На правах рукописи

КОЧЕТКОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СПОСОБА КОРРЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИКОЗА

14.01.17 – Хирургия

30 ЯНВ 2019

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

008700170

Самара - 2018

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

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

Официальные оппоненты:

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

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

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

Защита диссертации состоится «17» февраля 2019 года в «11» часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, просп. Карла Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171; http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/).

Автореферат разослан «28» января 2019г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук **Долгушкин Дмитрий Александрович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема хирургического эндотоксикоза остается актуальной на протяжении нескольких десятилетий, что подтверждается большим количеством и разнонаправленностью исследований, проводимых в рамках данного вопроса. Одной из наиболее частых причин эндотоксикоза в хирургии является перитонит, который ведет к гибели 10-60 % больных. Выраженность интоксикационного синдрома определяется не только интенсивностью поступления токсических субстанций в кровоток, но и адекватностью функционирования основных детоксикационных механизмов элиминации токсинов. Несмотря на все достижения хирургии и интенсивной терапии, одной из главных причин высокой летальности при ургентной абдоминальной хирургической патологии остается острая почечно-печеночная недостаточность (Федичева Е.В. и др., 2008; Жидовинов Г.И., Климович И.Н., Ярошенко И.Ф., 2011; Натальский А.А., Тарасенко С.В., Песков О.Д., 2013; Ларичев А.Б., 2015 и др.). Неблагоприятным прогностическим фактором является нарушение функции печени и почек, что свидетельствует о срыве компенсации, исчерпании детоксикационных возможностей организма (Курбонов К.М., Даминова Н.М., 2007; Плеханов А.Н., Цыбиков Е.Н., Монголов Х.П., 2010 и др.). Всё это, в свою очередь, ведет к присоединению других органных расстройств и повышает летальность (Власов А.П. и др., 2010; Рожков А.Г., Карандин В.И., 2010; Дибиров М.Д., 2011; Achim C. et al., 2014 и др.).

Степень разработанности темы исследования

Ведущим этиопатогенетическим звеном развития почечно-печеночной недостаточности у пациентов выступает основное ургентное абдоминальное хирургическое заболевание (Федосеев А.В. и др., 2012; Смирнов А.В. и др., 2014; Тарасенко С.В. и др., 2014; Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., 2010; Bikhchandani J., Metcalfe M., Illouz S., 2011; Blomeyer S. et al., 2015 и др.). Происходит бесконтрольное рассеивание из первичного очага воспаления биологически активных веществ, провоспалительных медиаторов с последующей активацией макрофагов в других органах и тканях. С выделением в них аналогичных эндогенных субстанций, интенсификацией липопереокисления и последующим прогрессированием мембранодестабилизирующих явлений в клеточных структурах печени и почек (Глухова И.В. и др., 2016; Garcia-Tsao G., Parikh C.R., Viola A., 2008; EgerodIsraelsen M., Gluud L.L.,Krag A., 2015 и др.). Эффективное предупреждение развития этого патологического состояния в печени и почках является актуальной задачей в аспекте его значимости в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации.

Проблема коррекции хирургического эндотоксикоза – основной причины гибели больных с острой хирургической патологией, осложненной острым перитонитом – решается

по нескольким направлениям (Горский В.А. и др., 2015). Безусловно, важнейшим из них является своевременная полноценная санация брюшной полости (Гольбрайх В.А. и др., 2013; Ларичев А.Б., Покровский Е.Ж., 2014). В настоящее время разработаны способы ее проведения, в том числе программированные с использованием малотравматичных технологий. Однако при запоздалом поступлении больных в клинику немаловажное значение в прогрессировании и поддержании эндогенной интоксикации отводится именно ухудшению детоксикационной способности организма, в том числе из-за ограничения функциональных способностей печени и почек. Проводится большая работа по разработке схем терапии, позволяющих восстановить их функциональный потенциал (Дибиров М.Д. и др., 2011; Федосеев А.В. и др., 2012). Совершенствование этой терапии возможно только при углубленном изучении механизмов угнетения физиологических процессов, что нуждается в исследованиях функционально-метаболического состояния тканевых структур печени и почек, на основе чего можно будет обосновать новые схемы коррекции хирургического эндотоксикоза.

Цель исследования

Улучшить результаты терапии хирургического эндотоксикоза за счет разработки новых схем его коррекции в экспериментальном исследовании.

Задачи исследования

1. В эксперименте на модели острого перитонита различной степени тяжести у собак определить выраженность мембранодестабилизирующих процессов и состояние основных агентов, участвующих в их регуляции в тканевых структурах печени и почек.

2. Установить сопряженность эндогенной интоксикации с тяжестью функционально-метаболического поражения печени и почек при различной степени тяжести острого перитонита.

3. Оценить эффективность лазерной терапии в коррекции эндогенной интоксикации и функционально-метаболических нарушений печени и почек при моделировании в эксперименте острого перитонита различной степени тяжести.

4. Проанализировать эффективность комбинированной лазерной и антиоксидантной терапии в коррекции и предупреждении прогрессирования острого поражения печени и почек и купировании хирургического эндотоксикоза при остром перитоните тяжелой степени в эксперименте.

5. Разработать новый способ прогнозирования развития острой почечно-печеночной недостаточности для оценки эффективности терапии, направленной на коррекцию хирургического эндотоксикоза.

Научная новизна

Экспериментально установлено, что при остром перитоните синдром эндогенной интоксикации сопровождается острым поражением печени и почек, обусловленным мембранодестабилизирующими процессами в их клетках, диагностированными по изменению состава основных мембранообразующих фосфолипидов. Показано, что в основе патологического процесса также лежат интенсификация перекисного окисления мембранных липидов, активизация фосфолипазы A_2, гипоксия, ухудшение микроциркуляции.

Доказано, что при остром перитоните тяжелой степени из-за существенного изменения состава фосфолипидного бислоя мембран происходит быстрое значительное поражение печени и почек, что является одним из важнейших факторов прогрессирования эндотоксикоза.

Установлено, что лазерная терапия при остром перитоните легкой степени тяжести приводит к уменьшению функционально-метаболического поражения печени и почек и купированию эндогенной интоксикации. При остром перитоните тяжелой степени ее эффективность незначительная, что обусловлено сохранением в тканевых структурах этих органов выраженных мембранодестабилизирующих процессов.

Показано, что в коррекции хирургического эндотоксикоза при тяжелом перитоните высокой эффективностью обладает комбинированная терапия, включающая лазерный и антиоксидантный компоненты, позволяющая сравнительно быстро корригировать и предупреждать прогрессирование функционально-метаболических процессов в тканевых структурах печени и почек.

Разработан способ прогнозирования развития острой почечно-печеночной недостаточности (патент РФ на изобретение № 2657825 от 15.06.18), направленный на оценку эффективности и возможность коррекции хирургического эндотоксикоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в экспериментальном исследовании сведения о значимости мембранодестабилизирующих процессов тканевых структур печени и почек в развитии их острого поражения при остром перитоните являются патогенетической базой для совершенствования терапии синдрома эндогенной интоксикации.

Применение в комплексной терапии острого перитонита тяжелой степени лазерной терапии и антиоксиданта ремаксола обусловливает существенное уменьшение поражений печени и почек и, как следствие, эндогенной интоксикации, что позволяет отнести эту комбинацию к эффективным патогенетическим лечебным средствам. Показана существенная

эффективность лазерной терапии в коррекции эндогенной интоксикации и острого поражения печени и почек только при остром перитоните легкой степени тяжести.

Разработанный способ прогнозирования развития острой почечно-печеночной недостаточности с высокой степенью объективности прогнозирует возникновение функциональных изменений со стороны печени и почек и позволяет оценить эффективность терапии, направленной на коррекцию хирургического эндотоксикоза при остром перитоните.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на детальном изучении и обобщении имеющихся научных данных по патогенезу и коррекции хирургического эндотоксикоза при острой хирургической патологии, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты, подобран комплекс современных методов исследования, в том числе на молекулярном уровне.

Объектом исследования стали животные - беспородные половозрелые собаки, которым в эксперименте моделировали острый перитонит различной тяжести.

В процессе работы были использованы лабораторно-инструментальные тесты оценки эндогенной интоксикации, микроциркуляции, гипоксии, расстройств липидного обмена, липопероксидации, статистические методы и методы доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. В патогенезе поражения печени и почек при остром перитоните и, как следствие, синдрома эндогенной интоксикации важную роль играют мембранодестабилизирующие процессы, развивающиеся в связи с интенсификацией в тканевых структурах этих органов перекисного окисления мембранных липидов, активизацией фосфолипазы A_2, гипоксией, ухудшением микроциркуляции.

2. В купировании синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните легкой степени тяжести высокой эффективностью обладает лазерная терапия, а при остром перитоните тяжелой степени – комбинированная терапия, включающая лазерный и антиоксидантный компоненты.

3. В основе результативности комбинированной терапии в коррекции эндотоксикоза при остром перитоните тяжелой степени лежит ее способность сравнительно быстро корригировать метаболические процессы в тканевых структурах печени и почек за счет мембраностабилизирующего эффекта.

4. Новый способ прогнозирования развития острой почечно-печеночной недостаточности, основанный на оценке показателей эндогенной интоксикации, функционального состояния печени и почек, а также состояния мембранодестабилизирующих процессов позволяет оценить эффективность терапии хирургического эндотоксикоза.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность полученных научных результатов и выводов базируется на достаточном объеме экспериментальных, лабораторных данных и первичного материала, современных методах исследования и статистической обработке данных. Полученные экспериментальные результаты исследования проанализированы согласно принципам доказательной медицины с помощью современных методов статистики.

Апробация результатов исследования

Результаты работы представлены и обсуждены на IV Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2013), II и III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов (Саранск, 2013, 2014), 87-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2013), XVIII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П.Огарева (Саранск, 2014), Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в хирургии» (СПб, 2014), Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки» (Оренбург, 2015), Первом съезде хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием) (Нижний Новгород, 2016).

Внедрение результатов исследования

Диссертационные положения используются при обучении студентов на кафедре факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, на кафедре нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи научного исследования, осуществлен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан и осуществлен план экспериментального и лабораторного исследования.

Диссертант лично участвовал в проведении экспериментальных опытов, оценивал расстройства гомеостаза на организменном и органном уровнях у животных. Автором проведен подробный анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных, сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева "Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте" (регистрационный номер 019900117470).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – Хирургия по нескольким областям: изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний; обобщение интернационального опыта отдельных стран, разных хирургических школ и отдельных хирургов; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, 4 из них в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Список литературы содержит 220 источников, из них 141 отечественный и 79 иностранных. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 52 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн и характеристика объектов исследования

Экспериментальное исследование выполнено в виварии кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева. Работа является спланированным, многоцентровым, рандомизированным исследованием.

Объектом исследования стали животные – беспородные половозрелые собаки обоих полов. Опыты проводили в соответствии с этическими требованиями, предъявляемыми при работе с животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.) и Федеральным законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.) и были согласованы с локальным этическим комитетом. Собак содержали в виварии в соответствии с правилами Международных рекомендаций Европейской конвенции об охране животных, на которых проводятся эксперименты (1997).

Всем собакам (n=62) моделировали острый перитонит различной степени тяжести. Животные получали антибактериальную (гентамицин 0,08 г на 1 кг массы тела, внутримышечно) и инфузионную терапию (внутривенные инфузии 5%-го раствора глюкозы и 0,89%-го раствора NaCl (50 мл/кг)). Собаки были разделены на пять групп. При этом животным первой (n=12) и второй (n=12) групп моделировали острый перитонит легкой степени тяжести. Собаки первой группы не получали дополнительного лечения, а животным второй группы проводили лазеротерапию. Собакам третьей (n=12), четвертой (n=12) и пятой (n=14) групп моделировали перитонит тяжелой степени тяжести. При этом животные третьей группы не получали дополнительной терапии; в четвертой группе собакам проводили лазеротерапию, а в пятой осуществляли комбинацию лазерной и антиоксидантной терапии.

Острый перитонит моделировали путем введения в брюшную полость собак каловой взвеси из расчета 20 мл/кг массы тела животного. При воспроизведении острого перитонита легкой степени тяжести через 24 часа выполняли срединный разрез вентральной стенки брюшной полости, санацию брюшной полости физиологическим раствором, ушивание лапаротомной раны. Дренажи в брюшную полость не вводили. Моделирование тяжелой формы перитонита проводили по той же схеме, но экспозиция каловой взвеси в брюшной полости была в течение 48 часов (Власов А.П., 1999). Операции выполняли под внутривенным наркозом (раствор тиопентала натрия 0,04 г/кг).

Во второй и четвертой группах исследования в коррекции функционально-метаболических нарушений печени и почек у собак изучали эффективность лазеротерапии,

которую начинали через сутки после моделирования острого перитонита и проводили ежедневно в течение 5 дней. Внутрисосудистую терапию проводили лазерным аппаратом ЛГ-75 (Россия), вводя световод в одну из периферических вен передней конечности животного. Применяли следующие параметры лазерного излучения: длина волны – 632,8 нм, мощность – 4 мВт, время экспозиции – 30 мин (доза 0,1 Дж/см^2).

В пятой группе исследования лазеротерапию дополняли антиоксидантной терапией, которая заключалась во внутривенном введении собакам ремаксола (15 мл/кг массы тела животного), производитель Полисан (Россия) ежедневно в течение 5 дней.

Методы исследования

В контрольные сроки (первые, третьи, пятые сутки после введения каловой взвеси) у собак проводили забор венозной крови из периферической подкожной вены передней конечности. Выполняли лабораторные тесты по оценке функционального состояния печени и почек, оценивали выраженность интоксикационного синдрома, интенсивность процессов свободнорадикального и ферментативного липолиза, липидный состав. В крови определяли АСТ, АЛТ, общий билирубин, креатинин, мочевину, остаточный азот, среднемолекулярные олигопептиды (при λ=254 нм и λ=280 нм), общую и эффективную концентрацию альбумина. Рассчитывали резерв связывания альбумина и индекс токсичности плазмы по альбумину (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994).

Умерщвляли животных путем внутривенной передозировки раствора тиопентала натрия, после чего сразу выполняли биопсию тканей печени и почек. В них определяли содержание пировиноградной и молочной кислот, диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА, ТБК-реагирующие продукты) (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1987), активность фосфолипазы A_2 и супероксиддисмутазы, фосфолипидный состав мембран клеток органов.

Для оценки фосфолипидного состава клеток липиды из тканей печени и почек экстрагировали, фракционировали методом тонкослойной хроматографии, проводили их молекулярный анализ на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (PhosphorAnalyst/PS Sowtware).

Для оценки микроциркуляции применяли метод лазерной допплеровской флоуметрии на аппарате «ЛАКК-02» (Россия), с помощью которого определяли маркер микроциркуляции, индекс эффективности микроциркуляции, нейрогенный и миогенный тонус, показатель шунтирования, маркеры отношения частот AmaxCF1/ AmaxLF и AmaxHF1/ AmaxLF. Данные регистрировали и расшифровывали с помощью программного обеспечения.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета статистических программ BioStat 2009 AnalystSoft Inc 5.8.3.0 (Россия) с расчетом критерия t Стьюдента,

средней арифметической выборочной совокупности (M), ошибки средней арифметической (m). Вычисления проводили на CPU 1600 MHz "IntelPentium-IV" с использованием программы Microsoft Office XP (США). Для объективной сравнительной оценки результатов лечения животных в группах применяли принципы доказательной медицины (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При моделировании острого перитонита легкой степени тяжести у собак возникали нарушения в функционально-метаболическом состоянии печени и почек, что регистрировали в виде изменения ряда биохимических маркеров в плазме крови и тканях этих органов. В частности, в плазме крови в динамике отмечали увеличение активности трансаминаз на 95 % ($p < 0,05$); повышение уровня общего билирубина на 66,8 % ($p < 0,05$), а также повышение содержания креатинина, мочевины и остаточного азота на 27,7, 11,8 и 20,7 % ($p < 0,05$) соответственно. Изучение функциональных проб выявило некоторое снижение скорости клубочковой фильтрации на 39,1 % ($p < 0,05$) и канальцевой реабсорбции на 37,9 % ($p < 0,05$) уже в первые сутки моделирования. Полученные данные свидетельствуют о начале формирования острой почечно-печеночной недостаточности и постепенном развитии интоксикационного синдрома.

Изучение микроциркуляции в тканях печени и почек при моделировании у собак острого перитонита легкой степени тяжести выявило снижение маркера микроциркуляции в этих органах соответственно с 25,4 до 42,6 % и с 38,7 до 53,2 % ($p < 0,05$), индекса эффективности микроциркуляции – с 27,7 до 43,4 % и с 12,2 до 29,6 % ($p < 0,05$), повышение показателя шунтирования с 61,3 до 100 % и с 54,1 до 100% ($p < 0,05$). Указанные изменения были сопряжены с повышением содержания лактата и пирувата в тканях органов, что свидетельствовало о развитии тканевой гипоксии уже в первые сутки моделирования острого перитонита легкой степени тяжести (Рисунок 1).

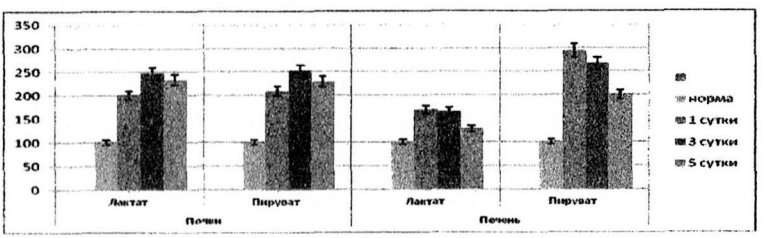

Рисунок 1 – Динамика изменений показателей гипоксии в тканях печени и почек у собак первой группы после моделировании острого перитонита легкой степени тяжести

Оценка эффективности применения лазеротерапии в коррекции острой почечно-печеночной недостаточности на фоне моделирования острого перитонита тяжелой степени в четвертой группе показала, что её использование не выявило достоверных положительных результатов. Показатели функционально-метаболического состояния как печени, так и почек при гнойном воспалении в брюшной полости несколько улучшались, но достоверно от таковых в группе животных без лечения не отличались. Так, креатинин плазмы крови на третьи и пятые сутки был ниже контрольного показателя на 16,53 и 16,16 % ($p < 0,05$), оставаясь ниже нормы (Рисунок 5).

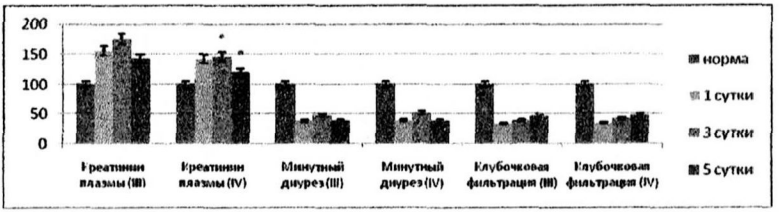

Рисунок 5 – Динамика изменений показателей функциональной активности почек после моделирования острого перитонита тяжелой степени (III – данные третьей группы без дополнительного лечения; IV – данные четвертой группы на фоне лазеротерапии * – достоверные отличия показателей по отношению к контролю ($p < 0,05$))

Таким образом, лазеротерапия для коррекции острой почечно-печеночной недостаточности на фоне острого тяжелого перитонита в качестве монотерапии малоэффективна. Это, вероятно, обусловлено существенной выраженностью нарушений метаболических процессов в тканях печени и почек, быстрым нарастанием дисфункциональных явлений и прогрессированием интоксикационного синдрома. Возможностей лазеротерапии в коррекции интенсивности мембранодестабилизирующих процессов и влияния на выраженность тканевой гипоксии, как основных звеньев в цепи патогенеза острой почечно-печеночной недостаточности, при этом явно недостаточно. Возникает потребность дополнительного синергичного влияния на механизмы формирования функционально-метаболических нарушений печени и почек.

Применение комбинированной терапии, включающей лазерный и антиоксидантный компоненты, после моделирования острого перитонита тяжелой степени приводит к сравнительно быстрой коррекции функционального состояния печени и почек у животных, что проявляется в улучшении показателей клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, менее выраженных патологических изменениях уровней трансаминаз крови и общего билирубина (Рисунок 6).

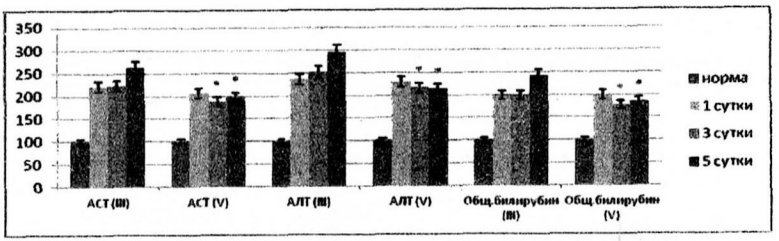

Рисунок 6 – Динамика изменений показателей функциональной активности печени у собак после моделирования острого перитонита тяжелой степени (III – данные третьей группы без дополнительного лечения; V – данные пятой группы на фоне комбинированной терапии; * – достоверность к контролю (при $p < 0,05$); АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза)

Полученные данные были сопряжены с развитием менее выраженного интоксикационного синдрома, снижением количества токсических продуктов в плазме крови к концу наблюдения - среднемолекулярных пептидов на 17,0-26,9 % ($p < 0,05$) относительно контроля. Индекс токсичности плазмы крови по альбумину был ниже контрольного на 28,4% ($p < 0,05$) уже на 5 сутки после начала комбинированной терапии. Применение эффективной комбинации лазеротерапии и антиоксиданта ремаксола способствовало снижению выраженности оксидативных процессов и процессов ферментативного липолиза в тканях печени и почек, а также приводило к уменьшению выраженности в них гипоксии. Данные положительные изменения коррелировали с динамическим восстановлением функционального состояния печени и почек (Рисунок 7).

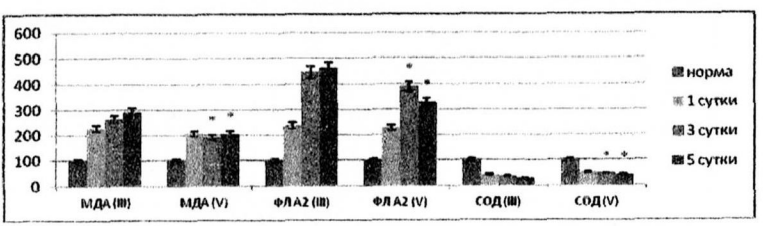

Рисунок 7 – Динамика изменений показателей оксидативного стресса в тканях почек при остром перитоните тяжелой степени (III – данные третьей группы без дополнительного лечения; V – данные пятой группы на фоне комбинированной терапии; * – достоверные отличия показателей по отношению к контролю ($p < 0,05$); МДА – малоновый диальдегид; ФЛ А2 – фосфолипаза А2; СОД – супероксиддисмутаза).

Данные лазерной допплеровской флоуметрии в определении показателей микроциркуляции крови в ткани печени на фоне применения комбинированной терапии при остром перитоните тяжелой степени представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Результаты лазерной допплеровской флоуметрии печеночной паренхимы при остром перитоните тяжелой степени на фоне комбинированной терапии, (M±m)

Маркер	Группа	Исходные данные	Острый гнойный перитонит, сутки		
			1	3	5
Маркер микроциркуляции	III	17,07±2,56	8,41± 0,92*	7,49± 0,90*	6,66± 0,73*
	V		9,54± 0,95*	**10,49± 0,66***	**11,48± 0,87***
A maxCF1 / AmaxLF	III	0,22±0,03	0,29± 0,03*	0,53± 0,04*	0,41± 0,03*
	V		0,26± 0,03	0,42± 0,02*	0,38± 0,02*
A maxHF1 / AmaxLF	III	0,43±0,05	0,75± 0,05*	0,68± 0,07*	1,14± 0,08*
	V		0,66± 0,05*	0,64± 0,07*	0,47± 0,05
Индекс эффективности микроциркуляции	III	1,59±0,21	0,81± 0,08*	0,71± 0,07*	0,59 0,04*
	V		0,80± 0,07*	0,96± 0,09*	**1,12± 0,11***
Нейрогенный тонус	III	2,01±0,22	1,35± 0,09*	1,38± 0,10*	1,47 0,18*
	V		1,43± 0,21*	1,52± 0,23*	1,65± 0,09*
Миогенный тонус	III	1,69±0,22	0,69± 0,07*	0,63± 0,08*	0,57 0,05*
	V		0,73± 0,07*	**0,85± 0,08***	**0,97± 0,07***
Показатель шунтирования	III	1,37±0,19	2,83± 0,25*	3,24± 0,19*	3,62 0,25*
	V		2,33± 0,26	**2,04± 0,23***	**1,95± 0,11***

Использование лазеротерапии и ремаксола показало увеличение показателя микроциркуляции в ткани печени относительно контроля на 40,05 % ($p < 0,05$) уже на третьи сутки эксперимента и на 72,37 % ($p < 0,05$) – на пятые сутки. Индекс эффективности микроциркуляции был выше контрольного на конечном этапе эксперимента на 89,83 % ($p < 0,05$). Отмечали восстановление влияния миогенного компонента регуляции. Показатель шунтирования снижался на 37,04 % ($p < 0,05$) на третьи сутки эксперимента, на 46,13 % ($p < 0,05$) - на пятые сутки.

Таким образом, детоксикационный эффект комбинированной лазерной и антиоксидантной терапии сопровождался заметным уменьшением проявлений острой почечно-печеночной недостаточности. Отметим, что в основе такого рода эффекта лежит способность терапии корригировать метаболические процессы в тканевых структурах печени и почек и, как результат, обеспечивать мембраностабилизирующий эффект. Безусловно, эффективность комбинированной терапии в коррекции синдрома эндогенной интоксикации обусловлена не только восстановлением функционального состояния печени и почек, но и ее положительным влиянием на воспалительный процесс в брюшной полости.

В соответствии с принципами доказательной медицины была доказана эффективность применения комбинированной терапии и рассчитаны статистически значимые показатели: ОШ – 1,6; СОР – 79,2%; САР – 49,5%.

На основе полученных результатов экспериментального исследования был разработан новый способ прогнозирования острой почечно-печеночной недостаточности (патент РФ на изобретение № 2657825 от 15.06.18). С помощью этого способа представляется возможной оценка эффективности терапии, направленной на коррекцию эндогенной интоксикации в зависимости от выраженности нарушений функционального состояния печени и почек. Для разработки нового способа использовали наиболее доступные для лабораторного скрининга показатели: среднемолекулярные олигопептиды – один из маркеров эндотоксикоза; креатинин – один из показателей, определяющих функциональную способность почек, общий билирубин – один из показателей, определяющих функциональную способность печени; малоновый диальдегид – один из показателей оксидативного повреждения клеток.

Способ позволяет не только точно и адекватно оценить степень тяжести острой почечно-печеночной недостаточности в текущий момент, но и прогнозировать динамику этого тяжелого синдрома в ближайшие сроки, поскольку позволяет установить состояние одного из главных триггерных механизмов нарушения функции клеток органов – выраженность мембранодеструктивных явлений. Это дает возможность своевременного принятия мер по выбору оптимальной схемы терапии эндотоксикоза и её коррекции в динамике. Расчет индекса прогнозирования острой почечно-печеночной недостаточности (ИП ОППН) выполняют по следующей формуле:

$$\text{ИП ОППН} = \left(\frac{\text{СМП2}}{\text{СМП1}} + \frac{\text{К2}}{\text{К1}} + \frac{\text{Б2}}{\text{Б1}}\right) * \frac{\text{МДА2}}{\text{МДА1}};$$

где: $СМП_2$ – уровень среднемолекулярных олигопептидов (у.е.) в текущий момент; $СМП_1$ – уровень среднемолекулярнх олигопептидов (у.е.) в предыдущий момент; $К_2$ – содержание креатинина (мкмоль/л) в текущий момент; $К_1$– содержание креатинина

(мкмоль/л) в предыдущий момент; $Б_2$ – содержание общего билирубина (мкмоль/л) в текущий момент; $Б_1$– содержание общего билирубина (мкмоль/л) в предыдущий момент; $МДА_2$ – содержание малонового диальдегида (нмоль/г белка) в текущий момент; $МДА_1$– содержание малонового диальдегида (нмоль/г белка) в предыдущий момент.

Выполненные экспериментальные исследования показали, что значение индекса прогнозирования до 3,17 свидетельствует об отсутствии вероятности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности и констатирует адекватность проводимой терапии. При значении индекса прогнозирования от 3,17 до 3,96 имеется низкая степень вероятности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности. А от 3,96 и выше степень вероятности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности высока, что требует коррекции схемы лечения.

В таблице 2 представлены рассчитанные в динамике индексы прогнозирования ОППН у животных при остром гнойном перитоните на фоне комбинированной лазерной и антиоксидантной терапии.

Таблица 2

Показатели и расчет индексов прогнозирования ОППН у животных при остром гнойном перитоните на фоне комбинированной терапии в динамике

Показатель	Время с момента начала терапии		
	1 сутки	3 сутки	5 сутки
МСМ, у.е. (при λ=254 нм)	0,711±0,048	0,826±0,036	0,875±0,015
Креатинин, мкмоль/л	0,103±0,007	0,106±0,005	0,073±0,003
Общий билирубин, мкмоль/л	39,09±3,73	34,57±1,24	36,13±0,60
Малоновый диальдегид, нмоль/г белка	3,62±0,24	3,95±0,27	3,89±0,19
Индекс прогнозирования ОППН	-	~ 3,35	~ 2,79

При низкой степени вероятности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности на третьи сутки (индекс прогнозирования ОППН ~ 3,35), к пятым суткам он снижался до значения ~ 2,79, что свидетельствовало об отсутствии вероятности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности и констатировало адекватность проводимой комбинированной терапии.

Исследование эффективности применения лазеротерапии при остром перитоните тяжелой степени в динамике наблюдения показало сохранение высокого значения индекса

прогнозирования острой почечно-печеночной недостаточности и, как следствие, сохранение высокого уровня токсических продуктов в плазме крови, что подтвердило её недостаточный детоксикационный эффект. Применение же комбинации лазерной и антиоксидантной терапии позволило уже на ранних сроках значительно снизить индекс прогнозирования острой почечно-печеночной недостаточности, что сопровождалось достоверным уменьшением выраженности синдрома эндогенной интоксикации. Данные изменения расчетного показателя в экспериментальном исследовании следует расценивать как маркер достоверной эффективности предложенной схемы комбинированной терапии.

ВЫВОДЫ

1. При моделировании острого перитонита в эксперименте у животных синдром эндогенной интоксикации сопровождается острым поражением печени и почек, обусловленным мембранодестабилизирующими процессами в их тканевых структурах вследствие интенсификации перекисного окисления мембранных липидов, активизации фосфолипазы A_2, гипоксии, ухудшения микроциркуляции.

2. Степень функционально-метаболического поражения печени и почек и, как следствие, уровень токсических продуктов в плазме крови после моделирования острого перитонита сопряжены с его тяжестью. При остром перитоните легкой степени тяжести к пятым суткам исследования значения общего билирубина повышались на 41,6 %, креатинина плазмы крови – на 26,2 %, индекс токсичности плазмы крови – на 161,7 % от нормальных показателей. При остром перитоните тяжелой степени изменения были более выраженными - общий билирубин возрастал на 135,1 %, креатинин плазмы крови – на 52,3%, индекс токсичности плазмы крови – на 827,7 %.

3. Применение лазерной терапии при моделировании острого перитонита легкой степени тяжести приводит к быстрой коррекции почечно-печеночной недостаточности и купированию эндогенной интоксикации у собак уже к пятым суткам терапии (эффективная концентрация альбумина повышается до 16,74 %, индекс токсичности плазмы крови снижается до 21,14 %, содержание среднемолекулярных пептидов уменьшается до 15,60 % (при λ=254 нм) и до 17,95 % (при λ=280 нм). При остром перитоните тяжелой степени в тканевых структурах печени и почек сохраняется высокая активность перекисного окисления липидов и гипоксии (уровень малонового диальдегида A_2 увеличивается в тканях печени более чем на 233,7 %, в тканях почек – более чем на 191,73%; содержание лактата повышается в тканях печени более чем на 250,4 %, в тканях почек – более чем на 244,5 %).

4. Комбинированная лазерная и антиоксидантная терапия при остром перитоните тяжелой степени к пятым суткам успешно корригирует метаболические процессы в тканевых

структурах печени и почек, приводя к уменьшению уровня лактата (в тканях печени более чем на 27,99 %, почек - более чем на 30,02 %), снижению уровня активности тканевой фосфолипазы A_2 (в тканях печени более чем на 28,91 %, почек - более чем на 28,96 %) и малонового диальдегида (в тканях печени более чем на 23,98 %, почек - более чем на 29,9 %).

5. Новый способ прогнозирования развития острой почечно-печеночной недостаточности с определением индекса прогнозирования позволяет оценить вероятность прогрессирования хирургического эндотоксикоза и скорректировать схему лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лазеротерапию рекомендуется применять при легкой степени тяжести перитонита и низкой вероятности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности.

2. При тяжелой степени перитонита и высокой вероятности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности целесообразно применять комбинацию лазерной и антиоксидантной терапии.

3. Для оценки возможности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности и коррекции терапии целесообразно применять предложенный способ с расчетом индекса прогнозирования.

4. При значении индекса прогнозирования острой почечно-печеночной недостаточности до 3,17 вероятность прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности отсутствует; от 3,17 до 3,96 она низкая, а при значении индекса прогнозирования острой почечно-печеночной недостаточности от 3,96 и выше степень вероятности прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности высокая, что требует коррекции схемы лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Экспериментально обоснованный новый способ прогнозирования развития острой почечно-печеночной недостаточности целесообразно применить в клинической практике. Представляется безусловно важным продолжать изучение других органов и систем, выполняющих детоксикационную роль в организме для комплексной оценки их вклада в предупреждение развития хирургического эндотоксикоза и разрабатывать новые способы его лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фармакотерапия острых почечно-печеночных токсических поражений [Текст] /И.В. Потянова, С.А. Турыгина, М.В. Волкова, В.В. Ярусова, Т.А. Кочеткова // Материалы IV Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и

образования»: Электронное научное издание ФГУП НТЦ «Информрегистр», Депозитарий электронных изданий. – Пенза, 2013. – С. 427–432.

2. Предупреждение прогрессирования острой почечно-печеночной недостаточности при эндогенной интоксикации [Текст]/М.В. Волкова, В.В. Ярусова, С.А. Турыгина, Т.А. Кочеткова // Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин: сборник научных трудов II Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2013. – С. 150–153.

3. Фармакотерапия острой почечной недостаточности на фоне эндотоксемии [Текст] / М.В. Волкова, И.Е. Красникова, Т.А. Кочеткова// Сборник материалов 87-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященная 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича. – Казань, 2013. – С. 334–335.

4. Системные расстройства липидного обмена при острой хирургической патологии [Текст] /П.А. Власов, Т.А. Кочеткова, А.В. Суслов, М.В. Волкова, М.А. Логинов, Т.Ю. Паршкова //Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов, студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин». –Саранск : Изд-во Мордов. ун-та, 2014. – С.305–306.

5. Дезинтоксикационный эффект метаболической терапии при остром перитоните [Текст] / А.П. Власов, Т.А. Кочеткова, П.А. Власов, М.В. Волкова, В.В. Ярусова // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2014. – Приложение. – С. 27–28.

6. Оценка энтеральной недостаточности по показателям перекисного окисления липидов [Текст] / А.П. Власов, С.В. Абрамова, П.А. Власов, С.П. Тимошкин, Н.Ю. Лещанкина, Т.А. Кочеткова, М.А. Логинов, Э.И. Полозова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: http://www.science-education.ru/120-16184 (дата обращения: 13.12.2014).

7. Эффективность метаболической терапии острого перитонита [Текст] / П.А. Власов, М.В. Волкова, Т.А. Кочеткова, Т.А. Муратова, В.В. Васильев // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П.Огарева. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та,2014. – С. 153–156.

8. Мембранопротекторный эффект антиоксидантной терапии в предупреждении почечной дисфункции на фоне острого панкреатита [Текст] /А.А. Саксин, Т.А. Кочеткова, М.В. Волкова, Р.Р. Максутов// Актуальные проблемы медицинских наук. Сборник научных трудов III межрегионального студенческого научного форума с участием молодых исследователей. – Саранск. – 2014. – С. 98–101.

9. Повышение детоксикационной способности при остром перитоните [Текст] / А.П. Власов, М.А. Спирина, Т.А. Кочеткова, П.А. Власов, М.В. Волкова, В.В. Ярусова // Новые технологии в хирургии. Материалы всероссийской научно-практической конференции. – СПб.: ЭФА медика, 2014. – С. 17–18.

10. Совершенствование интенсивной терапии органной недостаточности у больных гнойно-деструктивным панкреатитом [Текст] / С.Г. Анаскин, А.П. Власов, С.В. Катков, М.А. Логинов, Т.А. Кочеткова // Материалы 2 Международного Конгресса «Раны и раневые инфекции с конференцией: проблемы анестезии и интенсивной терапии раневых инфекций». – М., 2014. – С. 51–52.

11. Совершенствование эндотоксикозкорригирующей терапии [Текст] /Т.А. Кочеткова, М.М. Морозова, Ш.С. Алькубайси, А.В. Мелешкин, Р.С. Мензулин // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки». – Оренбург : Изд-во ОрГМУ, 2015. – С. 204.

12. Повышение детоксикационной способности при панкреонекрозе [Текст] / А.П. Власов, С.В. Катков, С.Г. Анаскин, Т.А. Кочеткова, М.В. Волкова, В.В. Ярусова// Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара, 2015. – С. 31–33.

13. Оптимизация детоксикационной терапии в экстренной хирургии[Текст] /А.П. Власов, М.Ф. Заривчацкий, Р.М. Куданкин, Т.А. Кочеткова, М.В. Волкова, В.В. Ярусова/ Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – Т. XXXII. – С. 6–11.

14. Фармакологические возможности коррекции эндотоксикоза [Текст] / А.П. Власов, А.Е. Кормишкин, Н.А. Власова, Т.А. Кочеткова, М.М. Морозова, Ш.С. Алькубайси, А.В. Мелешкин // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. ТезисыXII Съезда хирургов России. – Ростов-на Дону, 2015. – С. 816–817.

15. Новый подход к коррекции эндотоксикоза [Текст] / А.П. Власов, Т.И. Власова, Т.А. Кочеткова, М.М. Морозова, Ш.С. Алькубайси, А.В. Мелешкин, Р.Р. Максутов // Современные технологии в хирургии и интенсивной терапии: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Саранск: Изд-во Мордовского университета, 2015. – С. 36–39.

16. Функционально-метаболическое состояние печени и почек при эндонитоксикации на фоне лазеротерапии [Текст] / А.П. Власов, М.В. Волкова, М.А. Спирина, Т.А. Кочеткова, С.В. Абрамова, Т.В. Ганина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2; URL: http://www.science-education.ru/131-23420 (дата обращения: 01.12.2015).

17. Коррекция острой почечно-печеночной недостаточности при хирургическомэндотоксикозе [Текст] / Э.К. Салахов, А.Г. Григорьев, Т.А. Кочеткова, М.В. Волкова, В.В. Ярусова // Актуальные вопросы хирургии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 85-летию НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Пенза ОАО «РЖД» [Электрон-ный ресурс]. – Пенза, 2015. – С. 360–363.

18. Влияние лазеротерапии на выраженность нарушения функции печени и почек при перитонеальномэндотоксикозе [Текст] / А.П. Власов, М.В. Волкова, М.А. Спирина, Т.А. Кочеткова, Э.П. Полозова, С.В. Абрамова, Т.В. Ганина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: http://www.science-education.ru/128-22404 (дата обращения: 28.10.2015).

19. Совершенствование детоксикационной терапии при хирургической эндоинтоксикации [Текст] / Т.И. Власова, Э.К. Салахов, А.В. Мелешкин, М.В. Волкова, Т.А. Кочеткова, А.С. Романов // Первый съезд хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием). Сборник материалов. – Н. Новгород, 2016. – С. 150–151.

ПАТЕНТЫ

1. Способ прогнозирования острой почечно-печеночной недостаточности. Патент Российской Федерации на изобретение № 2657825 от 15.06.2018 [Текст] / А.П.Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов, Т.И. Власова, Т.А. Муратова, Т.А. Кочеткова, А.В. Мелешкин, Н.С. Шейранов; ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» Министерства образования и науки Российской Федерации. Заявка № 2017123591/15(040934) от 05.07.2017. Зарегистрировано 15.06.2018. Бюллетень №17.

Подписано в печать 26.12.2018.

Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная. Объем 1,0 авт.лист. Печать оперативная.

Тираж 100 экз. Заказ 26.12/1-18.

Отпечатано в Полиграфическом центре «Катюша».

442960, Пензенская обл., г. Заречный, пр-т 30-летия Победы, 47.

Тел. 7-841-2-655-766. ИНН 583800067893.

Опечатка в нумерации страницы – 12 и 13