

На правах рукописи

ЧУКАРЕВ ВЛАДИСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ

**ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА
У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.9 – Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

АСТРАХАНЬ – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

ЖИДОВИНОВ Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

ЧЕРКАСОВ Михаил Федорович, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, кафедра хирургии № 4 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой

КЛИМОВИЧ Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар

Защита состоится «___» декабря 2023 года в ___ часов на заседании совета 21.2.003.01 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://astgmu.ru> ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Перитонит является распространенным заболеванием, представляющим серьезную медицинскую и социальную проблему. Летальность при перитоните варьирует от 5 до 50% [Затевахин И.И. и соавт., 2018; Журнаджьянц В.А. и соавт., 2022; Маскин С.С. и соавт., 2022; Liu J. et al., 2021], при разлитом перитоните достигая 70% [Дибиров М.Д. и соавт., 2021; Лебедев Н.В. и соавт., 2021; Inukai, K. et al., 2021; Fleischmann-Struzek C. et al., 2020]. В настоящее время перитонит рассматривается как воспалительное состояние брюшины, которое характеризуется комплексом тяжелых патофизиологических реакций с нарушением функций всех органов и систем организма. Это состояние развивается в результате воздействия патогенетических раздражителей, которые вызывают воспалительную реакцию в брюшной полости [Власов А.П. и соавт., 2020; Михайличенко В.Ю. и соавт., 2019; Топчиев М.А. и соавт., 2017; Rossaint J., Margraf A., 2021; O'Malley R.B., Revels J.W., 2020].

В последние годы большой прогресс в лечении различных форм хирургической инфекции был достигнут в связи с внедрением нового направления – терапии экзогенным монооксидом азота [Спевак Е.М. и соавт., 2019; Есипов А.В. и соавт., 2018; Мусаилов В.А. и соавт., 2018; Суздальцев И.В. и соавт., 2016; Pekshev A.V. et al., 2018]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что монооксид азота, генерируемый аппаратом «Плазон», нормализует микроциркуляцию, обладает выраженным антибактериальным эффектом, активизирует иммунные функции, стимулирует заживление ран [Христофорандо Д.Ю. и соавт., 2019; Шулутко А.М. и соавт., 2018; Габышев К.В. и соавт., 2016].

В этой связи, поиск новых эффективных способов коррекции синдрома эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции, а также новых современных лабораторных тестов для ранней диагностики гнойно-воспалительных осложнений у больных с распространенным перитонитом является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Современная микрофлора, вызывающая перитонит, характеризуется высокой антибиотико- и антисептикорезистентностью, высокой вирулентностью, патогенностью, инвазивностью и изменчивостью. Это приводит к ухудшению течения гнойно-септического процесса в брюшной полости с развитием синдрома интоксикации. В связи с увеличением количества штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, становится необходимым использование физико-химических методов, обладающих универсальным антибактериальным действием и не способствующих развитию устойчивости микрофлоры [Борукаев А.Ю. и соавт., 2020; Дибиров М.Д. и соавт., 2019; Козлова Л.А. и соавт., 2018; Untersmayr E. et al., 2022].

Интеграция новых методов лечения, таких как НО-терапия (физический метод) и использование пептидов ЛФЦ, КЩФ (биохимический метод), в комплекс мероприятий при гнойном перитоните, способствует более эффективному устранению инфекционного фактора и причин, приводящих к синдрому острой энтеральной недостаточности, сокращая время восстановления и улучшая прогноз для пациентов [Жидовинов А.А., Чукарев В.С., 2021; Праздников Э.Н. и соавт., 2021; Михайличенко В.Ю. и соавт., 2019].

Поэтому проблема поиска современных нетоксичных и эффективных антимикробных препаратов, способных заменить антибиотики в лечении абдоминальной инфекции, является актуальной [Морозов А.М. и соавт., 2022; Дибиров М.Д., 2019; Козлова Л.А., 2018; Memar M.Y., Baghi H.V., 2019]. Нами предложена персонализированная тактика подходов к коррекции синдрома эндогенной интоксикации и энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом, посредством программного включения синтетических полимерных энтеросорбентов, НО-терапии и их комбинации, а также применения новых лабораторных тестов на лактоферрицин и кишечную изоформу щелочной фосфатазы для ранней диагностики гнойно-воспалительных осложнений.

Цель исследования: Улучшение результатов диагностики и лечения больных с перитонитом.

Задачи исследования

1. Разработать на лабораторных крысах модель разлитого гнойного перитонита путем введения в брюшную полость взвеси *E.coli*, а также исследовать в сыворотке крови и перитонеальном экссудате в эксперименте уровни маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ) и содержание фермента кишечной щелочной фосфатазы при различных вариантах энтеросорбции.

2. Определить перспективы применения монооксида азота для санации брюшной полости у крыс с распространенным гнойным перитонитом и его влияния на уровни маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ), лизоцима и кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови в эксперименте.

3. Оценить эффект включения энтеросорбентов в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с перитонитом по динамике показателей тяжести состояния больных (шкалы АРАСНЕ II и SOFA) и по уровням маркеров синдрома эндотоксикации (ЛИИ, МСМ, СРБ).

4. Изучить эффект включения терапии монооксидом азота у пациентов с перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкалы АРАСНЕ II и SOFA) и уровням маркеров интоксикации (ЛИИ, МСМ, СРБ).

5. Изучить эффективность комбинированного действия энтеросорбентов на фоне терапии монооксидом азота в лечении пациентов с разлитым гнойным перитонитом.

6. Определить диагностическую ценность исследования антибактериального пептида лактоферрицина и изофермента кишечной щелочные фосфатазы в сыворотке крови, каловой эмульсии и перитонеальном экссудате у больных с перитонитом.

Научная новизна исследования

В эксперименте у животных с распространенным эшерихиозным перитонитом определена эффективность различных энтеросорбентов для снижения степени тяжести эндо-

токсикоза на основании динамики его маркеров (МСМ, ЛИИ) и фермента кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови и перитонеальном экссудате. Это позволило выявить превосходство синтетических полимерных энтеросорбентов (Энтеродез, Энтеросгель и Фортранс) в сравнении с традиционными ввиду более выраженного детоксикационного эффекта в условиях нарушенной моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Впервые проведена оценка эффекта терапии монооксидом азота аппаратом «Плазон» по исследованию лабораторных показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови и перитонеальном экссудате крыс с распространенным эшерихиозным перитонитом. Полученные новые сведения позволяют внести монооксид азота в алгоритм коррекции тяжести эндотоксикоза при распространенном перитоните ввиду достоверного снижения уровня его лабораторных маркеров (МСМ, ЛИИ, КЩФ).

На основании сравнительного изучения в экспериментах на животных различных сорбентов в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с перитонитом отобраны, как наиболее эффективные – энтеродез и энтеросгель. Это позволит в послеоперационном периоде снизить уровень эндотоксемии и восстановить моторно-эвакуаторную функцию кишечника.

Проведена оценка эффективности интраоперационного и послеоперационного внутрибрюшного введения газового потока, содержащего монооксид азота, что позволит значительно снизить уровень эндогенной интоксикации, уменьшить число ранних послеоперационных осложнений в 2 раза, сократить количество санационных релапаротомий с 33% до 8,3% и средние сроки пребывания в стационаре в 0,7 раза.

Установлено, что у пациентов с перитонитом максимальные цифры активности кишечной щелочной фосфатазы наблюдаются при острой тонкокишечной непроходимости в фекальной эмульсии, а лактоферрицина в перитонеальном экссудате, что позволит улучшить предоперационную диф-

ференциальную диагностику ургентной абдоминальной патологии.

Разработан новый способ диагностики бактериальной абдоминальной хирургической инфекции путем определения в сыворотке крови антибактериального пептида лактоферрицина, что позволит у больных с распространенным перитонитом прогнозировать развитие гнойно-воспалительных осложнений, а у больных с ургентной абдоминальной хирургической патологией – развитие абдоминальной хирургической инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определена оптимальная доза взвеси бактерий *E.coli* 1×10^{15} микробных тел введенной в брюшную полость, обеспечивающая на крысах стопроцентную выживаемость животных, на третьи сутки эксперимента по моделированию разлитого гнойного перитонита.

Установлено, что при перитоните у экспериментальных животных уровни маркеров эндотоксикоза в сыворотке крови (ЛИИ, МСМ, КЩФ) значительно снижаются в группах животных, получавших энтеродез и фортранс, а в перитонеальном экссудате в группах животных получавших энтеродез, фортранс и энтеросгель. Из этого следует, что синтетические полимерные энтеросорбенты проявляют более выраженный детоксикационный эффект, а их способность эффективно удалять токсины и образовывать стабильные защитные комплексы делает их перспективными в области детоксикационной терапии и борьбе с эндотоксикозом.

Проведена оценка влияния интраперитонеального введения монооксида азота на степень снижения уровней маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ), лизоцима и КЩФ в крови у экспериментальных животных с эшерихиозным перитонитом, что подтверждается положительным эффектом NO-терапии ввиду уменьшения интраабдоминального воспаления и тяжести синдрома эндогенной интоксикации.

Установлено, что при включении в программу лечения пациентов с перитонитом энтеросорбентов Энтеродеза и Эн-

теросгеля, терапии монооксидом азота аппаратом «Плазон» или использовании комбинации этих двух методов дополнительной санации брюшной полости у пациентов с перитонитом наблюдается статистически значимое сокращение сроков пребывания в стационаре в 0,7 раза, частоты осложнений и повторных релапаротомий с 33% до 8,3%.

Установлено, что повышенные уровни антибактериального пептида лактоферрицина и изофермента кишечной щелочной фосфатазы отражают локальную транслокацию воспалительного процесса из просвета кишки в брюшную полость. Максимальные цифры активности кишечной щелочной фосфатазы в фекальной эмульсии или химусе наблюдаются преимущественно при острой тонкокишечной непроходимости, что свидетельствует о быстром развитии энтеральной недостаточности у этой категории больных.

Методология и методы исследования

Основой методологии данного исследования являлось системное использование научных методов. Сбор данных и обработка полученных результатов проводились согласно разработанному дизайну исследования, предложенным автором диссертации. В ходе работы использовались различные методы, включая клинические, экспериментальные, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Исследование строго придерживалось принципов и правил доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту:

1. На основании результатов разработки модели эшерихиозного перитонита у экспериментальных животных мы отобрали оптимальную дозу взвеси бактерий *E.coli* равную 10^{15} , обеспечивающую стопроцентную выживаемость животных на протяжении первых трех дней эксперимента. На этой модели исследованы детоксикационная эффективность различных энтеросорбентов и эффект терапии монооксидом азота с использованием аппарата «Плазон». Полученные результаты исследований показали, что более выраженным детоксикационным эффектом в сравнении с традиционными, обла-

дают синтетические полимерные энтеросорбенты, а включение в программу лечения перитонита NO-терапии значительно снижает высоту системного воспаления и тяжесть эндотоксикоза.

2. Изучена эффективность включения энтеросорбентов, монооксида азота и их комбинации в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с распространенным гнойным перитонитом оцененных по динамике показателей тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA) и уровням маркеров интоксикации (ЛИИ, МСМ, СРБ). Проведенные исследования показали высокую эффективность использования суммарной комбинации двух энтеросорбентов (Энтеродез и Энтеросгель) и NO-терапии аппаратом «Плазон» ввиду объективного уменьшения сроков купирования эндотоксикоза и гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости, снижения частоты интраабдоминальных осложнений и релапаротомий.

3. Были измерены уровни лактоферрицина и кишечной щелочной фосфатазы в крови, фекальной эмульсии и перитонеальном экссудате у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией, что позволило установить, что у больных с острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки максимальные уровни лактоферрицина в крови, фекальной эмульсии и перитонеальном экссудате наблюдаются при аппендикулярном перитоните и острой кишечной непроходимости, а уровни КЩФ при острой тонкокишечной непроходимости. Это дало дополнительную возможность к более быстрой и точной верификации ургентной абдоминальной патологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Объективность полученных результатов исследования подтверждается выполнением достаточного объема исследований, наличием контрольной группы для сравнения, применением современных методов хирургического лечения и статистического анализа.

Основные положения диссертации представлены на международной НПК «Актуальные вопросы образования и науки» (Тамбов, 2021), на международной НПК «Лазеры в биологии и медицине» (Узбекистан, Самарканд, 2021), на Национальной НПК «Каспий в цифровую эпоху» в рамках Международного научного форума «Каспий 2021: пути устойчивого развития» (Астрахань, 2021), на 102-й Всероссийской итоговой научной конференции студентов и молодых ученых (Астрахань, 2021), на VI Международной НПК Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2021), на Национальном Хирургическом Конгрессе «Актуальные вопросы современной медицины» (Ростов-на-Дону, 2022), на VIII Форуме детских хирургов России с международным участием (Москва, 2022), НПК «Актуальные вопросы образования и науки» (Москва, 2022), на VII Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2022), на Международной НПК, посвященной Дню науки в Туркменистане (Ашхабад, 2023) и обсуждены на межкафедральной конференции в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты предложены в виде практических рекомендаций и внедрены в работу хирургических отделений ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой», ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Астрахань» и ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С.М. Кирова». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах хирургических болезней педиатрического факультета, детской хирургии и химии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертант принимал личное участие на всех этапах представленного исследования. Вместе с научным руководителем была запланирована научная работа, сформулированы - цель, задачи, определены параметры дизайна. Диссертант принимал непосредственное участие в экспериментах на ла-

бораторных животных, сборе клинических данных, формировании групп сравнения и проведении клинических исследований. Диссертант лично выполнил статистическую обработку полученных данных, принимал непосредственное участие в написании статей и тезисов, в написании текста и иллюстративного материала для диссертации.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в рамках комплексно-целевой программы «Система диагностики, прогнозирование и лечение осложнений при острой хирургической патологии органов брюшной полости». Номер государственной регистрации 114070770020.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.9 – Хирургия. Область исследований: п. 1. «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний» и п. 2. «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, 4 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Подана заявка на изобретение, полученная приоритетная справка (RU2023108478).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Список литературы включает 283 источник, из которых 178 работ – отечественных и 105 – иностранных авторов. Работа содержит 21 таблицу, иллюстрирована 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть исследования, связанная с моделированием эшерихиозного перитонита, была выполнена на 97 белых лабораторных крысах-самцах, возраст которых составлял 8-10 месяцев. Масса животных варьировала в пределах 180-250 грамм. Из них 28 животных использовано для разработки модели эшерихиозного перитонита, 42 животных – для изучения вариантов энтеросорбции у крыс с эшерихиозным перитонитом и 27 животных – для изучения влияния лечения оксидом азота на течение эшерихиозного перитонита у крыс. С целью контаминации брюшины у 28 крыс использовалась взвесь *E.coli* 1,0-1,5 мл в различных концентрациях. Наиболее предпочтительной оказалась концентрации в брюшной полости взвесь *E.coli*, равная 1015 микробных тел на крысу.

Клинический материал был собран в ГБУЗ АО «ГКБ №3» г. Астрахани с 2020 по 2023 годы. 95 участников исследования были разделены на три группы: первая группа включала 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом различными степенями тяжести (ОДА), вторая группа состояла из 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН), а третья группа состояла из 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ). В качестве группы сравнения были взяты 16 физически здоровых доноров.

Из 95 включенных в исследование пациентов с ОДА, с ОКН и ПЯЖ у 61 больного диагностирован разлитой гнойный перитонит. Распределение пациентов с разлитым гнойным перитонитом на контрольную (n=30) и три опытные группы (n=31) выполнено по методу простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc.) и Excel-2016 (Microsoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Разработка модели эшерихиозного перитонита у крыс. Животным контрольной группы из 10 крыс однократно в брюшную полость вводили 1 мл стерильного физиологического раствора, а 6 группам крыс из трех животных в каждой в брюшную полость на физрастворе вводили по 1 мл микробную взвесь *E.coli* в дозах, в каждой последующей группе, возрастающей на три порядка вплоть до смертельной концентрации, превышающей дозу 10^{15} степени микробных тел. Установлена статистическая связь между дозой введенных бактерий *E.coli* и уровнем в крови крыс стандартных маркеров эндотоксикоза ЛИИ и МСМ ($p=0,141$ и $p=0,135$ соответственно).

Изучение на модели эшерихиозного перитонита детоксикационных свойств некоторых энтеросорбентов. Энтеродез, фортранс и энтеросгель успешно снижали лейкоцитарный индекс интоксикации на 3 единицы с 7,4 до 2,4. В то же время, эффект детоксикации, достигаемый с использованием активированного угля, полисорба и полифепана в качестве энтеросорбентов, был менее выражен. Полифепан проявил значительную эффективность в снижении уровня МСМ практически до нормы. Эти результаты указывают на более высокую эффективность синтетических полимеров, таких как энтеродез, фортранс и энтеросгель, по сравнению с активированным углем, полисорбом и полифепаном, в качестве энтеросорбентов.

Наиболее эффективным методом энтеросорбции является энтеральное введение энтеродеза и Фортранс.

Перитонеальные экссудаты и сыворотки крови экспериментальных животных, полученные после эвтаназии, были протестированы на кишечную щелочную фосфатазу (КЩФ). При этом максимальное снижение цифр сывороточных уровней КЩФ по сравнению с отрицательным контролем (инъекции крысам физиологического раствора) наблюдались в группах крыс, получавших энтеродез и фортранс.

Изучение на модели эшерихиозного перитонита у крыс детоксикационного эффекта монооксида азота. В контрольной группе из 10 крыс без перитонита и NO-терапии показатели маркеров эндотоксикоза в среднем составили: для ЛИИ 0,4 условных единиц, для МСМ 0,24 оптические единицы, а показатели двух дополнительных индикаторов эндотоксикоза составили: 3,44 условных единиц для ЛЗЦ и 120 условных единиц для КЩФ.

В группе II, состоящей из пяти крыс перитонит не моделировали. Вместо введения кишечной палочки была выполнена срединная лапаротомия с имитацией санации органов брюшной полости, а затем операционная рана была зашита однорядным обвивным кетгутовым швом. На третий день была проведена NO-терапия с использованием аппарата "Плазон". После эвтаназии крыс оценили показатели двух маркеров эндотоксикоза, которые в среднем составили для ЛИИ 1,0 условную единицу и 0,44 оптических единиц для МСМ, а показатели двух дополнительных индикаторов эндотоксикоза составили: 4,13 усл. ед./мл для ЛЗЦ и 96 усл. ед./мл для КЩФ.

В III группе из 6 экспериментальных животных, было проведено моделирование перитонита путем внутрибрюшинного введения взвеси *E.coli* в концентрации 1×10^{15} микробных тел. На 3-и сутки после моделирования перитонита была выполнена срединная лапаротомия с санацией органов брюшной полости и ушиванием операционной раны однорядным обвивным кетгутовым швом. После эвтаназии животных были оценены показатели двух маркеров эндотоксикоза. В среднем значения показателей для ЛИИ составили 7,1 усл.ед., для МСМ – 1,49 оптических единиц, а показатели двух дополнительных индикаторов эндотоксикоза составили: 13,7 усл. ед./мл для ЛЗЦ и 627 усл. ед./мл для КЩФ.

Группа IV состояла из шести экспериментальных животных, у которых был моделирован перитонит путем внутрибрюшинного введения взвеси *E.coli* в концентрации 1×10^{15} микробных тел. После эвтаназии экспериментальных живот-

ных были оценены показатели трех маркеров эндотоксикоза. Средние значения этих показателей в группе IV составили: ЛИИ – 3,1 условных единиц, для МСМ – 0,90 оптических единиц, а показатели двух дополнительных индикаторов эндотоксикоза составили: 12,2 усл. ед./мл для ЛЗЦ и 333 усл. ед./мл для КЩФ. Результаты, полученные при изучении энтеросорбентов и монооксида азота в экспериментах на крысах, допускают перенос некоторых результатов в клинику для изучения санационного эффекта энтеросорбентов и аппарата Плазон у пациентов с перитонитом.

Эффект включения энтеросорбентов в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с разлитым гнойным перитонитом. Сравнение эффектов включения энтеросорбентов в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов получавших энтеросорбенты с контрольной группой из 30 пациентов только на 10 сутки эксперимента и только по шкале APACHE II ($p < 0,05$). Аналогичные статистически значимые различия в эти сроки характерны и для Энтеродеза и для Энтеросгеля ($p < 0,05$).

Эффект включения монооксида азота в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом. Сравнение эффектов включения NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 7 пациентов, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон» только на 10 сутки эксперимента по обоим шкалам APACHE II и SOFA ($p < 0,05$), когда уже прекратилось воздействие аппаратом «Плазон». Сравнение детоксикационных эффектов внутрибрюшинного введения монооксида азота от аппарата «Плазон» у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически дос-

товерные различия у 7 пациентов, получавших монооксид азота, в сравнении с контрольной группой из 30 пациентов: по ЛИИ только на 5 сутки эксперимента ($p < 0,05$), а по МСМ на 1 сутки и 10 сутки эксперимента ($p < 0,05$).

Эффект включения в программу коррекции эндотоксикоза и санации брюшной полости у пациентов с перитонитом комбинации энтеросорбентов с NO-терапией. Сравнение эффектов включения NO-терапию аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами Энтеродез и Энтеросгель в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом основной группы «3» на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами Энтеродез и Энтеросгель на 5 и 10 сутки эксперимента по шкалам APACHE II и SOFA ($p < 0,05$), а по шкале SOFA комбинация Энтеросгеля с NO-терапией аппаратом «Плазон» достоверно отличается от значений группы контроля, начиная с 5 дня после операции.

Сравнение детоксикационных эффектов у пациентов с разлитым гнойным перитонитом, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон» и энтеросорбенты Энтеродез и Энтеросгель, на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов основной группе «3», получавших монооксид азота с энтеросорбентами, в сравнении с контрольной группой из 30 пациентов: по ЛИИ на 5 сутки эксперимента по комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ($p < 0,05$), по ЛИИ на 10 сутки эксперимента, только по комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ($p < 0,05$).

По МСМ различия с контролем достоверны даже в периоперационный период и на 1-е сутки после операции по всем показателям: комбинации Энтеродез + Плазон, комби-

нации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ($p < 0,05$), по МСМ на 5-е сутки различия с контролем достоверны для комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ($p < 0,05$), по МСМ различия с контролем достоверны на 10 сутки эксперимента по всем показателям: комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ($p < 0,05$). Комбинация двух методов санации брюшной полости при перитоните выявила различия с контролем даже по СРБ: на 1 сутки после операции по комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ($p < 0,05$), на 10 сутки после операции по комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ($p < 0,05$).

Лактоферрицин и кишечная щелочная фосфатаза в сыворотке крови, кале и перитонеальном экссудате в диагностике эндотоксикоза и оценке качества санации брюшной полости у больных с перитонитом. Средний уровень сывороточного лактоферрина в крови пациентов с ОДА превышал донорские показатели в 1,44 раза, а у пациентов с ПЯЖ выше донорских значений в 1,67 раза. При ОКН уровни ЛФЦ в сыворотке от донорских цифр не отличались. Уровень ЛФЦ в фекальной эмульсии пациентов с ОДА был выше донорских значений почти в 1,5 раза, в фекальной эмульсии пациентов с ОКН превышали донорские значения в 1,3 раза, в фекальной эмульсии пациентов с ПЯЖ превышали донорские значения в 1,5 раза.

При наличии ОДА любой степени тяжести наблюдалось статистически значимое повышение уровней КЩФ по сравнению с группой сравнения. При остром кишечной непроходимости у всех 47 больных уровни КЩФ соответственно 11 мЕд/мл и 17 мЕд/г кала. При острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости уровни КЩФ составили 12

мЕд/мл или 319% и 21 мЕд/г кала или 637%. При острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза наблюдалось повышение уровней КЩФ до 11 мЕд/мл или 344% в сыворотке крови и до 16 мЕд/г кала или 578% в фекальной эмульсии. Пациенты с ПЯЖ и двенадцатиперстной кишки имели более низкие значения уровня КЩФ.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что заражение экспериментальных животных внутрибрюшинной инъекцией штаммом бактерий *E.coli* в дозах 1×10^{15} микробных тел приводит к развитию разлитого гнойного перитонита с достоверным повышением в сыворотке крови уровней маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ) и индикатора инфекционного обмена между кишкой и брюшной полостью (КЩФ) ($p < 0,05$). Кроме этого, среди всех изученных сорбентов, вводимых ежедневно перорально наивысшую детоксикационную активность продемонстрировали энтеродез, фортранс и энтеросгель, максимально уменьшавших степень тяжести эндотоксикоза у крыс по результатам определения ЛИИ, МСМ и уровней КЩФ в перитонеальном экссудате ($p < 0,05$).

2. Выявлено, что введение монооксида азота в брюшную полость приводит к улучшению метаболизма в кишечной стенке, уменьшению бактериальной транслокации и интраабдоминального воспаления, снижению тяжести эндотоксикоза. Это подтверждается результатами анализа сыворотки крови крыс с разлитым гнойным перитонитом, где отмечается значительное снижение уровней маркеров эндотоксикоза (ЛИИ с 7,1 усл.ед. до 3,1 усл.ед., МСМ с 1,49 опт.ед. до 0,9 опт.ед.), концентраций лизоцима (с 13,7 усл.ед. до 12,2 усл.ед.) и кишечной щелочной фосфатазы (627 уе/мл до 333 уе/мл) на третьи сутки эксперимента.

3. Включение в программу комплексного лечения пациентов с перитонитом энтеросорбентов энтеродеза и энтеросгеля приводит к достоверно ($p < 0,05$) более быстрой нормализации показателей шкал APACHE II и SOFA, в два раза более

ранней нормализации маркеров интоксикации ЛИИ и МСМ по сравнению со стандартной терапией.

4. Применение NO-терапии аппаратом «Плазон» в комплексной терапии больных с перитонитом приводит к достоверно ранней нормализации показателей шкал APACHE II и SOFA ($p < 0,05$) и снижению уровней маркеров эндотоксикоза ЛИИ и МСМ на 3-4 сутки послеоперационного периода ($p < 0,05$). Что касается СРБ, различия с контрольной группой во все сроки наблюдения статистически не значимы.

5. Наибольший положительный эффект получен при включении в программу лечения гнойного перитонита комбинации энтеросорбентов (Энтеродез и Энтеросгель) и монооксида азота, что подтверждается достоверным сокращением сроков пребывания в стационаре с 21,1 до 16,6 суток, снижению числа случаев повторных санационных релапаротомий с 33% до 8,3%, снижению частоты нагноений послеоперационной раны в 2 раза ($p < 0,05$).

6. Установлено, что у пациентов с острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки максимальные уровни лактоферритина в крови, фекальной эмульсии и перитонеальном экссудате наблюдаются при аппендикулярном перитоните и острой кишечной непроходимости, а уровни кишечной щелочной фосфатазы – при острой тонкокишечной непроходимости, что можно использовать для дифференциальной диагностики ургентной абдоминальной патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с распространенным перитонитом рекомендуется включение в программу санации брюшной полости синтетических полимерных энтеросорбентов (Энтеродез и Энтеросгель) вводимых через назоинтестинальный зонд интраоперационно и в послеоперационном периоде, ввиду их более выраженного детоксикационного эффекта по сравнению с традиционными энтеросорбентами.

2. У больных с распространенным перитонитом рекомендуется включение в программу санации брюшной полости интраабдоминальную обработку брюшной полости NO-содержащим воздушно-плазменным потоком с использованием аппарата «Плазон» во время оперативного пособия и в течение 3-х дней послеоперационного периода с целью уменьшения частоты гнойно-воспалительных осложнений и тяжести эндотоксикоза.

3. С целью уменьшения сроков купирования эндотоксикоза и гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости у больных с распространенным перитонитом рекомендуется применение комбинации энтеросорбентов Энтеродез + Энтеросгель и интраабдоминальная NO-терапия аппаратом «Плазон».

4. Для определения эффективности включения в программу коррекции эндотоксикоза у больных с распространенным перитонитом энтеросорбентов, монооксида азота (NO) и их комбинации рекомендуется применение лабораторных тестов на лактоферрицин и кишечную щелочную фосфатазу. Повышение концентраций лактоферрицина и кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови в течение послеоперационного периода дает возможность судить о необходимости проведения релапаротомии.

5. Новые лабораторные диагностические тесты на лактоферрицин и кишечную изоформу щелочной фосфатазы могут быть использованы, как для диагностики перитонита, так и для диагностики ургентной абдоминальной патологии у пациентов в хирургической клинике.

6. В качестве нового маркера бактериальной абдоминальной хирургической инфекции рекомендовано исследование сыворотки крови на антибактериальный пептид лактоферрицин. Обнаружение в сыворотке крови пациента пептида лактоферрицина в концентрации не менее 40 нг/мл может свидетельствовать о наличии бактериальной хирургической инфекции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Оценка качества чрескожного дренирования, декомпрессии и очистки кишечника препаратами ПЭГ-4000 у крыс с низкой обтурационной толстокишечной непроходимостью / В.А. Зурнаджянц, К.Ю. Закаев, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов, **В.С. Чукарев** // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. – №3. – С. 163-171.

2. Кишечный изофермент щелочной фосфатазы в диагностике абдоминальной хирургической патологии / **В.С. Чукарев**, А.А. Жидовинов, А.В. Коханов, О.А. Луцева // **Астраханский медицинский журнал.** – 2022. – Т.17, №4. – С. 126-137.

3. Антимикробный пептид лактоферрицин в сыворотке крови и фекальной эмульсии у больных с ургентной хирургической патологией / **В.С. Чукарев**, О.А. Луцева, А.В. Коханов, К.Ю. Закаев, А.А. Серебряков, А.О. Догадина, В.А. Сайдулаев, К.Н. Мехтиев, Н.Г. Мулдашева // **Современные проблемы науки и образования.** – 2022. – №5. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=32035>

4. Антимикробный белок лактоферрин и пептид лактоферрицин в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у больных с перитонитом / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов, О.А. Луцева, А.В. Куприянов, К.Г. Гасанов, **В.С. Чукарев** // **Инфекции в хирургии.** – 2022. – №2. – С. 73-77.

5. Детоксикационные свойства некоторых энтеросорбентов при эшерихиозном перитоните у крыс / А.А. Жидовинов, **В.С. Чукарев** // Тезисы Национальной НПК с международным участием: «Каспий в цифровую эпоху» в рамках научного форума «Каспий 2021: пути устойчивого развития» (г. Астрахань, 27 мая 2021 г.). – 2021. – С. 140-143.

6. Способ одновременной декомпрессии и детоксикации толстой кишки / В.А. Зурнаджянц, К.Ю. Закаев, Э.А. Кчибеков, **В.С. Чукарев**, А.В. Коханов // Научный альманах. – Тамбов, 2021. – №2-1 (76). – С. 48-51.

7. Изучение детоксикационных свойств энтеросорбентов в эксперименте / В.А. Зурнаджянц, К.Ю. Закаев, Э.А. Кчибеков, **В.С. Чукарев**, А.В. Коханов // Вестник научных конференций. – Тамбов, 2021. – №2-1. – С. 43-44.

8. Экспериментальное изучение антимикробного пептида лактоферрина при эшерихиозном перитоните у крыс / **В.С. Чукарев**, А.А. Жидовинов, А.В. Коханов, И.С. Дадаев // Тезисы XIV Съезда хирургов России (г. Ростов-на-Дону, 21-23 апреля 2022 г.). – 2022. – №1. – С. 418-419.

9. Перспективы изучения кишечного изофермента щелочной фосфатазы для дифференциальной диагностики абдоминальной хирургической патологии / **В.С. Чукарев**, А.А. Жидовинов, А.В. Коханов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 12, № S. – С. 169.

10. Взаимосвязь терапии монооксидом азота с уровнями биохимических показателей в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у крыс с эшерихиозным перитонитом / **В.С. Чукарев**, А.А. Жидовинов, О.А. Луцева, А.В. Коханов, В.А. Сайдулаев, С.А. Голубкина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – №5. – С. 35-39.

Список сокращений

ВБД	внутрибрюшное давление
ВПП	воздушно-плазменный поток, генерируемый аппаратом Плазон
ИФА	иммуноферментный анализ
КЩФ	кишечная щелочная фосфатаза
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛФ	лактоферрин
ЛФЦ	лактоферрицин
МСМ	молекулы средней массы
НПК	научно-практическая конференция

ОА	острый аппендицит
ОБ	содержание общего белка
ОДА	острый деструктивный аппендицит
ОКН	острая тонко- или толстокишечная непроходимость
ОТКН	обтурационная толстокишечная непроходимость
ОТКН ОГ	острая толстокишечная непроходимость опухолевого генеза
ОРГП	острый разлитой гнойный перитонит
ПКГ	прокальцитонин
ПЭГ-4000	низкомолекулярный полиэтиленгликоль – фортранс, макрогол
ПЯЖ	перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки
РИД	методом радиальной иммунодиффузии
СВР	системная воспалительная реакция
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
СРБ	С-реактивный белок
ТКЛ	трехдневный критерий летальности
ТНЩФ	тканенеспецифическая щелочная фосфатаза
ЩФ	щелочная фосфатаза
APACHE-II	Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation
NO-	терапия монооксидом азота
NOS	фермент NO-синтаза
IL	интерлейкины
MPI	мангеймский перитонеальный индекс
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment- шкала полиорганной недостаточности

ЧУКАРЕВ Владислав Сергеевич

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА
У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.1.9 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать

Набор компьютерный. Гарнитура Times. Усл. п.л. 1,0
Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121