

*На правах рукописи*

**МЕЛЁШКИН**

**Андрей Васильевич**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ  
ЛЕЧЕБНЫХ ПРОГРАММ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ  
ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ**

14.01.17 – Хирургия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Саранск - 2017**

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:**

**Дибиров Магомед Дибирович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии

**Горский Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34), [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Песков Олег Дмитриевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Перитонит остается актуальной проблемой современной абдоминальной хирургии. Это обусловлено не только сохранением высокого уровня заболеваемости и экономическими затратами на лечение, но и тем, что летальность от данной патологии остается на достаточно высоком уровне (Гостищев В.К. и др., 2002; Сажин В.П. и др., 2007; Мерзликин Н.В. и др., 2011; Huang, J.C. et al., 2012). Основной причиной смерти при перитоните является полиорганная недостаточность, сопряженная с прогрессированием эндотоксемии. Синдром эндогенной интоксикации является сложным многокомпонентным процессом, связанным с деструкцией тканей вследствие основного патологического процесса, нарушениями обмена веществ и снижением функциональной активности систем естественной детоксикации (Сажин А.В. и др., 2012; Chiarugi M. et al., 2011; Kryvoruchko I.A. et al., 2014).

Безусловно, основной вектор борьбы с эндогенной интоксикацией при остром перитоните направлен на ее основной источник – воспалительный процесс брюшной полости. В этом разделе в настоящее время получены весьма обнадеживающие результаты. Однако оптимизация лечения острого перитонита в разделе детоксикационной терапии может считаться полноценной, когда успешно решаются вопросы и по коррекции метаболических процессов, которые кумулируют патологические сдвиги в различных органах и системах, создавая условия по поддержанию эндотоксикоза. Одними из основных путей, приводящим к нарушению обменных процессов, являются нарушения микроциркуляции, гипоксия, оксидативный стресс (Федосеев А.В. и др., 2012; Аллиази А.Е. и др., 2015; Власов А.П. и др., 2016; Rüttinger D. et al., 2012).

В настоящее время существует множество схем патогенетической терапии (физиотерапевтических и фармакологических), направленных на уменьшение выраженности эндогенной интоксикации. В хирургии определенный интерес вызывает лазерная и антиоксидантная терапии (Тарасенко С.В. и др., 2001; Еникеев Д.А. и др., 2010; Гасанов Ф.Д., Steckert A.V. et al., 2014). Однако, до сих

пор недостаточно сведений по установлению их эффективности при перитоните различной тяжести.

### **Цель исследования**

У больных острым перитонитом различной тяжести разработать патогенетически обоснованные программы детоксикационной терапии на основе лазерной и антиоксидантной/антигипоксантажной терапии.

### **Задачи исследования**

1. У больных острым перитонитом установить зависимость эндотоксемии с расстройствами микроциркуляции, липидного обмена, гипоксией.

2. На основе исследованных показателей гомеостаза и микроциркуляции выделить варианты (степени) тяжести острого перитонита.

3. В раннем послеоперационном периоде установить детоксикационную эффективность лазерной терапии и антиоксиданта/антигипоксанта ремаксола в комбинированном лечении острого перитонита в зависимости от тяжести перитонита.

### **Научная новизна**

На основе показателей эндогенной интоксикации, липидного обмена, гипоксии и микроциркуляции, оцененных в динамике послеоперационного периода, выделены две группы больных острым перитонитом: легкая степень (транзиторные расстройства) и тяжелая степень тяжести (стойкие расстройства).

В раннем послеоперационном периоде при легкой степени тяжести перитонита патогенетически обосновано применение в комбинированном лечении лазерной терапии. При такого рода терапии на фоне восстановления микроциркуляции происходит сравнительно быстрое снижение в крови токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы.

При тяжелой степени тяжести перитонита патогенетически обосновано включение в комбинированное лечение не только лазерной, но и антиоксидантной/антигипоксантажной терапии. При такой схеме лечения отмечается быстрое восстановление не только микроциркуляции, но и

липидного обмена, уменьшение общей гипоксии, что приводит к существенному повышению детоксикационной способности организма, и, как следствие, снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

### **Практическая значимость работы**

На основе интегральной оценки показателей эндоинтоксикации, микроциркуляции, оксидативного стресса выделены две группы тяжести больных острым перитонитом – легкая и тяжелая, что позволяет дифференцированно назначать адекватную детоксикационную терапию.

Установлена патогенетическая целесообразность применения лазерной терапии в комбинированном лечении острого перитонита легкой степени тяжести; лазерной и антиоксидантной/антигипоксантной терапии ремаксолом – при тяжелой степени тяжести патологии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. По тяжести больные перитонитом могут разделены на две группы. При легкой степени тяжести отмечаются выраженные транзиторные явления эндогенной интоксикации и микроциркуляции, незначительные расстройства липидного обмена и гипоксии; при тяжелой – указанные расстройства носят выраженный, стойкий характер в течение первых двух суток раннего послеоперационного периода.

2. При легкой степени тяжести перитонита применение лазерной терапии в комбинированном лечении перитонита патогенетически обосновано. При такого рода терапии происходит достаточно быстрая коррекция микроциркуляции и эндогенной интоксикации.

3. При тяжелой степени тяжести перитонита наиболее целесообразно комбинированное лечение, включающее не только лазерную, но и антиоксидантную/антигипоксантную терапию. При представленной схеме лечения выраженный детоксикационный эффект сопровождается сравнительно быстрым восстановлением микроциркуляции и липидного обмена.

## **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного труда внедрены в работу хирургических отделений РКБ № 3 (г. Саранск) и ЦГБ (г. Электросталь). Разработанные диссертационные положения включены в программу и используются при обучении студентов на кафедре факультетской хирургии и курсе патологической физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

## **Апробация работы**

Результаты работы представлены и обсуждены на научной конференции молодых ученых Мордовского государственного университета (Саранск, 2007, 2015-2017), Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки» (Оренбург, 2015), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Саранск, 2015), 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Минск, 2015), Первом съезде хирургов Приволжского федерального округа (с Международным участием) (Н. Новгород, 2016).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, поданы две заявки на изобретение.

## **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 154 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 164 источника (отечественных - 77 и иностранных - 87). Работа содержит 41 таблицу, 39 рисунков.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследования проведены на клинической базе кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева» - РКБ № 3 (г. Саранск) и ЦГБ (г. Электросталь).

Наблюдались 76 больных перитонитом аппендикулярного происхождения, разделенных на 5 групп: первая (n=14) (сравнения, контрольная) – легкая степень тяжести – стандартизированное лечение; вторая (n=16) (сравнения, контрольная) – тяжелая степень – стандартизированное лечение; третья (n=14) (основная) – легкая степень тяжести – стандартизированное лечение и лазеротерапия; четвертая (n=16) (основная) – тяжелая степень – стандартизированное лечение и лазеротерапия; пятая (n=16) (основная) – тяжелая степень – стандартизированное лечение, лазеротерапия и ремаксол.

В основу деления больных на группы тяжести положен разработанный нами индекс тяжести перитонита (заявка на патент), в основу которого входят интегральные показатели уровня токсических продуктов, выраженности нарушений микроциркуляции и оксидативного стресса. Такой подход к разделению больных был обусловлен тем, что он содержит не только показатель одного из важнейших патогенетических результирующих проявлений острого перитонита – эндогенной интоксикации, но и показатели одних из важнейших механизмов развития местного и системного воспалительного процесса – нарушений микроциркуляции и оксидативного стресса.

Индекс тяжести перитонита рассчитывается по предложенной следующей формуле:

$$\text{ИТП} = \frac{\text{РСА}_1}{\text{РСА}_2} + \frac{\text{ПМ}_1}{\text{ПМ}_2} + \frac{\text{МДА}_2}{\text{МДА}_1}$$

где  $\text{РСА}_2$  – резерв связывания альбумина в текущий момент,

$\text{РСА}_1$  – резерв связывания альбумина в норме,

ПМ<sub>2</sub> – показатель микроциркуляции в текущий момент,

ПМ<sub>1</sub> – показатель микроциркуляции в норме,

МДА<sub>2</sub> – содержание малонового диальдегида в текущий момент,

МДА<sub>1</sub> – содержание малонового диальдегида в норме.

Изучение параметров гомеостаза и микроциркуляции производилось в день поступления (перед или во время операции), на 1, 2, 3 и 5-е сутки после операции. Исследования велись на основе информированного согласия больного 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 определены у 15 здоровых добровольцев обоего пола.

Больным обеих групп исследованы: клинические показатели, позволяющие судить о выраженности воспаления в брюшной полости; биохимические показатели, характеризующие эндотоксикоз, перекисное окисление липидов, антиоксидантную и фосфолипазную активность плазмы крови.

Критериями включения являлись: возраст больных от 18 до 69 лет; признаки (клинические и лабораторно-инструментальные) основного заболевания; признаки (клинические и лабораторно-инструментальные) острого перитонита.

Критериями исключения являлись: возраст больных моложе 18 лет и старше 70 лет; терминальная стадия перитонита (критическая тяжесть, индекс тяжести перитонита 5,0 и выше); беременность; кахексия; острое нарушение мозгового кровообращения; сахарный диабет; онкологические заболевания, ВИЧ; другая тяжелая сопутствующая соматическая патология.

Хирургическое лечение заключалось в удалении деструктивно измененного червеобразного отростка, санации и дренировании брюшной полости. Больным в раннем послеоперационном периоде проводилась стандартизированная терапия, включающая антибактериальный, дезинтоксикационный компоненты, а также и симптоматическое лечение.

Пациентам 3-5 клинических групп, помимо базисной терапии, в течение 5 дней после санации брюшной полости проводились ежедневные сеансы лазеротерапии аппаратом «Матрикс». Использовалась головка КЛЮЗ (излучение с длиной волны 635 нм, мощностью 2 мВт). Проводилось транскутанное лазерное облучение крови в проекции кубитальной вены в течение 30 минут. Больным 5 группы в комплексное лечение в течение 5 дней включали ежедневные внутривенные капельные вливания раствора ремаксолола в объеме 400,0 мл.

### **Методы исследования**

Определение среднемoleкулярных пептидов при длинах волн 254 и 280 нм (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994); определение общей и эффективной концентрации альбумина (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994); определяли общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрацию альбумина флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 "Зонд", рассчитывали резерв связывания альбумина (РСА) и индекс токсичности плазмы (ИТ); определение: диеновых и триеновых конъюгатов (Ганстон, 1986), малонового диальдегида Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1987), активности фосфолипазы А<sub>2</sub> (Трофимов В.А., 1999), каталазы (Королюк М.А., 1988), содержания молочной и пировиноградной кислот (расчет индекса гипоксии: лактат/пируват); оценка показателей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью анализатора лазерного микроциркуляции крови компьютеризированного «ЛАКК-02» (ООО НПП «Лазма», Россия).

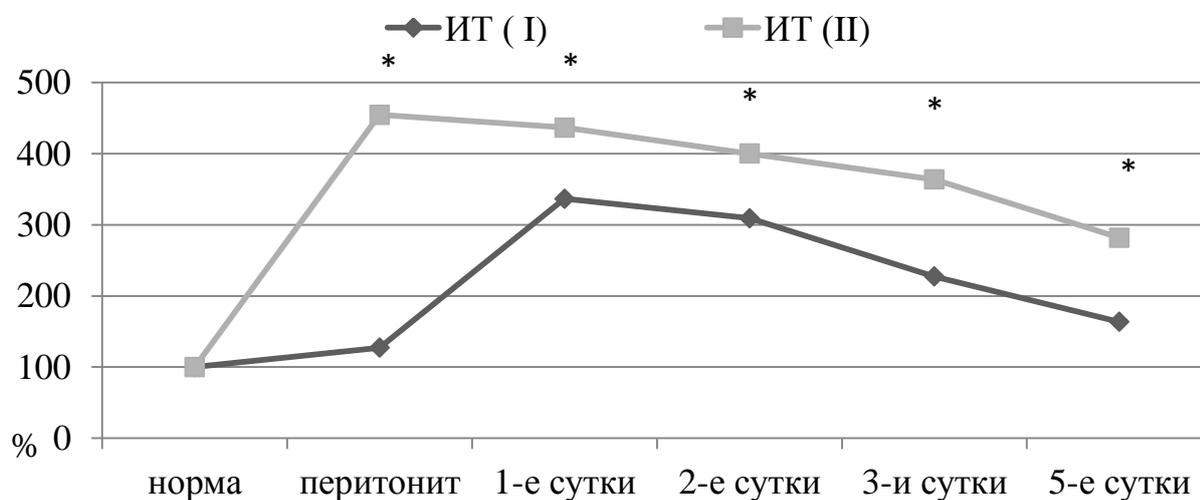
Полученные цифровые экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и  $\chi^2$ , корреляционную зависимость – критерия r. Вычисления и построения диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, производили с помощью программы Microsoft Excel. Использован текстовый процессор Microsoft Word.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку эндогенной интоксикации при остром перитоните легкой и тяжелой степени проводили по содержанию токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы.

При остром перитоните тяжелой степени явления эндотоксемии были более выражены.

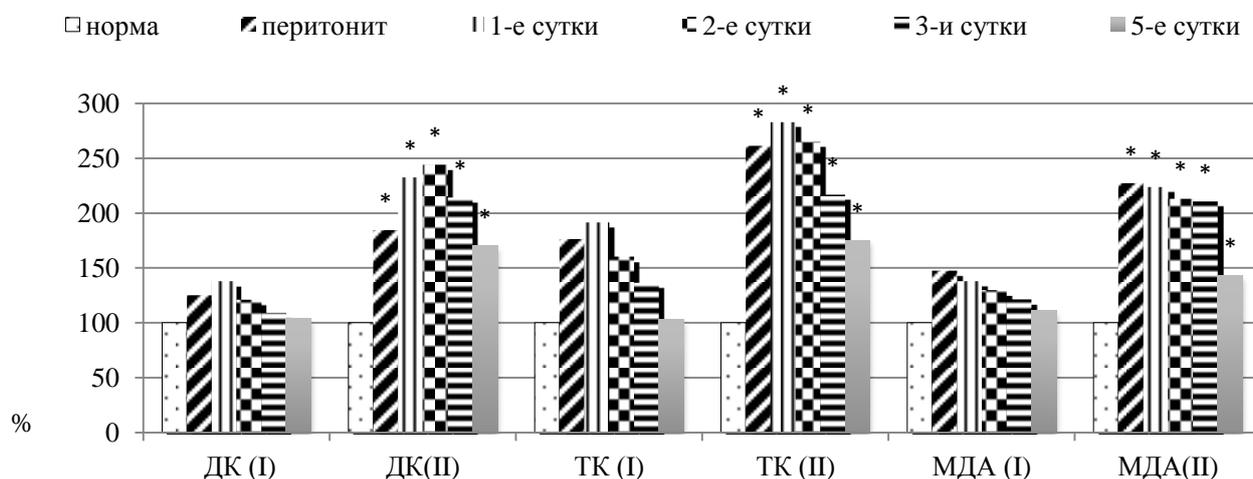
В ходе исследования установлено, что в обеих группах происходило повышение в плазме крови токсических субстанций со средней молекулярной массой с  $\lambda=280$  нм и  $\lambda=254$  нм, более выраженное в группе пациентов с тяжелым перитонитом (на 28,3-47,0%). Резерв связывания альбумина в плазме крови больных острым перитонитом снижался, причем более выражено при тяжелом течении болезни. Относительно пациентов с легким течением данного заболевания исследуемый показатель был ниже на 9,5-25% ( $p<0,05$ ). Индекс токсичности возрастал, и относительно пациентов с легким течением данного заболевания исследуемый показатель был выше на 29,4-257,1% ( $p<0,05$ ) (рис. 1).



**Рисунок 1**—Индекс токсичности больных острым перитонитом различной степени тяжести (нормы приняты за 100 %; I- данные первой (легкая степень тяжести) группы, II- данные второй (тяжелая степень) группы; \* - изменения показателей, достоверные по отношению к I группе ( $p<0,05$ ))

Таким образом, при остром перитоните возникает синдром эндогенной интоксикации, более выраженный при тяжелой степени заболевания.

Установлено, что при остром перитоните резко интенсифицировались явления ПОЛ, повышалась фосфолипазная активность. Так, при легком течении перитонита уровень диеновых конъюгатов в плазме крови превышал норму на 13,6-37,8%, при тяжелом – на 69,9-144,1% ( $p < 0,05$ ). Уровень триеновых конъюгатов в группе пациентов с легким течением перитонита был выше нормы на 36,6-91,4%, с тяжелым – на 75,3-182,8% ( $p < 0,05$ ). Содержание малонового диальдегида при легкой степени тяжести перитонита превысил норму на 21,2-47,5%, а при тяжелом – на 43,2-127,1% ( $p < 0,05$ ) (рис.2).



**Рисунок 2** – Показатели ПОЛ в плазме крови больных острым перитонитом различной степени тяжести (нормы приняты за 100 %; I- данные первой (легкая степень тяжести острого перитонита) группы, II- данные второй (тяжелая степень тяжести острого перитонита) группы; \* - изменения показателей, достоверные по отношению к I группе ( $p < 0,05$ ))

Активность ФЛА<sub>2</sub> в исследуемых группах достоверно превышала норму: при легком течении перитонита на 75,3- 224,7%, при тяжелом – на 265,4-429,6%. Таким образом, фактический материал позволяет документировать, что при остром перитоните происходит активация процессов ПОЛ, повышение активности ФЛА<sub>2</sub>, более выраженные при тяжелой форме данного заболевания.

С целью лабораторно-диагностической оценки выраженности гипоксии нами проводилось определение у пациентов с перитонитом содержания молочной и пировиноградной кислот в плазме крови, а затем рассчитан индекс гипоксии.

Оказалось, что уровень лактата в плазме крови больных острым перитонитом легкой степени тяжести превысил норму на 18,9-41,1%, при тяжелом перитоните – на 17,2-87,3% ( $p < 0,05$ ). В группе, где перитонит протекал в легкой форме, количество пировиноградной кислоты было выше нормы на 11,1-26,25%. У пациентов с тяжелым перитонитом уровень пирувата превысил норму на 25,4-45,2% ( $p < 0,05$ ). Индекс гипоксии повышался. В группе больных острым перитонитом легкой степени тяжести он превысил норму на 7,3-22,7%, при тяжелом перитоните – на 14,5- 29,1% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при тяжелом перитоните явления гипоксии в плазме крови выражены в большей степени, чем при остром перитоните легкой степени тяжести.

Развитие острого перитонита у исследуемых пациентов сопровождалось нарушением микроциркуляции. В ходе исследования установлено, что при легком перитоните показатель микроциркуляции (ПМ) был ниже на 8,1-10,1%, при тяжелом на 9,7-19,0%. В ходе исследования установлено снижение индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ), более выраженное во второй группе. У больных острым перитонитом легкой степени данный показатель был ниже исходного на 13,5-24,3%, при тяжелом течении заболевания – на 33,8-44,5% ( $p < 0,05$ ). Показатель шунтирования (ПШ) при легком перитоните превышал норму на 8,3-24,8%, при тяжелом – на 15,6-35,8% ( $p < 0,05$ ).

В настоящее время концепция сущности синдрома эндогенной интоксикации пополнилась сведениями о системном воспалительном ответе (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), являющегося исходом таких патологических процессов, как воспалительная тканевая деструкция и выраженная гипоксия тканей. В состоянии гипоксии и окислительного стресса патологически увеличивается выработка активных форм кислорода, наступает дальнейшая

блокировка антиоксидантной системы, и, таким образом, замыкается порочный круг развития эндогенной интоксикации (Тихомирова Н.И. и др., 2002; Lazou A. et al., 2000; Col C. et al., 2010). Наши исследования подтвердили эти данные.

В заключение исследований показателей гомеостаза и микроциркуляции в группах сравнения отметим, что при остром перитоните имеет место значительное нарушение гомеостаза на организменном уровне, что проявилось в прогрессировании процессов эндогенной интоксикации, активации ПОЛ, нарастании общей гипоксии, к значительным микроциркуляторным нарушениям, что является фактором утяжеления состояния больных. Более ярко данные проявления выражены в группе пациентов с тяжелым перитонитом, что в совокупности с другими расстройствами может явиться неблагоприятным фоном течения раннего послеоперационного периода.

Нами проведен корреляционный анализ, которым установлено, что вне зависимости от тяжести перитонита между показателями эндогенной интоксикации, с одной стороны, и показателями микроциркуляции, гипоксии и оксидативного стресса – с другой, имеется достоверная корреляционная зависимость. При легкой степени тяжести коэффициент корреляции ( $r$ ) составил 0,67-0,86 ( $p < 0,05$ ), при тяжелой степени тяжести – 0,73-0,95 ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, данные корреляционного анализа подтвердили значимую роль нарушений микроциркуляции, гипоксии и оксидативного стресса в развитии и «поддержании» эндогенной интоксикации при остром перитоните.

В следующих группах больных острым перитонитом нами изучены эффекты лазерной терапии. Оказалось, что лазерная терапия была сравнительно более эффективна по отношению к эндогенной интоксикации при легком течении заболевания. Так, в группе заболевающих острым перитонитом легкой степени тяжести на фоне применения лазеротерапии уровень МСМ ( $\lambda=280$  нм) превышал норму на 36,8-80,6%, при тяжелом – на 30-100,3% ( $p < 0,05$ ). Уровень МСМ ( $\lambda=254$  нм) на фоне лазеротерапии превышал исходный в группе пациентов с легким течением перитонита на 33,5-82,2%, с тяжелым течением – на 32,8-105,1% ( $p < 0,05$ ). Уровень ЭКА на фоне лазеротерапии был ниже нормы

при легкой степени тяжести перитонита на 14,9-36,4%, при тяжелой – на 18,6-56,6%. Резерв связывания альбумина в плазме крови пациентов с острым перитонитом легкой степени тяжести на фоне лазеротерапии был достоверно ниже нормы на 9,9-12,1%, при тяжелом перитоните он снизился на 15,4-29,6%. ИТ на фоне лазеротерапии был выше нормы в группе пациентов с перитонитом легкой степени тяжести на 100-190,9%, при тяжелом перитоните – на 172-408,1% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение лазеротерапии в комбинированном лечении острого перитонита легкой степени тяжести способствует более быстрой коррекции эндогенной интоксикации, при тяжелом перитоните ее эффективность снижается.

В ходе исследования установлено, что на фоне применения лазеротерапии при легком течении перитонита уровень диеновых конъюгатов в плазме крови превышал норму на 26,9- 33,6%, при тяжелом – на 47,6-121,3% ( $p < 0,05$ ), уровень триеновых конъюгатов с легким течением перитонита был выше нормы на 46,8- 76,3%, при тяжелом течении – на 36-167,7% ( $p < 0,05$ ). На фоне применения лазеротерапии уровень малонового диальдегида при легкой степени тяжести перитонита превысил норму на 29,7-40,7%, при тяжелой – на 33,9-129,2% ( $p < 0,05$ ). Активность ФЛА<sub>2</sub> на фоне применения лазеротерапии при легком течении перитонита превысила норму на 87,7- 218,5%, при тяжелом – на 227,2-408,6% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, лазеротерапия при остром перитоните легкой степени уменьшает интенсивность процессов ПОЛ, снижает активности ФЛА<sub>2</sub>, тогда как при тяжелом течении данного заболевания данный эффект незначительный.

На фоне лазеротерапии уровень молочной кислоты в плазме крови больных острым перитонитом легкой степени тяжести был выше нормы на 17,1-38,1%, при тяжелом перитоните – на 14,4-75,8% ( $p < 0,05$ ). Индекс гипоксии в группе больных острым перитонитом легкой степени тяжести на фоне применения лазеротерапии превысил норму на 10-20,0%, при тяжелом перитоните –

на 8,2-26,4% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, лазеротерапия в большей степени уменьшает явления гипоксии при перитоните легкой степени тяжести.

В ходе исследования установлено, что на фоне применения лазеротерапии показатель микроциркуляции при тяжелом перитоните был ниже нормы на 12,9-16,5 % ( $p < 0,05$ ), тогда как при легком приближался к ней вплотную. Аналогичная динамика прослежена и по другим показателям микроциркуляции.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что при остром перитоните лазеротерапия способствует уменьшению микроциркуляторных нарушений, данный эффект более выражен при легком течении данного заболевания

Через сутки после операции у больных третьей группы (острый перитонит легкой степени тяжести), которым в раннем послеоперационном периоде применена лазеротерапия, явления воспаления в брюшной полости купировались быстрее, чем в контрольной группе. Так, при оценке продукции воспалительного экссудата брюшиной установлено, что через сутки после операции по дренажам выделялось  $56,8 \pm 6,9$  мл серозно-геморрагического или гнойного отделяемого; через 2-е –  $32,2 \pm 3,4$  мл серозно-геморрагического выпота; через 3-е –  $9,7 \pm 2,1$  мл и через 4 суток после операции –  $2,2 \pm 0,1$  мл серозного отделяемого.

Функциональное состояние кишечника, судя по появлению кишечных шумов, у больных в данной группе восстанавливалась быстрее. Температурная реакция больных острым перитонитом легкой степени тяжести, получавших комплексное (с лазерной терапией) лечение в раннем послеоперационном периоде, регистрировалась в течение  $4,1 \pm 0,4$  дней после операции.

Послеоперационные осложнения в данной группе больных возникли у 2 пациентов (14,3 %) – в виде гематомы или серомы послеоперационной раны, что было сопоставимо с контрольной группой.

Показатели общего анализа крови у больных группы сравнения при выписке из хирургического отделения в основном были сопоставимы таковым группы сравнения.

Пребывание больных в стационаре составило  $9,5 \pm 0,9$  койко-дней (в группе сравнения  $10,1 \pm 0,8$  койко-дней).

В заключение данного блока исследований следует отметить, что применение лазеротерапии при остром перитоните не только уменьшает выраженность процессов эндотоксикоза, ПОЛ и гипоксии, но и способствует коррекции микроциркуляторных нарушений. Однако данные эффекты предоставляется возможным отнести к категории существенных только при легком течении заболевания.

Следовательно, вопрос эффективного комбинированного лечения в коррекции расстройств гомеостаза в раннем послеоперационном периоде при тяжелой форме перитонита не решен включением в него только лазерной терапии.

При анализе эффектов лазерной терапии при тяжелой форме острого перитонита в первую очередь обращал на себя внимание факт невысокой ее эффективности по отношению перекисного окисления липидов и гипоксии. Поэтому, с целью коррекции этих ведущих триггерных механизмов в патогенезе нарушений гомеостаза при перитоните, вполне обоснованным является включение в терапию препаратов, обладающих способностью корригировать эти расстройства. Выбор пал на отечественный препарат ремаксол, который обладает антигипоксантичным и антиоксидантным действием. В доступной литературе нам не встретилось работ по изучению влияния комбинации лазерной терапии и ремаксола на расстройства гомеостаза в раннем послеоперационном периоде у больных тяжелым перитонитом.

Оказалось, что такого рода терапия обладает существенным влиянием на исследованные показатели гомеостаза у больных тяжелым перитонитом.

Установлено, что в группе заболевающих острым перитонитом тяжелой формы, на фоне комбинированного применения лазеротерапии и ремаксола, уровень МСМ ( $\lambda=280$  нм) достоверно превышал норму на 38-96,7%, относительно же группы контроля (второй) данный показатель был существенно ниже на 9,9-35,4% ( $p < 0,05$ ).

Применение лазеротерапии в сочетании с ремаксолом у больных острым тяжелым перитонитом уровень ЭКА достоверно был ниже нормы на 11,6-54,2%, но выше контроля на 40,1-77,6% ( $p<0,05$ ), РСА ниже нормы на 26,4-35,2%, но выше второй группы на 15,8-31,0% ( $p<0,05$ ). На фоне комплексной терапии отмечено существенное уменьшение и индекса токсичности, который был ниже контрольного уровня на 50,1-72,7% ( $p<0,05$ ).

Отметим важную особенность такого рода терапии – ее достоверное влияние по отношению показателей синдрома эндогенной интоксикации прослеживалось уже после первого применения.

Исследованиями установлен важный для хирургии факт быстрого влияния комплексной терапии на интенсивность процессов перекисного окисления мембранных липидов при тяжелом перитоните.

Так, уровень диеновых конъюгатов достоверно превышал норму на 72,4-112,6%, но был достоверно ниже контроля на 10,7-33,1% ( $p<0,05$ ), уровень триеновых конъюгатов превышал норму на 59,1-167,7% и был ниже, чем во второй группе, на 17,1-34,4% ( $p<0,05$ ). В группе заболевающих острым перитонитом тяжелой степени, получавших лазеротерапию в сочетании с ремаксолом, уровень МДА по отношению контроля снизился на 13,8-35,2% ( $p<0,05$ ).

Отметим и о важном факте существенного (на 9,6- 26,4%) снижения активности ФЛА<sub>2</sub> на фоне применения лазеротерапии в сочетании с ремаксолом у больных тяжелым перитонитом.

Таким образом, можно говорить о том, что при остром перитоните тяжелой степени применение лазеротерапии в сочетании с ремаксолом способствует более раннему снижению процессов ПОЛ и активности ФЛА<sub>2</sub>.

Применение лазеротерапии и ремаксолола при остром перитоните тяжелой степени сопровождалось снижением гипоксических показателей в плазме крови.

Уровень молочной кислоты в плазме крови больных острым перитонитом тяжелой степени, получавших лазеротерапию в сочетании с ремаксолом, превысил норму на 21,9-53,3%, при этом его количество было ниже, чем во второй группе на 8,1-22,3% ( $p<0,05$ ). Количество пировиноградной кислоты в исследу-

емой группе уже к третьим суткам сравнялось с нормой и в целом было ниже чем во второй группе. Индекс гипоксии в группе больных острым перитонитом тяжелой степени на фоне проведения лазеро- и ремаксолотерапии достоверно снизился на 5,1-14,8% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, комбинированное применение лазеротерапии и ремаксола привело к купированию явлений гипоксии в плазме крови больных острым перитонитом тяжелой степени.

В ходе исследования установлено, что при тяжелом перитоните на фоне применения лазеротерапии в сочетании с ремаксолом показатель микроциркуляции был ниже нормы на 12,1-15,3 %, что было выше чем во второй группе на 10,3-13,9 % ( $p < 0,05$ ). На фоне лазеро- и ремаксолотерапии индекс эффективности микроциркуляции при тяжелом перитоните вырос относительно второй группы на 16,2- 33,8% ( $p < 0,05$ ). ПШ при тяжелом перитоните на фоне лазеро- и ремаксолотерапии превышал норму на 19,3-32,1%. Относительно второй группы данный показатель был ниже на 9,4-13,5% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в ходе исследования установлено, что при остром перитоните тяжелой степени лазеротерапия в комбинации с ремаксолом способствует значительному уменьшению микроциркуляторных нарушений.

Отмечен существенный и клинический эффект такого рода терапии. Так, воспалительный процесс брюшной полости стихал быстрее, чем в контрольной группе. Одним из показателей было существенное уменьшение продукции экссудата брюшиной. Так, через сутки после оперативного вмешательства по дренажам из брюшной полости выделялось  $65,3 \pm 7,2$  мл серозно-геморрагического или гнойного экссудата; через 2-е –  $43,1 \pm 5,3$  мл серозно-геморрагического экссудата (в контрольной группе в этот срок было  $60,3 \pm 5,2$  мл,  $p < 0,05$ ); через 3-е –  $21,9 \pm 4,1$  мл (в контрольной группе в этот срок было  $33,2 \pm 4,6$  мл,  $p < 0,05$ ) и через 4 суток после операции –  $11,3 \pm 3,6$  мл серозного экссудата (в контрольной группе в этот срок было  $21,2 \pm 3,8$  мл,  $p < 0,05$ ). Это позволило в более ранние сроки извлечь дренажные трубки из брюшной полости.

Аускультативно и по УЗИ исследованиям установлено, что при такой терапии происходило сравнительно быстрое (на  $17,4 \pm 3,5$  ч) восстановление функции кишечника.

Повышенная температура тела в группе больных острым тяжелым перитонитом, получавших комплексную терапию, в раннем послеоперационном периоде регистрировалась в течение  $4,1 \pm 0,3$  дней после операции (в контрольной группе  $5,3 \pm 0,5$  дней,  $p < 0,05$ ).

Послеоперационные осложнения в данной группе больных возникли у 2 пациентов (12,5 %) – в виде гематома или серомы послеоперационной раны. Нагноение тканей послеоперационной раны не было. В группе же сравнения послеоперационные осложнения возникли у 3 пациентов (18,7 %) – в виде гематомы или серомы послеоперационной раны (2 (12,5 %) пациента) и нагноения послеоперационной раны (1 (6,2 %) больной).

Пребывание больных в стационаре составило  $12,1 \pm 0,6$  койко-дней, что было существенно меньше, чем в контроле, где продолжительность стационарного лечения составила  $13,8 \pm 0,7$  койко-дней.

Следовательно, комбинированное применение лазеротерапии в сочетании с ремаксолом при остром перитоните тяжелой степени способствует купированию процессов эндотоксикоза, гипоксии и микроциркуляторных нарушений и снижению активации ПОЛ.

Таким образом, подводя общий итог работы, отметим, что для совершенствования лечебных программ детоксикационной терапии при остром перитоните следует учитывать патогенетические механизмы эндогенной интоксикации, задействованные в ее поддержании или прогрессировании. Речь идет о метаболических процессах не только в очаге поражения (брюшной полости), но и на организменном уровне. Ухудшение метаболизма тканей, как отмечено во второй главе, – важнейший источник токсических продуктов. Известно, что интенсивность обменных процессов во многом зависит от микроциркуляции (трофики тканей), гипоксии и оксидативного стресса. Поэтому при разработке новых схем детоксикационной терапии мы руководствовались возможностью

влиять на указанные процессы. В начале работы ожидали существенные положительные результаты от применения лазерной терапии, которая, как известно, обладает множеством благотворных эффектов, особенно по отношению микроциркуляции. Наши клиничко-лабораторные исследования подтвердили их. Однако отметили ограниченность эффективности этого лечения при тяжелой форме острого перитонита, особенно в начальные сроки раннего послеоперационного периода. Оказалось, что при утяжелении заболевания лазерная терапия не обладает существенной способностью корректировать явления оксидативного стресса. Включение же в лечебную программу и ремаксола позволило успешно влиять и на этот важнейший компонент патогенеза острого панкреатита. В целом при такой комбинированной схеме терапии происходило наиболее полное и полноценное влияние на исследованные патогенетические звенья, что и позволило существенно улучшить в раннем послеоперационном периоде клиничко-лабораторные характеристики больных острым перитонитом, особенно по отношению купирования эндотоксикоза.

Отметим, что разработанный индекс тяжести перитонита в своей основе содержит основные компоненты расстройств гомеостаза – эндогенную интоксикацию, нарушения микроциркуляции, интенсивность оксидативного стресса, которые относятся и к триггерным механизмам перитонита. Поэтому указанный перечень показателей, на наш взгляд, наиболее полно и полноценно через расстройства гомеостаза оценивает состояние больных. Безусловно, в оценочный ряд перитонита «напрашивается» и показатель гипоксии. Однако, как представлено нашими исследованиями, он не отличается высокой реактивностью.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных острым перитонитом до операции и в раннем послеоперационном периоде явления эндогенной интоксикации, нарушения липидного метаболизма, гипоксии и ухудшение микроциркуляции находятся в корреляционной зависимости и определяют тяжесть патологии – легкую и

тяжелую степень, в определении которых следует применять разработанный индекс тяжести перитонита.

2. При легкой степени тяжести острого перитонита (ИТП меньше 3,5) отмечаются транзиторные явления эндогенной интоксикации и микроциркуляции, незначительные расстройства липидного обмена и гипоксии; при тяжелой (ИТП от 3,5 до 4,9) – указанные расстройства выраженные и носят стойкий характер без существенной динамики в течение первых двух суток раннего послеоперационного периода.

3. При легкой степени тяжести перитонита включение в комбинированное лечение лазерной терапии приводит к сравнительно быстрому детоксикационному эффекту на фоне коррекции микроциркуляции.

4. При тяжелой степени тяжести перитонита патогенетически обосновано лечение, включающее не только лазерную, но и антиоксидантную/антигипоксантную терапию. При такого рода лечении выраженный детоксикационный эффект сопровождается сравнительно быстрым восстановлением микроциркуляции, липидного обмена и гипоксии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для оценки тяжести перитонита предлагается использовать индекс тяжести перитонита:

$$\text{ИТП} = \frac{\text{РСА}_1}{\text{РСА}_2} + \frac{\text{ПМ}_1}{\text{ПМ}_2} + \frac{\text{МДА}_2}{\text{МДА}_1};$$

где  $\text{РСА}_2$  – резерв связывания альбумина в текущий момент,

$\text{РСА}_1$  – резерв связывания альбумина в норме,

$\text{ПМ}_2$  – показатель микроциркуляции в текущий момент,

$\text{ПМ}_1$  – показатель микроциркуляции в норме,

$\text{МДА}_2$  – содержание малонового диальдегида в текущий момент,

$\text{МДА}_1$  – содержание малонового диальдегида в норме.

Значение индекса до 3,4 свидетельствует о легкой степени тяжести перитонита; при значении от 3,5 до 4,9 – тяжелой степени; при значении 5,0 и выше – критической тяжести перитонита.

Разделение больных на группы по тяжести, в частности на легкую и тяжелую степень, патогенетически обосновано и клинически целесообразно для назначения эффективной схемы детоксикационной терапии.

При легкой тяжести острого перитонита в комбинированное лечение достаточно включение лазерной терапии, при тяжелой степени – лазерной и антигипоксантажной/антиоксидантной терапии.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мелешкин, А.В.** Динамическая оценка содержания гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов при остром перитоните [Текст] / А.В. Мелешкин // Актуальные вопросы фундаментальной и прикладной медицины: сборник научных работ. – Саранск, 2007. – С. 100-101.

2. **Мелешкин, А.В.** Сопряженность эндогенной интоксикации и липопероксидации при остром перитоните [Текст] / А.В. Мелешкин, П.А. Власов // Актуальные вопросы фундаментальной и прикладной медицины: сборник научных работ. – Саранск, 2007. – С. 101-103.

3. Влияние квантовой терапии на выраженность процесса липопероксидации при хирургическом эндотоксикозе [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 2. – Электрон.дан. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/131-23419> (дата обращения: 01.12.2015). – (Соавт.: М.А. Спирина, М.В. Волкова, В.А. Болотских, **А.В. Мелешкин**, Т.В. Ганина).

4. Метаболическая основа уменьшения проявлений хирургической агрессии при миниинвазивных вмешательствах [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Пермский медицинский журнал.** – 2015. – Т.32, № 6. – С. 6-13. – (Соавт.: М.Ф. Заривчацкий, Р.М. Куданкин, **А.В. Мелешкин**, Е.М. Чаматкина, В.А. Болотских, С.В. Абрамова).

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

6. Пути уменьшения нарушений липидного метаболизма в раннем послеоперационном периоде [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 6. – Электрон.дан. – Режим досту-

па: <http://www.science-education.ru/130-23143> (дата обращения: 26.11.2015). – (Соавт.: Е.М. Чаматкина, **А.В. Мелешкин**, С.В.Абрамова, В.А. Болотских, П.А. Власов).

7. Синдром эндогенной интоксикации при остром пельвиоперитоните в зависимости от характера оперативного вмешательства [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 5. – Электрон.дан. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/128-22242> (дата обращения: 19.10.2015). – (Соавт.: Е.М. Чаматкина, С.В. Абрамова, **А.В. Мелешкин**, Т.В. Ганина, В.А. Болотских, И.В. Глухова).

8. Совершенствование эндотоксикокорректирующей терапии [Текст] / Т.А. Кочеткова [и др.] // 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. – (Соавт.: М.М. Морозова, Ш.С. Алькубайси, **А.В. Мелешкин**, Р.С. Мензулин).

9. Фармакокоррекция эндотоксикоза [Текст] / П.А. Власов [и др.] // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015: сборник тезисов докладов 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с Международным участием. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 836. – (Соавт.: М.М. Морозова, Ш.С. Алькубайси, **А.В. Мелешкин**).

10. Фармакологические возможности коррекции эндотоксикоза [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2015. – С. 816-817. – (Соавт.: А.Е. Кормишкин, Н.А. Власова, Т.А. Кочеткова, М.М. Морозова, Ш.С. Алькубайси, **А.В. Мелешкин**). – (Содерж. журн.: Тезисы XII Съезда хирургов России. – Ростов н/Д., 2015).

11. Цитокиновый профиль больных с тяжелой хирургической патологией [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 2. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/131-23651> (дата обращения: 03.12.2015). – (Соавт.: О.Г.Радайкина, П.А. Власов, Г.А. Шевалаев, В.А. Болотских, **А.В. Мелешкин**).

12. Энтеропротекторная терапия в купировании хирургического эндотоксикоза [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Медицинский вестник Юга России**. – 2015. – № 3. – С. 37-42. – (Соавт.: В.А.Шибитов, П.А. Власов, В.В. Васильев, С.П. Тимошкин, П.В. Кудрявцев, А.В. Болотских, **А.В. Мелешкин**).

13. Нарушения кислородтранспортной функции гемоглобина при хирургическом эндотоксикозе и их коррекция ремаксолом [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2016. – № 2. – С. 55-60. – (Соавт.: В.А. Трофимов, В.А. Шибитов, П.А. Власов, В.А. Болотских, **А.В. Мелешкин**, Е.М. Чаматкина).

14. Совершенствование детоксикационной терапии при хирургической эндоинтоксикации [Текст] / Т.И.Власова [и др.] // Первый съезд хирургов Приволжского федерального округа (с Международным участием): сборник материалов. – Н. Новгород, 2016.–С. 150-151. – (Соавт.: Э.К. Салахов, **А.В. Мелешкин**, М.В. Волкова, Т.А. Кочеткова, А.С. Романов).

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

**ДК** – диеновые конъюгаты

**ИЭМ** – индекс эффективности микроциркуляции

**ИТ** – индекс токсичности

**МДА** – малоновый диальдегид

**МСМ** – молекулы средней массы

**ОКА** – общая концентрация альбумина

**ПМ** – показатель микроциркуляции

**ПОЛ** – перекисное окисление липидов

**ПШ** – показатель шунтирования

**РСА** – резерв связывания альбумина

**ТК** – триеновые конъюгаты

**ФЛА<sub>2</sub>** – фосфолипаза А<sub>2</sub>

**ЭКА** – эффективная концентрация альбумина