22,96-41,89 % ($p < 0,05$), индекс эффективности на 10,96-

21,85 % ($p < 0,05$) на фоне достоверного повышения показателя шунтирования на 14,95-18,49 % ($p < 0,05$).

Нами установлено, что течение репаративного процесса тканевых структур по линии швов у больных механической желтухой неопухолевого происхождения, также как и в группах больных с другой отягощающей патологией, протекало на фоне существенных расстройств гомеостаза.

В раннем послеоперационном периоде регистрировалось значительное повышение молекулярных продуктов окислительного стресса. При механической желтухе увеличение данных маркеров по сравнению с группой сравнения было значительно большим – на 18,49-29,05 % ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение энзимного потенциала собственной антиоксидантной системы: активность супероксиддисмутазы достоверно снижалась, особенно в первые трое суток после операции на 26,84-29,29 % ($p < 0,05$).

При изучении выраженности эндогенной интоксикации при механической желтухе установлено, что у всех больных было увеличение уровня токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы. Особый интерес был к продуктам эндотоксикоза гидрофобной природы, переносчиком которых является альбумин, синтез и метаболизм которого происходит в печени. У больных механической желтухой уже тотчас после операции содержание альбумина в крови было достоверно снижено более чем на треть (на 33,45 %). Причем в раннем послеоперационном периоде его уровень падал еще больше на 36,55-42,32 % ($p < 0,05$).

Таким образом, при механической желтухе формировался фон с ассоциацией негативных факторов, который являлся весьма неблагоприятным для физиологического течения процесса заживления лапаротомной раны. Итогом оказались и результаты: раневые послеоперационные осложнения возникли у 4 (16,67 %) больных.

У пациентов механической желтухой с целью прогнозирования течения процесса заживления лапаротомной раны нами разработан иной индекс определения регенеративных возможностей тканей, определяемый по некоторым показателям эндотоксикоза и прежде всего по количеству гидрофильных продуктов и альбумина, уровню молекулярных продуктов липоперекисления и содержанию общего билирубина.

Оказалось, что значение индекса более 9,0 свидетельствует о низкой степени вероятности нарушения процесса заживления тканей послеоперационной раны; от 8,9 до 1,0 – средней степени; менее 0,9 – высокой.

В данной группе пациентов индекс прогнозирования заживления раны первые трое суток после операции колебался от $-2,17 \pm 0,19$ до $4,99 \pm 0,50$, что в большинстве случаев свидетельствовало о высокой вероятности срыва процессов заживления тканевых структур. Раневые осложнения отмечены в 16,7 % наблюдений.

Использование ремаксола у 22 больных механической желтухой неопухолевого генеза позволило достоверно улучшить течение послеоперационного периода, что подтверждалось уменьшением у пациентов температурной реакции, снижением срока пребывания больных в стационаре на 19,45 %. Об этом же свидетельствовали и лабораторные показатели – количество лейкоцитов крови было снижалось на 19,68 %, содержание общего билирубина – на 18,85-21,90 % ($p < 0,05$).

Ремаксолотерапия положительно влияла на биоэнергетику тканевых структур послеоперационной раны. Однако этот эффект выявлялся со вторых суток этого вида лечения. Окислительно-восстановительный потенциал ткани раны на вторые, третьи и четвертые сутки был достоверно выше соответственно на 11,95, 13,28 и 9,90 %.

При изучении цитологической характеристики раневого экссудата лапаротомной раны на фоне применения ремаксола количество нейтрофилов в раневом экссудате на вторые-пятые сутки после операции было ниже на 14,41-66,03 % ($p < 0,05$). В то же время на этих сроках наблюдения наблюдалось достоверное увеличение числа тканевых полибластов соответственно в 1,91-2,08 раза (рис. 5).

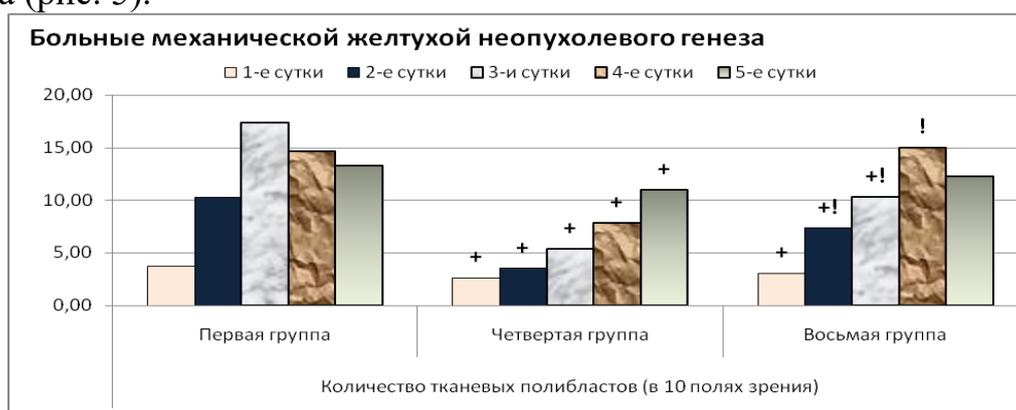


Рис. 5. Количество тканевых полибластов раневом экссудате у больных механической желтухой неопухолевой природы. Здесь и далее: + – достоверность разницы между данными I и IV, VIII группы при $p < 0,05$; ! – достоверность разницы между данными IV и VIII группы при $p < 0,05$.

Ремаксолотерапия улучшала микроциркуляцию тканей лапаротомной раны. Показатель микроциркуляции был меньше контрольного уровня на 22,96-41-89 % ($p<0,05$). Индекс эффективности микроциркуляции на вторые-четвертые сутки наблюдения был достоверно выше на 12,02-14,34 % (рис. 6).

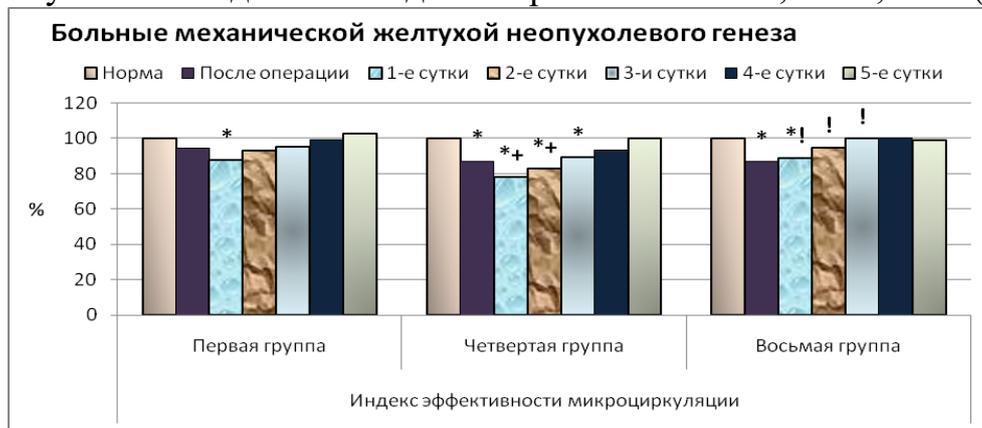


Рис. 6. Индекс эффективности микроциркуляции у больных механической желтухой

Включение ремаксола в стандартизированную терапию больных механической желтухой неопухолевого происхождения снижало выраженность эндогенной интоксикации. Количество молекул средней массы было меньше на 17,98-26,01 % ($p<0,05$) на всем протяжении послеоперационного периода. Аналогичная картина отмечена и при исследовании уровня гидрофильного компонента эндотоксикоза. Действие ремаксола проявлялось и на интенсивность течения свободно-радикальных процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазную активность, которые снижались соответственно на 15,18-19,67 % и 15,05-27,60 % ($p<0,05$). Отмечено снижение содержания молочной кислоты на 11,59-24,27 % ($p<0,05$).

Индекс прогнозирования в данной группе пациентов только первые сутки равнялся $4,48 \pm 0,16$, на остальных этапах наблюдения был выше значения 9,0. Послеоперационных осложнений со стороны лапаротомной раны у этой категории больных не было (табл. 5).

Таблица 5

Послеоперационные осложнения со стороны лапаротомной раны у больных механической желтухе неопухолевого генеза на фоне стандартизированной и ремаксолотерапии

Осложнения	Четвертая группа (n=24)	Восьмая группа (n=22)
– инфильтрат послеоперационной раны	2 (8,33 %)	–
гематома-серома послеоперационной	2 (8,33 %)	–

раны		
	Всего:	4 (16,67 %) – "

Примечание: " – достоверность разницы между данными IV и VIII группы по χ^2

Нами изучен процесс заживления лапаротомной раны **при сахарном диабете.**

Клинико-лабораторные исследования проведены у 28 больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости и сахарным диабетом I типа. Все больные после предоперационной подготовки оперированы. Им произведен различный объем хирургических вмешательств. Оперативный доступ – срединная лапаротомия.

Исследования в раннем послеоперационном периоде показали, что процесс заживления тканей лапаротомной раны у больных острой хирургической патологией и сахарным диабетом протекал медленно и несовершенно. Анализ фактического материала показал, что течение репаративной регенерации тканевых структур сопровождался пролонгацией воспалительной фазы. При цитологическом исследовании раневого экссудата в динамике в начальные этапы периода наблюдения количество нейтрофильных лейкоцитов вплоть до 5 суток было высоким: по отношению к контрольной группе в 1,65-3,05 раза ($p < 0,05$). У большинства этих форменных элементов крови наблюдались существенные изменения структур ядер (дегенерация). О продолжительной воспалительной фазе и низком темпе процесса заживления тканей в течение 5 суток свидетельствовали сравнительно низкий регенеративно-дегенеративный индекс (относительно группы сравнения на 42,37-55,57 % ($p < 0,05$)) и небольшое количество тканевых полибластов в раневом экссудате (на 17,39-66,44 % ($p < 0,05$)).

Исследование в тканях по линии швов показало, что процесс заживления на ранних этапах послеоперационного периода протекает с существенными нарушениями биоэнергетики регенерирующих структур. Так, окислительно-восстановительный потенциал тканей раны по линии швов достоверно уменьшался в первые трое суток периода наблюдения на 20,15-50,72 % ($p < 0,05$).

По линии швов раны установлены существенные нарушения микроциркуляции. Все исследованные показатели этого процесса были изменены в значительной степени (достоверные отличия от нормальных

значений колебались от 11,60 до 29,32 %), что подтверждает известные данные о роли сосудистых изменений в патогенезе этой патологии.

Как указано выше, универсальными механизмами клеточного повреждения, которые могут выполнять как роль ключевого звена патогенеза, так и замыкать порочный круг мембранодестабилизирующих явлений, определяющих нарушения агрегатного состояния тканей и их репаративный потенциал, выступают липопероксидация мембран и активизация внутриклеточных фосфолипаз.

Биохимическими исследованиями установлено, что в первые дни после операции в плазме крови выявлено увеличение количества первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов на 33,69-102,56 % ($p < 0,05$). Было установлено, что активность антиоксидантов энзимной природы снижалась, что было зарегистрировано в виде уменьшения супероксиддисмутазной активности на 15,37-30,20 % ($p < 0,05$). В плазме крови больных сахарным диабетом зарегистрировано значительное увеличение (в 1,42-3,82 раза ($p < 0,05$)) активности фосфолипазы A_2 .

Другими демонстративными показателями, указывающими на существенные расстройства гомеостатического процесса при сахарном диабете, являются данные по уровню токсических продуктов в плазме крови. Оказалось, что у больных как после операции, так и особенно в раннем послеоперационном периоде их уровень был значительно повышен в 1,87-2,25 раза ($p < 0,05$).

Очевидно, выявленные нарушения гомеостаза являются компонентом воспалительного ответа организма как защитного механизма активизации саногенеза, с одной стороны, а с другой – выступают маркерами патологического процесса, который при определенных условиях в виде нарушения трофики и кислородообеспечения тканей при сахарном диабете приводит к мембранодестабилизирующим явлениям и, как следствие, к расстройствам процесса репарации тканей лапаротомной раны.

У оперированных больных с фоновым заболеванием сахарный диабет при значении индекса прогнозирования заживления раны от 8,1 до 9,3 возможность срыва репаративного процесса лапаротомной раны составляет среднюю степень, а выше 9,4 – высокая. В этой группе пациентов индекс прогнозирования первые четверо суток колебался от 9,82 до 10,31, что свидетельствовало о высоком потенциале развития нарушений процессов заживления в ране. Послеоперационные раневые осложнения отмечены у трети

оперированных больных острой хирургической патологией и сахарным диабетом.

Применение комбинации ремаксола и лазеротерапии обеспечило более благоприятное течение послеоперационного периода у 22 больных с фоновым заболеванием сахарный диабет. Отмечено снижение температуры тела у пациентов на 1,09 дня, сокращение среднего койко-дня на 15,69 % ($p < 0,05$). Показатели общего анализа крови (лейкоциты, нейтрофилы и СОЭ) под влиянием сочетания ремаксола и лазеротерапии выглядели достоверно предпочтительней 10,50-63,64 % ($p < 0,05$).

Применение сочетания ремаксола и лазеротерапии позволило улучшить биоэнергетику тканей лапаротомной раны у этой категории больных (рис. 7).

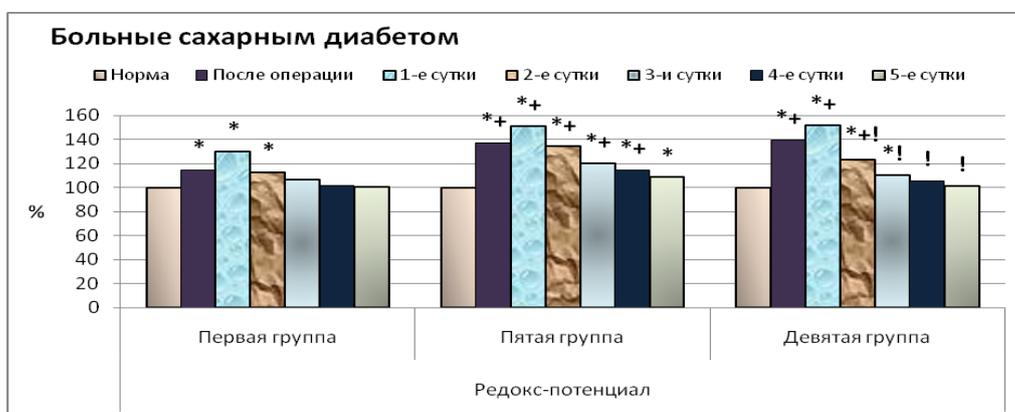


Рис. 7. Изменение окислительно-восстановительного потенциала тканей по линии швов раны. Здесь и далее: + – достоверность разницы между данными I и V, IX группы при $p < 0,05$; ! – достоверность разницы между данными V и IX группы при $p < 0,05$.

Используемая комбинация позволило улучшить цитологическую характеристику раневого экссудата раны. Количество нейтрофилов в раневом экссудате снижалось на 21,17- 70,82 % ($p < 0,05$), а лимфоидных полибластов – на 16,84-39,08 % ($p < 0,05$). Число тканевых полибластов в раневом экссудате достоверно увеличивалось на 35,91-111,41 % (рис. 8).

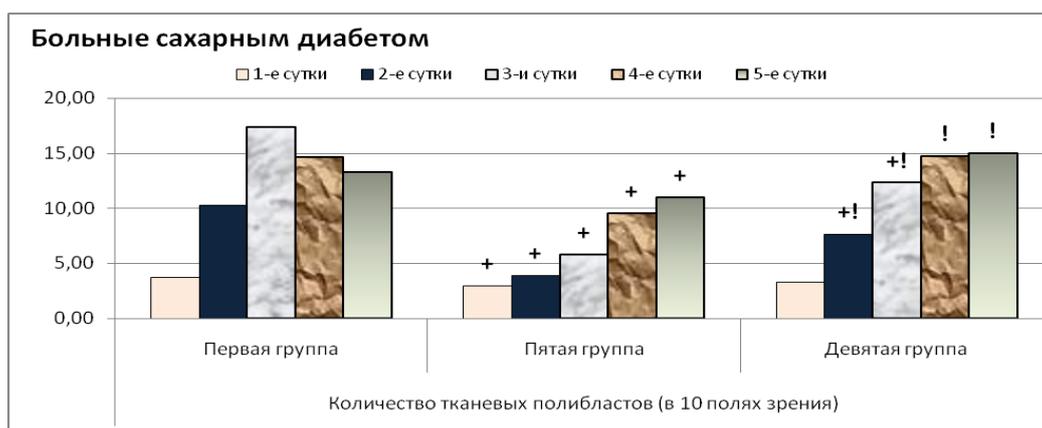


Рис. 8. Количество тканевых полибластов в раневом экссудате у больных сахарным диабетом.

Применение комбинации ремаксола и лазеротерапии у больных с фоновым заболеванием сахарным диабетом улучшало микроциркуляцию тканей в области послеоперационной раны. Подтверждением этому может служить индекс эффективности микроциркуляции, который был выше контроля на 10,37-20,85 % ($p < 0,05$).

Включение комбинации ремаксола и лазеротерапии в стандартизированную терапию оперированных больных с фоновым заболеванием сахарный диабет позволило не только снизить выраженность эндогенной интоксикации, но и нормализовать ее на конечном этапе наблюдения. Количество гидрофильных продуктов эндотоксикоза было меньше на 16,63-23,14 % ($p < 0,05$), а гидрофобных – на 17,82-34,28 % ($p < 0,05$). Отмечено снижение интенсивности течения свободно-радикальных процессов липопереокисления. Уровень малонового диальдегида снижался относительно пятой группы пациентов на 12,55-26,31 % ($p < 0,05$), а фосфолипазная активность – на 13,05-28,41 % ($p < 0,05$). Наблюдалась нормализация гипоксических явлений – содержание молочной кислоты в первые четверо суток после операции было достоверно ниже на 20,90-31,70 %.

Под влиянием ремаксола и лазеротерапии индекс прогнозирования на всем протяжении послеоперационного периода колебался от 8,35 до 9,30, что указывало и среднюю степень возможности репаративных нарушений заживления ткани области раны. Послеоперационные раневые осложнения возникли только в 9,09 % ($p < 0,05$) (табл. 6).

Таблица 6

**Послеоперационные осложнения со стороны лапаротомной раны у
больных сахарным диабетом на фоне стандартизированного лечения и
комбинации ремаксола и лазеротерапии**

Осложнения	Пятая группа (n=28)	Девятая группа (n=22)
– инфильтрат послеоперационной раны	2 (7,14 %)	1 (4,54 %)
гематома-серома послеоперационной раны	5 (17,86 %)	1 (4,54 %)
нагноение послеоперационной раны	2 (7,14 %)	–
Всего:	9 (32,14 %)	2 (9,09 %) "

Примечание: " – достоверность разницы между данными V и IX группы по χ^2

Подытоживая результаты проведенных клинико-лабораторных исследований представляется выделить основные результаты.

Во-первых, установлено, что процесс репаративной регенерации лапаротомной раны сопровождаются существенные нарушения трофики тканей, которые регистрируются даже в неосложненных условиях. При urgentных заболеваниях живота эти расстройства в раннем послеоперационном периоде более выражены и продолжительны.

Во-вторых, доказано, что в отягощенных условиях темп заживления тканей на фоне ухудшения трофики снижается за счет пролонгации воспалительной фазы и замедления репаративной фазы с соответствующим качественным и количественным составом форменных элементов в раневом экссудате. Указанное во многом обуславливает развитие раневых осложнений.

В-третьих, установлено, что снижение скорости заживления лапаротомной раны находится в корреляционной зависимости с изменениями гомеостаза, в частности с эндогенной интоксикацией организма, перекисным окислением мембранных липидов и фосфолипазной активностью, гипоксией. Указанный факт является концептуальной основой нового направления в разработке схем индукторной репаративной терапии.

В-четвертых, нами получен весьма интересный факт по этиопатогенезу раневых осложнений лапаротомной раны. Сравнительный анализ результатов лечения больных, перенесших различные хирургические вмешательства по поводу различных острых urgentных болезней брюшной полости с гнойным воспалительным процессом или при его отсутствии, доказывает значимость

угнетения репаративного потенциала регенерирующих структур за счет ухудшения трофики и мембранодестабилизирующих процессов в развитии раневых осложнений. Универсальными патогенетическими агентами вне зависимости от патологии, снижающими репаративный потенциал тканей, являются перекисное окисление мембранных липидов, активность фосфолипаз, гипоксия и эндогенная интоксикация. Установлена сопряженность течения процесса заживления с функциональным состоянием печени, от которого во многом зависит выраженность эндогенной интоксикации, нарушения липидного обмена, ухудшение альбуминпродуцирующей и альбуминметаболизирующей функции – факторов заживления тканей.

В-пятых, на основе полученных знаний по сопряженности репаративного процесса с изменениями ряда показателей гомеостаза на организменном уровне нами разработаны прогностические индексы заживления, которые базируются на показателях перекисного окисления мембранных липидов, эндогенной интоксикации, биоэнергетики, оцененных в динамике. Их применение позволяет с достаточно высокой степенью вероятности прогнозировать осложнения со стороны лапаротомной раны (средняя чувствительность способов 84,3 %, специфичность – 91,2 %), а также и течение в целом основного заболевания (средняя чувствительность способов 90,3 %, специфичность – 83,1 %).

В-шестых, доказана высокая эффективность в качестве индукторов регенерации при остром перитоните, остром тяжелом панкреатите и механической желтухе неопухолевой природы препарата с антиоксидантным, антигипоксантным и гепатопротекторным действием – ремаксоло, а при сахарном диабете – комбинации ремаксоло и лазерной терапии. Применение указанных агентов позволяет ускорить репаративные процессы за счет коррекции расстройств гомеостаза у пациентов в отягощенных условиях. Это положение является дополнительной доказательной базой для подтверждения взаимосвязи темпа репаративного процесса с расстройствами гомеостаза на организменном уровне.

Таким образом, результаты работы дают полное основание утверждать, что эффективным в повышении репаративных способностей тканей лапаротомной раны, которая существенно угнетается в отягощенных условиях, является своевременная гомеостазкорректирующая терапия с основным вектором на купирование избыточной активности перекисного окисления мембранных липидов, фосфолипаз и гипоксии. Учитывая существенное

ускорение репаративного процесса на ее фоне,- разработанную технологию в хирургии по своим основным послеоперационным характеристикам и результатам можно отнести к стратегии активного операционного лечения больных с хирургическими заболеваниями – Fast Track – мультимодальной стратегии активного операционного лечения больных с хирургическими и другими заболеваниями. Разработанная технология по своим подходам и основным послеоперационным характеристикам и результатам (существенное уменьшение послеоперационных осложнений, сроков пребывания больных в стационаре и др.), несомненно, относится к этой стратегии. Безусловно, полученные результаты оптимизации заживления тканей лапаротомной раны распространяются и на процесс заживления тканей на органе поражения. Не вызывает сомнения факт, что полученные результаты открывают целое направление по совершенствованию лечения больных, которым будут выполняться открытые объемные вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. В неотягощенных условиях в тканях лапаротомной раны в ранние сроки после операции на фоне ухудшения микроциркуляции (на 12,1 %) нарушается электрогенез (на 14,8 %). При указанных пределах нарушений трофики регенераторная способность тканей снижается в пределах, при которых срыв репаративного процесса и возникновение осложнений возникают редко (индекс прогнозирования репаративного процесса 7,1-7,7).

2. В отягощенных условиях (острый перитонит, острый тяжелый панкреатит, механическая желтуха, сахарный диабет) расстройства трофики тканей лапаротомной раны более выражены, что обуславливает развитие раневых осложнений: при остром перитоните в 29,2 % наблюдений, при остром тяжелом панкреатите в 32,0 %, при механической желтухе в 16,7 %, при сахарном диабете в 32,1 %.

3. Возникновение раневых осложнений в отягощенных условиях на фоне угнетения трофики тканей (микроциркуляция тканевых структур уменьшается на 7,7-40,5 %, электрогенез – на 14,4-43,5 %) приводит к пролонгации воспалительной фазы и замедлению репаративной фазы, что выражается в большом и продолжительном содержании в раневом экссудате нейтрофилов (регенеративно-дегенеративный индекс снижен на 25,3-60,4 %) и замедлении темпа миграции клеточных элементов на раневую поверхность и дифференцировкой их в соединительнотканые клетки (на 17,4-68,5 %).

4. Изменения локального гомеостаза в регенерирующих тканях и, как следствие, снижение скорости заживления лапаротомной раны находится в корреляционной зависимости с расстройствами гомеостаза на организменном уровне – эндогенной интоксикацией (кси), перекисным окислением мембранных липидов, фосфолипазной активностью, эндогенной интоксикацией.

5. Указанные факторы угнетения заживления тканей лапаротомной раны в отягощенных условиях как на местном, так и организменном уровне в наибольшей степени проявляются в первые двое суток после операции.

6. Сравнительный анализ результатов лечения больных, перенесших различные хирургические вмешательства по поводу различных острых ургентных болезней брюшной полости с гнойным воспалительным процессом или при его отсутствии, доказывает значимость угнетения репаративного потенциала регенерирующих структур за счет ухудшения трофики и мембранодестабилизирующих процессов в развитии раневых осложнений. Универсальными патогенетическими агентами вне зависимости от патологии, снижающими репаративный потенциал тканей, являются перекисное окисление мембранных липидов (увеличение количества на 45,4-113,4 %) и активность фосфолипаз (повышение в 4-6 раз).

7. Вне зависимости от исследованных патологий (острый перитонит, острый панкреатит, механическая желтуха, сахарный диабет) течение репаративной регенерации тканей лапаротомной раны зависит от функционального состояния печени, которое во многом определяет выраженность эндогенной интоксикации, нарушения липидного обмена, ухудшение альбуминпродуцирующей и альбуминметаболизирующей функции – факторов заживления тканей. Угнетение функционального состояния печени особенно выражено при механической желтухе и остром панкреатите.

8. Прогнозирование характера репаративного процесса лапаротомной раны при отягощающих факторах возможно при применении предложенных способов, рассчитанных на основе показателей гомеостаза, включающих перекисное окисление мембранных липидов, эндогенную интоксикацию, биоэнергетику. Сохранение существенных отклонений индексальных показателей в течение первых трех суток после операции существенно повышает вероятность осложнений со стороны лапаротомной раны (средняя чувствительность способов 84,3 %, специфичность – 91,2 %).

9. В соответствие с установленными основными патогенетическими механизмами нарушения регенераторного потенциала тканей лапаротомной раны в отягощенных условиях (остром перитоните, остром панкреатите и механической желтухе неопухолевого генеза) целесообразно в качестве индукторов регенерации использование препарата с антиоксидантным и антигипоксикантным действием – ремаксолола, а при сахарном диабете – сочетание ремаксолола и лазерной терапии. Применение указанных агентов позволяет ускорить репаративные процессы за счет улучшения трофики регенерирующих тканей лапаротомной раны и коррекции расстройств гомеостаза, что проявляется быстрой миграцией клеточных элементов на раневую поверхность и дифференцировкой их в соединительнотканые. Этот важный факт объясняет противовоспалительный эффект такого рода терапии, ее способность угнетать альтернативный процесс и стимулировать репаративный.

10. Фактически на 3-5-е сутки показатели морфофункционального состояния раны у больных исследуемой группы на фоне комплексной терапии были приближены к таковым у больных группы сравнения. Применение ремаксолола уменьшает количество раневых осложнений при остром перитоните на 24,2 %, при остром панкреатите – на 25,8 %, при механической желтухе – на 16,7 %; а при приложении комбинации ремаксолола и лазерной терапии при сахарном диабете – на 21,9 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования течения процесса заживления лапаротомной раны у больных острым перитонитом, острым тяжелым панкреатитом и фоновым заболеванием сахарным диабетом следует использовать индекс (ИПРП), который рассчитывается по формуле:

$$\text{ИПРП} = \frac{\text{МСМ}_1 + \text{МСМ}_2}{\text{МСМ}_н} + \frac{\text{МДА}_1 + \text{МДА}_2}{\text{МДА}_н} + \left(\frac{\text{ПМ}_н}{\text{ПМ}_1 + \text{ПМ}_2} \times 5 \right)$$

где $\text{МСМ}_н$ – уровень молекул средней массы в крови в норме;

МСМ_1 – уровень молекул средней массы в крови после операции;

МСМ_2 – уровень молекул средней массы в крови на исследованном этапе послеоперационного наблюдения;

$\text{МДА}_н$ – уровень малонового диальдегида в крови в норме;

МДА_1 – уровень малонового диальдегида в крови после операции;

МДА_2 – уровень малонового диальдегида в крови на исследованном этапе послеоперационного наблюдения;

ПМ_н – показатель микроциркуляции кожи в норме;

ПМ₁ – показатель микроциркуляции кожи после операции;

ПМ₂ – показатель микроциркуляции кожи на исследованном этапе послеоперационного наблюдения.

Выявлено, что разработанный индекс прогнозирования репаративного процесса лапаротомной раны при значении до 8,0 процесс регенерации тканей операционной раны будет протекать физиологично, так как вероятность возникновения нарушения репаративного процесса при таком значении минимальная.

При значении индекс прогнозирования у больных острым перитонитом от 8,1 до 11,6 вероятность возникновения срыва репаративного процесса лапаротомной раны средней степени, а выше 11,7 – высокая.

У больных острым тяжелым панкреатитом при значении индекса прогнозирования репаративного процесса послеоперационной раны от 8,1 до 12,0 вероятность нарушения репаративного процесса лапаротомной раны средней степени, а выше 12,1 – высокая.

У оперированных больных с фоновым заболеванием сахарный диабет при значении индекса прогнозирования заживления раны от 8,1 до 9,3 возможность срыва репаративного процесса лапаротомной раны составляет среднюю степень, а выше 9,4 – высокая.

2. С целью прогнозирования течения процесса заживления лапаротомной раны у больных механической желтухой следует использовать индекс (ИППЗТ), который рассчитывается по формуле:

$$\text{ИППЗТ} = \left(\frac{\text{ОКА}_2 - \text{ОКА}_1}{\text{ОКА}_н} + \frac{\text{ЭКА}_2 - \text{ЭКА}_1}{\text{ЭКА}_н} + \frac{\text{МДА}_1 - \text{МДА}_2}{\text{МДА}_н} \right) \times 10 + \frac{\text{ОБ}_1 - \text{ОБ}_2}{\text{ОБ}_н}$$

где ОКА_н – общая концентрация альбумина в крови в норме,

ОКА₁ – общая концентрация альбумина в крови после операции,

ОКА₂ – общая концентрация альбумина в крови на исследованном этапе послеоперационного наблюдения,

ЭКА_н – эффективная концентрация альбумина в крови в норме,

ЭКА₁ – эффективная концентрация альбумина в крови после операции,

ЭКА₂ – эффективная концентрация альбумина в крови на исследованном этапе послеоперационного наблюдения,

ОБ_н – уровень общего билирубина в крови в норме,

ОБ₁ – уровень общего билирубина в крови после операции,

Об₂ – уровень общего билирубина в крови на исследованном этапе послеоперационного наблюдения

МДА_н – уровень малонового диальдегида в крови в норме,

МДА₁ – уровень малонового диальдегида в крови после операции,

МДА₂ – уровень малонового диальдегида в крови на исследованном этапе послеоперационного наблюдения.

При значении индекса прогнозирования течения процесса заживления лапаротомной раны более 9,0 свидетельствует о низкой степени вероятности нарушения процесса заживления тканей послеоперационной раны; от 8,9 до 1,0 – средней степени; менее 0,9 – высокой.

3. С целью оптимизации процесса заживления тканей лапаротомной раны при остром перитоните, остром панкреатите и механической желтухой неопухолевого происхождения рекомендуется использование ремаксола: в течение 5 суток внутривенное капельное введение 400,0 препарата; при сахарном диабете – комбинацию ремаксола (в той же дозе) и лазерной терапии (трансдермальные сеансы в области раны низкоинтенсивным лазерным излучением 2-канального аппарата Матрикс с головкой КЛЮЗ (длина волны 635 нм, мощность излучения на выходе световода 1,5-2 мВт), экспозиция 20 минут, количество сеансов – 5).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сопряженность репаративного процесса и трофики тканей регенерирующих структур // **Современные проблемы науки и образования.** – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26035> (дата обращения: 13.01.2017). Власов А.П., Зайцев П.П., Власов П.А., Болотских В.А., Кононенко С.В., Кренделев И.А., Аль-Совайди А.М. (ВАК)

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

3. Оптимизация процесса репарации тканей при использовании Ремаксола. **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** 2017. № 4. С. 51-55. А.П. Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов, Г.А. Шевалаев, Т.И. Власова, Э.И. Полозова, С.В. Кононенко, А.Л. Коваленко. (ВАК, Scopus)

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

5. Репаративные способности тканей при гнойном воспалении на фоне баро-конденсо-кислородно-дисперсионной терапии// **Медицинский вестник Юга России**. 2017. № 2. Приложение. V Съезд хирургов Юга России с международным участием [Электронный ресурс]: тезисы. URL: https://book.surgeons.ru/components/co_jshopping/files/demo_products/tezisy-v-sezda-xirurgov-yuga-rossii.pdf. С.397-398. Григорьев А.Г., Власов А.П., Григорьева А.А., **Зайцев П.П.** (ВАК)

6. Коррекция функциональных расстройств печени в раннем послеоперационном периоде у пациентов после холецистэктомии // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. 2017. Том 80. № 9. С. 52-57. Власов А.П., Шейранов Н.С., Рубцов О.Ю., Власов П.А., **Зайцев П.П.**, Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Курочка Ю.Г. (ВАК, Scopus)

7. Патогенетические основы эффективности миниинвазивных вмешательств в неотложной хирургии// **Вестник Мордовского университета**. 2017. Том 27, № 3. С. 411-426. А. П. Власов, В. А. Болотских, Э. К. Салахов, П. А. Власов, Н. С. Шейранов, **П. П. Зайцев**, Т. И. Власова, С. В. Абрамова. (ВАК)

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

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

10. Laser therapy in correction optimization surgical endointoxication// Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine The 2nd International Symposium: book of Abstracts. National Research Nuclear University MEPhI. 2017. С. 132-133. Anaskin S.G., Vlasov A.P., Spirina M.A., **Zaytsev P.P.**, Vlasova T.I., Korniletsky I.D., Timoshkin D.E., Geraskin V.S.

11. Optimization of reparative process of wounds// Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine The 2nd International Symposium: book of Abstracts.

National Research Nuclear University MEPHI. 2017. С. 425-426. Vlasov A.P., **Zaytsev P.P.**, Anaskin S.G., Vlasov P.A., Grigoriev A.G., Shevalayev G.A., Korniletsky I.D.

12. Заживление тканей эвертированного анастомоза//**Хирургическая практика**. 2017. № 4. С. 16-19. Власов А.П., Власов П.А., **Зайцев П.П. (ВАК)**

13. Повышение репаративного потенциала тканей при сахарном диабете// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. 2017. № 12. С. 52-57. Власов А.П., **Зайцев П.П.**, Власов П.А., Болотских В.А., Григорьев А.Г., Власова Т.И., Карпуныкин О.А. (**ВАК, Scopus**)

14. Новый способ прогнозирования эндогенной интоксикации у больных с перитонитом//**Вестник хирургии им. И.И. Грекова**. 2017. Т. 176. № 6. С. 55-59. А.П. Власов, **П.П. Зайцев**, П.А. Власов, Э.И. Полозова, В.А. Болотских, Т.И. Власова, В.В. Васильев. (**ВАК, Scopus**)

15. Комплексный подход к активизации репаративного процесса// Альманах института хирургии имени А.В.Вишневского. Тезисы общероссийского хирургического форума-2018 с международным участием. 2018. № 1. С.96-97. **Зайцев П.П.**, Власов А.П., Григорьев А.Г., Карпушкин О.А., Альсовайди А.М., Кренделев И.А.

16. Laser Therapy in Correction of Optimization of Surgical Endointoxication//The 2nd International Symposium on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine, KnE Energy & Physics, 2018, pages 16–19. Anaskin S.G., Vlasov A.P., Spirina M.A., **Zaytsev P.P.**, Vlasova T.I., Timoshkin D.E., Geraskin V.S., Komochkina E.A., Korniletskiy I.D. DOI 10.18502/ken.v3i2.1786

17. Optimization of the Wound Reparation Process// The 2nd International Symposium on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine, KnE Energy & Physics, 2018, pages 583–585. Vlasov A.P., **Zaytsev P.P.**, Anaskin S.G., Vlasov P.A., Grigoriev A.G., Shevalayev G.A., Komochkina E.A., Korniletskiy I.D. DOI 10.18502/ken.v3i2.1869

18. Коррекция расстройств гомеостаза при механической желтухе// Альманах института хирургии имени А.В.Вишневского. Тезисы общероссийского хирургического форума-2018 с международным участием. 2018. № 1. С. 102. Власов А.П., **Зайцев П.П.**, Курочка Ю.Г., Тимошкин Д.Е., Чигакова И.А., Кузнецов В.С., Алькубайси Ш., Кумар Н.

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

20. Оптимизация репаративной регенерации лапаротомной раны при механической желтухе// **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. 2018. Выпуск 154. № 6. С. 98-104. Власов А.П., **Зайцев П.П.**, Власова Т.И., Григорьев А.Г., Окунев Н.А., Аль-Совайди А. М. (ВАК, Scopus)

21. Оптимизация процесса регенерации тканей при сахарном диабете// Актуальные проблемы эндокринной хирургии: материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». Саранск, 2018. С. 303-309. А.П. Власов, **П.П. Зайцев**, А.Г. Григорьев, В.И. Давыдкин, Т.И. Власова, В.А. Болотских, А.М. Аль-Совайди.

22. Индукторная способность мембраностабилизирующих препаратов. **Вестник хирургической гастроэнтерологии**. 2018. № 2. С. 48-49. **Зайцев П.П.**, Власов А.П., Григорьев А.Г., Карпунькин О.А., Аль-Совайди А.М., Кренделев И.А. (ВАК, Scopus)

23. Возможности индуцирования репарации тканей при механической желтухе неопухолевого происхождения// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. 2018. № 12. С. 57-64. Власов А.П., **Зайцев П.П.**, Болотских В.А., Власова Т.И., Давыдкин В.И., Шейранов Н.С., д.м.н. Окунев Н.А. (ВАК, Scopus)

24. Восстановление репаративной способности тканей при остром панкреатите// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. 2019. №3. С. 73-79. Власов А.П., **Зайцев П.П.**, Власова Т.И., Окунев Н.А., Шейранов Н.С., Болотских В.А., Муратова Т.А. (ВАК, Scopus)

25. Фармакологические эффекты ремаксола при механической желтухе неопухолевого происхождения// **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. 2019. Выпуск 162. № 2. С. 159-164. Власов А. П., Аль-Кубайси Ш-А. С., Шейранов Н. С., Маркин О. В., **Зайцев П. П.**, Власова Т. И., Васильев В. В. (ВАК, Scopus)

26. Комплексный подход к индукции репаративного процесса у больных сахарным диабетом// Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. Тезисы общероссийского хирургического форума-2019 совместно с XXII съездом общества эндоскопической хирургии России. 2019. № 1. С. 169-170. **Зайцев П.П.**, Власов А.П., Григорьев А.Г., Давыдкин В.И., Шейранов Н.С., Власова Т.И.

27. Роль метаболической терапии в коррекции хирургического эндотоксикоза // **Хирургическая практика**. 2019. № 1. С. 55-61. В. А.

Болотских, А. П. Власов, **П. П. Зайцев**, В. В. Васильев, Т. И. Власова, Н.С. Шейранов, В.М. Глушков, Г. Д. Худайберенова. **(ВАК)**

28. Новый подход в совершенствовании процесса репаративной регенерации ран // Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора Анатолия Леоновича Гущи. Рязань, 2019. С. 23-25. **Зайцев П.П.**, Власов А.П., Глушков В.М., Аль-Совайди А.М., Середина О.П., Тураева М.А.

29. Оптимизация лечения послеоперационных ран при сахарном диабете // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28989> (дата обращения: 08.07.2019) **Зайцев П.П.**, Власов А.П., Давыдкин В.И., Рубцов О.Ю., Шейра-нов Н.С., Аль-Кубайси Ш.С., Аль-Совайди А.М. **(ВАК)**

30. Патент РФ № 2664419 от 17.08.2018 г., бюл. № 23, 8 с. А.П. Власов, **П.П. Зайцев**, П.А. Власов, А.В. Мелешкин, Т.И. Власова, В.А. Болотских, С.В. Абрамова, М.В. Ганина. Способ оценки тяжести перитонита // **Патент РФ № 2664419.**

31. Патент РФ № 2657825 от 15.06.2018 г., бюл. № 17, 7 с. А.П. Власов, **П.П. Зайцев**, П.А. Власов, Т.И. Власова, Т.А. Муратова, Т.А. Кочеткова, А.В. Мелешкин, Н.С. Шейранов. Способ прогнозирования острой почечно-печеночной недостаточности. // **Патент РФ № 2657825.**

32. Патент РФ № 2683312 от 28.03.2019 г., бюл. № 10, 8 с. А.П. Власов, **П.П. Зайцев**, С.В. Кононенко, 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.**

33. Патент РФ № 2675089 от 14.12.2018 г., бюл. № 35, 8 с. А.П. Власов, П.А. Власов, **П.П. Зайцев**, И.А. Кренделев, Т.И. Власова, О.А. Карпунькин. Способ прогнозирования течения репаративного процесса кишечного анастомоза // **Патент РФ № 2675089.**

34. Патент РФ № 2685717 от 23.04.2019 г., бюл. № 12, 8 с. А.П. Власов, **П.П. Зайцев**, Н.С. Шейранов, В.И. Давыдкин, А.М. Аль-Совайди, В.С. Кузнецов, И.А. Чигакова. Способ прогнозирования течения процесса заживления лапаротомной раны при механической желтухе неопухолевого происхождения // **Патент РФ № 2685717.**