

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ИННОВАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННОЙ КИСТЫ ПЕЧЕНИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

MODELING AND INNOVATIVE TREATMENT OF AN INFECTED LIVER CYST IN A SURGICAL EXPERIMENT

**A. Musaelyan
M. Polidanov
I. Kondrashkin
A. Takhmezov
I. Blokhin
A. Khokhlova
A. Alipov**

Summary *Actuality.* To clarify diagnostic standards and introduce new minimally invasive methods of surgical intervention and postoperative therapy, it is necessary to develop methods for creating liver cysts and abscesses. *Objective.* To substantiate an innovative method of modeling an infected liver cyst (ILC) and the effectiveness of the combined use of low-intensity laser radiation (LILI) and metal nanocomplex (MN) in the surgical treatment of ICP. *Materials and methods.* ILC modeling was carried out in an experiment on 40 laboratory rabbits, which, under the control of ultrasound, a modified double-light catheter with a balloon at the distal end was inserted into one of the lobes of the liver infected with a staphylococcus and Escherichia coli strain. After 6 days, after the formation of the ILC, the cavity was opened and sanitized. The animals were divided into 4 groups (10 in each) and postoperative treatment of ILC was carried out for 10 days. Animals of the first group underwent standard sanitation of the cavity and injection of antibiotics; animals of the second group were prescribed local treatment of the LILI cavity; local application of the suspension with MN was carried out to animals of the third group. The animals of the fourth group were injected MN in combination with the use of LILI. *Clinical, planimetric, microbiological, morphological and instrumental methods* were used to assess the effectiveness of treatment. *Results and discussion.* It is proved that the use of an infected two-channel catheter with a balloon on the 6th day of the experiment provides the formation of an ILC with the specified characteristics. The isolated use of LILI and MN reduces the time of obliteration of the ILC cavity. The combined use of LILI and MN provides speeded cleaning of the cavity from the pathogen and its obliteration by the 10th day of treatment.

Keywords: infected liver cyst (ILC), metal nanocomplex (MN) low-intensity laser irradiation (LILI), experiment.

Мусаелян Ара Гагикович

Ассистент, ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет им.
В.И. Разумовского» Минздрава России
musaelyam.gagik@mail.ru

Полиданов Максим Андреевич

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России
maksim.polidanoff@yandex.ru;

Кондрашкин Иван Евгеньевич

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России
ivan.kondrashkin@yandex.ru;

Тахмезов Алик Эльдарович

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России
takhmezov14@gmail.com

Блохин Игорь Сергеевич

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России
ig.bloxin2010@yandex.ru

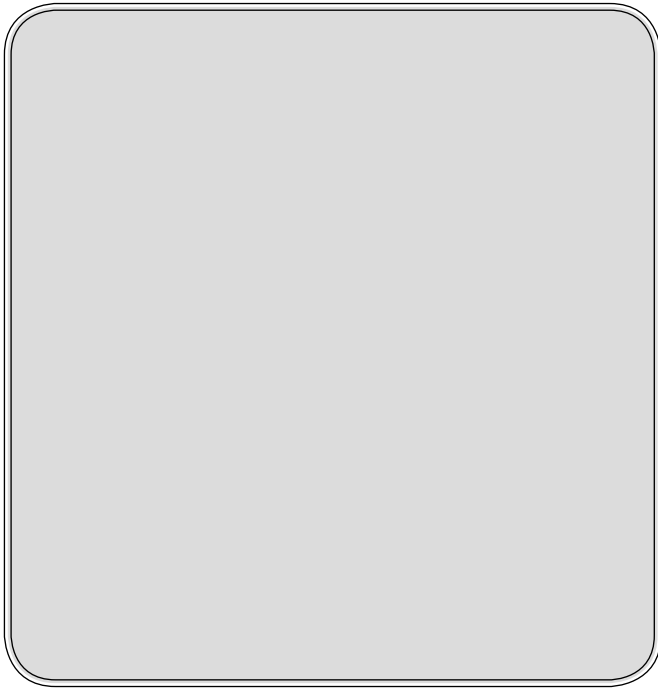
Хохлова Анастасия Владимировна

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России
ankhokhlova99@gmail.com

Алипов Артем Игоревич

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России
artemalipov@yandex.ru

Аннотация. Актуальность. Для уточнения диагностических стандартов и внедрения новых минимально-инвазивных способов хирургического вмешательства и послеоперационной терапии необходима разработка способов создания кист и абсцессов печени. Цель. Обосновать инновационный способ моделирования инфицированной кисты печени (ИКП) и эффективность сочетанного применения низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) и наноконкомплекса металлов (НКМ) при хирургическом лечении ИКП. **Материалы и методы.** Моделирование ИКП осуществляли в эксперименте на 40 лабораторных кроликах, которым под контролем УЗИ в одну из долей



Введение

Частота гнойно-воспалительных осложнений при заболеваниях печени достигает 8,7–12,8% [1]. Значительно улучшить результаты хирургического лечения кист и абсцессов печени позволило внедрение УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии [14], кроме того, применение этих исследований может способствовать разработке новых способов моделирования и лечения [4]. В литературе известны несколько способов лечения инфицированных кист (абсцессов) печени: хирургическая санация гнойного очага, проведение антибактериальной, противовоспалительной, десенсибилизирующей терапии [2].

В настоящее время есть сообщения о бактерицидном действии НКМ [3], а местное применение НКМ обеспечивает ранозаживляющий эффект, что особенно важно при лечении инфекций, вызванных штаммами, устойчивыми к современным антибиотикам [11]. Сегодня доказана эффективность применения лазерных технологий при лечении хирургических инфекций [13, 16]. Таким образом, изучение сочетанного применения НКМ и НИЛИ является перспективным направлением в экспериментальной хирургии.

Цель исследования

Доказать эффективность сочетанного применения НИЛИ и НКМ при хирургическом лечении моделированной ИКП в эксперименте.

печени проводили инфицированный полиштаммом стафилококка и кишечной палочки модифицированный двухпросветный катетер с баллоном на дистальном конце. Через 6 суток, после образования ИПК, осуществляли вскрытие и санацию полости. Животных разделили на 4 группы (по 10 в каждой) и в течение 10 суток проводили послеоперационное лечение ИКП. Животным первой группы выполняли стандартную санацию полости и введение антибиотиков; животным второй группы назначали местную обработку полости НИЛИ; местное применение суспензии с НКМ проводили животным третьей группы. Животным четвертой группы проводили введение НКМ в сочетании с применением НИЛИ. Для оценки эффективности лечения использовали клинические, планиметрические, микробиологические, морфологические и инструментальные методы. Результаты и обсуждение. Доказано, что использование инфицированного двухканального катетера с баллоном на 6-е сутки эксперимента обеспечивает формирование ИКП с заданными характеристиками. Изолированное применение НИЛИ и НКМ сокращает сроки облитерации полости ИКП. Сочетанное применение НИЛИ и НКМ обеспечивает ускоренное очищение полости от возбудителя и облитерацию ее уже к 10-м суткам лечения.

Ключевые слова: инфицированная киста печени (ИКП), наноконкомплекс металлов (НКМ) низкоинтенсивное лазерное облучение (НИЛИ), эксперимент.

Материал и методы

Экспериментальные исследования на 40 лабораторных кроликах обоего пола породы «белый ватикан» массой 2000±50 г массой тела от 4,8 до 5,1 кг. Исследования выполнены на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России и не противоречат «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», Хельсинской декларации 1975 года, «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (прил. к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755) и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N123), г. Страсбург, 18.03.1986 г).

НКМ (наночастицы меди, цинка и железа среднего размера 60–80 нм) был представлен ФГУП РФ «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений» (г. Москва). Готовили суспензию НКМ концентрацией 1 мг/мл на основе 0,24% раствора интралипида [10]. Для обработки полости через двухпросветный катетер использовали аппарат «Матрикс» с лазерной головкой КЛО 4, имеющей среднюю длину волны 630 нм, мощность 30 мВт [10]. Интегральная количественная оценка (ИКО) общего состояния животного выражалась в баллах. Для создания и последующего контроля размера ИКП использовали ультразвуковой аппарат ультразвуковой аппарат производства Японии ALOKA SSD500, выполняли МРТ на аппарате Philips Achieva 1,5T. Рентгенографию сфор-

мированной полости проводили передвижным аппаратом рентгеновским «АРМАН 9Л5». Антибактериальную активность НКМ определяли в отношении стандартных штаммов *Staphylococcus aureus* FDA 209P. *Escherichia coli* ATCC25922 (M-17). Микробиологическое исследование выполняли на 3,5,7, и 10-е сутки лечения. Морфологическое исследование биоптатов ткани печени определяли с помощью светового микроскопа и окулярной стереометрической сетки. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и Microsoft Office Excel 2007 с использованием t-критерия Стьюдента. Различия интерпретировались как достоверные при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Пункционный способ создания ИКП проведен по разработанной нами методике [7, 8]. По варианту лечения животных разделили на 4 группы по 10 в каждой. Во всех группах 10-дневное лечение начинали со вскрытия и санации полости ИКП. В первой группе проводили стандартную санацию и введение антибиотиков. Во второй группе лечение проводили с назначением сеансов НИЛИ ежедневно по 3 минуты в течение 14 дней. В третьей группе один раз в сутки полость заполняли суспензией НКП в 0,24% растворе интралипида концентрацией 1 мкг/мл, в четвертой группе животных осуществляли сочетанное применение НИЛИ и НКП по вышеприведенным параметрам [6].

У животных с моделированными созданными ИКО общего состояния животных составляла $0,9 \pm 0,10$ ($p < 0,05$). Анализ микробиологических данных показал, что на 3-и сутки после инфицирования количество бактериальных клеток составило $5,2 \pm 0,6 \cdot 10^9$ КОЕ/мл, т.е. сформирована ИПК. По данным УЗИ, рентгенологического и ЯМТ исследований установлено, что размеры сформированной полости оставляли $18,3 \pm 0,14$ мм. ($p < 0,05$), а стенка кисты имеет неровные края выше плотности окружающей ее паренхимы печени. По данным морфологических исследований к 6-м суткам вокруг баллона образовывалась полость с незначительным количеством светлого экссудата, а клеточная инфильтрация представлена макрофагами и клетками инородных тел. К 6-м суткам эксперимента определяли сформированную плотную белесоватую стенку толщиной до 340 мкм с дегенеративно-измененными гепатоцитами и очагами некроза.

Результаты лечения ИКП в группах животных

К 10-м суткам лечения значение ИБП были следующими: в первой группе — $1,7 \pm 0,12$, во второй группе — $2,7 \pm 0,10$, в третьей группе — $2,9 \pm 0,21$ ($p < 0,05$). У животных первой и второй групп количество КОЕ опытного штамма постепенно уменьшалось на всем протяжении

лечения, а очищение полости абсцесса от возбудителя у животных данных групп отмечали лишь к 7-м суткам лечения. В третьей группе полная элиминация штаммов микроорганизмов отмечена на 6-е сутки. У животных четвертой группы уже к 3-м суткам лечения количества колоний снизилось до $8,62 \times 10^5$ ($p < 0,05$), а к 7-м суткам лечения посева аспириата из полости абсцесса роста не давали. Изучение опытных штаммов показало, что НКМ в сочетании с НИЛИ достоверно подавляют жизнеспособность патогенной микрофлоры и ускоряют облитерацию полости. Так, на 7-е сутки лечения минимальный диаметр ИКП регистрировали у животных четвертой группы ($3,5 \pm 0,6$ мм) ($p < 0,05$), а к 10-м суткам лечения по данным УЗИ полость не определялась. Морфологические исследования свидетельствовали, что к клеточной инфильтрации прилежит грануляционная ткань, затем зона рыхлой соединительной ткани, переходящая в рыхлую соединительную ткань. Лишь 10-м суткам лечения у животных четвертой группы полость кисты замещена плотной соединительной тканью с прилежащей зоной пролиферации печеночных клеток.

Обсуждение результатов лечения

В наших исследованиях прошли апробацию и доказали эффективность способы моделирования абсцессов различной локализации с применением катетера баллонном [5,12,15]. В настоящем исследовании также установлена значительная положительная динамика ИБП оценки общего состояния животных третьей и четвертой групп, что указывает на более благоприятное течение заболевания. Так, в результате применения стандартной санации ИКП (животные первой группы) полости очищались от возбудителя лишь к 10-м суткам, при этом размер полости уменьшался лишь наполовину. Лечение животных второй группы не приводило к ускоренному очищению полости, при УЗИ диаметр полости оставался более 0,5 см на протяжении всего наблюдения. При обработке НКМ (третья группа) к четырнадцатым суткам лечения от возбудителя полости очищались только к восьмым суткам лечения, а размеры полостей уменьшались до $0,3 \pm 0,06$ см ($p < 0,05$). Таким образом, результаты лечения животных с изолированным применением НИЛИ эффективно подавляет рост патогенных микроорганизмов, и применение НКМ может выступать альтернативой антибактериальным препаратам. Лучшие результаты получены в четвертой группе животных: в кратчайшие сроки до 6 суток лечения инфицированные полости очищаются от возбудителя. Усиление антимикробного эффекта при сочетанном применении НКМ и НИЛИ связываем с одновременным запуском механизмов активации и самоограничения воспалительного ответа. Указанное сочетание позволяет ускорить элиминацию патогенных микроорганизмов, стимулировать репаративные про-

цессы и обеспечить облитерацию полости кисты уже к десятым суткам лечения ИКП.

Заключение

Пункционный метод создания инфицированной кисты печени под контролем УЗИ в короткие сроки формирует полость кисты с заданными характеристиками, а использованные клиничко-инструментальные методы

являются эффективными способами оценки результатов лечения моделированной инфицированной кисты печени. Комбинированное хирургическое лечение моделированной ИКП с местным применением НИЛИ и НКМ обеспечивает ускоренное очищение от возбудителя и полную облитерацию полости кисты уже к 10-м суткам лечения.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА

- Grimm L., Kristin A. Carmody. Bedside Ultrasonography. Abscess Evaluation: Treatment & Medication. Specialties Clinical Procedures Radiology. 2009; 45–56.
- Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю. Холангиогенные абсцессы печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2006; 2 (11): 30–35
- Бабушкина И.В., Бородулин В.Б., Коршунов Г.В., Пучиньян Д.М. Изучение антибактериального действия наночастиц меди и железа на клинические штаммы *Staphylococcus aureus*. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 1 (6): 114
- Бобуришвили А.Г., Прудков М.И., Шулуто А.М., Натрошвили А.Г., Панин С.И., Нестеров С.С., Натрошвили И.Г. Концептуальная оценка применения лапароскопических и минилапаротомных вмешательств в неотложной абдоминальной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013; 1: 53–57
- Алипов В.В., Аванесян Г.А., Мусаелян А.Г., Мустафаева Д.Р., Алипов А.И. Моделирование местного отграниченного перитонита. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2019; 1: 211–212
- Патент 2475251 РФ, МПК А 61 К 33/34, А 61 Р 31/02, А 61 N5/067 Способ комбинированного лечения абсцессов в эксперименте / В.В. Алипов, М.С. Лебедев, С.Ю. Доронин [и др.] (РФ). № 2012104033/14; Заявл. 06.02.2012; Оpubл. 20.02.2013. Бюл. № 5.
- Патент 2393812 РФ, МПК А 61 В 18/22 Способ транскутанной пункции очаговых образований паренхиматозных органов / В.В. Алипов, С.В. Капралов, М.С. Лебедев [и др.] (РФ). № 2008149361/14; Заявл. 15.12.2008; Оpubл. 10.07.2010. Бюл. № 19.
- Патент 2394278 РФ, МПК G 09 В 23/28 Способ моделирования фиброзной кисты печени в эксперименте / В.В. Алипов, М.С. Лебедев, Х.М. Цацаев, Н.В. Алипов (РФ). № 2008149296/14; Заявл. 15.12.2008; Оpubл. 10.07.2010. Бюл. № 19.
- Патент 2460533 РФ, МПК А 61 К 33/34, А 61 К 33/14, А 61 Р 31/02 Способ лечения абсцессов в эксперименте / В.В. Алипов, М.С. Лебедев, С.Ю. Доронин [и др.] (РФ). № 2011131910; Заявл. 28.07.2011; Оpubл. 10.09.2012. Бюл. № 25.
- Патент 2492882 РФ, МПК А 61 N5/067 Способ лазерного облучения внутренней поверхности полости биоткани / В.В. Алипов, Г.Г. Акчурин, М.С. Лебедев [и др.] (РФ). № 2011114437/14; Заявл. 13.04.2011; Оpubл. 20.09.2013. Бюл. № 26.
- Николенко В.Н., Алипов В.В., Фомичева О.А., Лебедев М.С., Цацаев Х.М. Перспективные нанотехнологии в области экспериментальной медицины. *Нанотехника*. 2009; 19: 66–68
- Алипов В.В., Аванесян Г.А., Мусаелян А.Г., Алипов А.И., Мустафаева Д.Р. Современные проблемы моделирования и лечения абсцессов мягких тканей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; 5: 81–86
- Лебедев М.С., Урусова А.И., Фролов П.П., Албутов А.С., Басенкова Е.В., Семенова Ю.И. Управляемая внутриполостная лазерная терапия в экспериментальной хирургии. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6: 1000
- Шмидт Г. Дифференциальная диагностика при ультразвуковых исследованиях. М.: МЕД пресс-информ, 2014; 816 с
- Алипов В.В., Лебедев М.С., Мусаелян А.Г., Мустафаева Д.Р., Алипов А.И., Аванесян Г.А. Экспериментальное обоснование моделирования абсцесса печени *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019; 1: 18–21
- Алипов В.В., Лебедев М.С., Цацаев Х.М., Алипов Н.В., Добрейкин Е.А., Урусова А.И. Экспериментальные лазерные нанохирургические технологии. Первые результаты и перспективы. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011; 2 (4): 330–333

© Мусаелян Ара Гагикович (musaelyam.gagik@mail.ru), Полиданов Максим Андреевич (maksim.polidanoff@yandex.ru),
 Кондрашкин Иван Евгеньевич (ivan.kondrashckin@yandex.ru), Тахмезов Алик Эльдарович (taxmezov14@gmail.com),
 Блохин Игорь Сергеевич (ig.bloxin2010@yandex.ru), Хохлова Анастасия Владимировна (ankhokhlova99@gmail.com),
 Алипов Артем Игоревич (artemalipov@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»