

На правах рукописи

ТУКТАГУЛОВ НИКИТА ВЛАДИМИРОВИЧ

**ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ В
ЛЕЧЕНИИ РАН ПОСЛЕ ОТКРЫТОЙ ГЕМОРРОИДЭКТОМИИ**

3.1.9 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей и малоинвазивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Стойко Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой хирургии с курсом хирургической эндокринологии «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Земляной Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии повреждений медицинского института непрерывного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств».

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «__» ноября 2022 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>. Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Геморрой – заболевание, которое характеризуется патологическим увеличением геморроидальных узлов (внутренних – внутренний геморрой, наружных – наружный геморрой). Распространённость заболевания в России достаточно высока и составляет 130–145 человек на 1000 взрослого населения, а его удельный вес в структуре заболеваний толстой кишки колеблется от 34 до 41% [Шельгин Ю.А., 2012]. По данным других авторов частота встречаемости составляет от 4,4 до 86% [Dal Monte, P. P., 2007, Jayaraman, S., 2007, Wałęga, P., 2008]. На сегодняшний день известны различные методики лечения геморроя. Однако, согласно ряду национальных клинических рекомендаций, в том числе и отечественных, пациентам с 3-4-й стадией геморроя методом выбора хирургического лечения является геморроидэктомия [Шельгин Ю.А., 2015, Mushaya, C. D, 2014, Rivadeneira, D. E. 2011]. При этом сроки заживления ран после геморроидэктомии до сих пор остаются длительными независимо от метода выполнения этой операции из-за ряда особенностей их заживления. Это, прежде всего, их постоянная контаминация кишечной микрофлорой, что приводит к неизбежному воспалению тканей анального канала и перианальной области. Заживление ран происходит вторичным натяжением и приводит к длительному болевому синдрому, что снижает качество жизни пациентов, а также увеличивает срок временной нетрудоспособности.

Существуют различные способы ускорения темпов заживления ран. Наиболее распространенным методом является применение различных перевязочных материалов, способствующих поддержанию влажной среды, что обеспечивает благоприятные условия для процесса их заживления [Duque, A. P. D. N, 2016]. Однако, учитывая рельеф промежности, их сложно фиксировать в этой области, что делает применение малоэффективным. Поэтому, несомненно, возрастает актуальность применения различных физических методов лечения ран.

В качестве метода для ускорения заживления ран в последнее время применяется низкотемпературная аргоновая плазмы (НАП). НАП используется в лечении ран различной этиологии. Данная методика широко применяется в лечении гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки, гнойно-некротических поражений мягких тканей нижних конечностей, пролежней, нагноений послеоперационных ран, рожистого воспаления [Brehmer, F 2015, Chuangsuwanich, A., 2016].

Степень разработанности темы исследования

Результаты исследований показывают, что НАП обладает бактерицидным и бактериостатическим действием. Применение этого метода лечения снижает уровень послеоперационного болевого синдрома и способствует сокращению сроков заживления ран перианальной области. Но, несмотря на все положительные стороны этой медицинской технологии, в научной литературе опубликовано весьма небольшое число исследований, анализирующих эффективность НАП в лечении различных ран. Недостаточна доказательная база применения этой методики. Большая часть клинических исследований носит ретроспективный характер и содержит экспертную оценку, а не основано на проведении рандомизированных исследований. До сих пор отсутствуют исследования, в которых оценивалась эффективность применения НАП в лечении ран после различных колопроктологических вмешательств на промежности и анальном канале. Все эти обстоятельства демонстрируют необходимость проведения научного рандомизированного исследования, направленного на изучение эффективности и особенностей лечения ран промежности после колопроктологических операций, а именно после открытой геморроидэктомии.

Цель исследования:

Улучшить результаты лечения больных с комбинированным геморроем 4-й стадии.

Задачи исследования:

1. Провести оценку эффективности НАП на заживление ран после открытой геморроидэктомии в сравнении с традиционным лечением.
2. Изучить влияние НАП на степень выраженности болевого синдрома у пациентов после геморроидэктомии по сравнению с традиционным ведением послеоперационного периода.
3. Оценить влияние НАП на течение раневого процесса на основании данных цитологических исследований.
4. Определить действие НАП на клинически значимые микроорганизмы послеоперационных ран и на биопленочные культуры *in vitro* анального канала и перианальной области.
5. Изучить параметры качества жизни у пациентов в послеоперационном периоде после открытой геморроидэктомии с применением НАП.

Научная новизна

Впервые в мире было проведено проспективное рандомизированное исследование, в результате которого установлено, что применение низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении ран перианальной области после открытой геморроидэктомии значительно снижает сроки заживления этих ран и способствует уменьшению послеоперационного болевого синдрома.

На основании проведенных цитологических исследований доказано ускорение скорости заживления этих ран на всех фазах раневого процесса.

Результаты микробиологических исследований показали, что низкотемпературная аргоновая плазма обладает выраженным антибактериальным действием и способна оказывать бактерицидный и бактериостатический эффект на микроорганизмы, присущие ранам перианальной области, в том числе, образующие биопленки, что открывает новые возможности в борьбе с раневой инфекцией при лечении ран этой локализации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение низкотемпературной аргоновой плазмы возможно в комплексном лечении ран после геморроидэктомии. Учитывая схожий механизм заживления ран аноректальной области, возможно применение и при других заболеваниях. Использование 10 сеансов данной методики в режиме В2 в течение 4 минут способствует достоверному снижению сроков заживления послеоперационных ран. В случае неполного заживления раны в течение 10 сеансов возможно увеличение количества процедур.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы ускоряет заживление раны после открытой геморроидэктомии на 39%.
2. Использование низкотемпературной аргоновой плазмы снижает уровень болевого синдрома у пациентов после открытой геморроидэктомии.
3. Низкотемпературная аргоновая плазма *in vitro* обладает выраженным антибактериальным действием, в том числе и на биопленочные культуры.
4. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы влияет на улучшение качества жизни у больных после открытой геморроидэктомии.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде одноцентрового проспективного сравнительного рандомизированного клинического исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, которые закономерно вытекают из результатов проведенного исследования, подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертационной работы

Основные материалы диссертации были представлены и обсуждены на:

1. На научно-практических конференциях «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, 17.05.2021),
2. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум» (г. Москва, 5–7 ноября 2020 года),
3. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум» (г. Москва, 7–9 октября 2021 года).

Апробация работы состоялась на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников отдела «малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий» и отдела «общей и реконструктивной колопроктологии» ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 25 мая 2022, протокол №5. Диссертационное исследование одобрено 01.11.2018 локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором был проведен поиск и обзор литературы по теме исследования, на основании которого доказана актуальность проблемы и разработан дизайн исследования. На догоспитальном этапе проводилось обследование больных: сбор жалоб и анамнеза заболевания, выявление показаний к проведению трансректального ультразвукового исследования и колоноскопии, а также к включению пациентов в исследование. Автор участвовал во всех операциях и в послеоперационном ведении пациентов. Все сеансы применения низкотемпературной аргоновой плазмы были выполнены автором. Автор участвовал во всех заборах биоматериала для цитологического и микробиологического исследований, проводил анкетирование пациентов для анализа их качества жизни в послеоперационном периоде. Также автором был выполнен анализ результатов исследования и их статистическая обработка. Автор принимал участие в написании публикаций и докладов выступлений на различных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.9 Хирургия, поскольку включает оценку результатов лечения больных после открытой геморроидэктомии, а также действие низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении послеоперационных ран анального канала и перианальной области.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты проведенной диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, а также в работе колопроктологических отделений ГБУЗ «ГКБ № 24» ДМЗ. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Публикации

Результаты исследования представлены в 3 печатных работах в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на 112 страницах печатного текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 112 источник, из них 34 – отечественных и 78 зарубежных. Диссертационная работа иллюстрирована 27 рисунками и включает 20 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с сентября 2018 года по март 2021 года. Для включения пациентов в исследование нами были определены критерии включения, невключения и исключения, исходя из которых после выполнения операции в объеме открытой геморроидэктомии больные были рандомизированы в основную и контрольную группы. Пациентам основной группы в послеоперационном периоде обработка раны осуществлялась с применением растворов антисептиков и мазевых повязок, содержащих метилурацил и хлорамфеникол, в дополнение с использованием низкотемпературной аргоновой плазмы. Пациентам контрольной группы в послеоперационном периоде ведение послеоперационной раны осуществлялось только с применением растворов антисептиков и мазевых повязок. Основная группа составила 50 пациентов, контрольная – 51 больной.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) комбинированный геморрой 4-й стадии; 2) возраст пациентов 18 лет и старше; 3) согласие пациента с предложенным планом лечения.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) пациенты, ранее перенесшие хирургические вмешательства на анальном канале; 2) наличие у больного воспалительных заболеваний толстой кишки; 3) сопутствующие заболевания перианальной области и анального канала; 4) наличие тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации; 5) сопутствующие психические заболевания.

Критерии исключения пациентов из исследования: 1) – нарушение протокола исследования; 2) отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе, в том числе невыполнение рекомендаций.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT03907306).

Послеоперационное наблюдение. Методика обработки послеоперационной раны воздействием низкотемпературной аргоновой плазмы

Ежедневно пациентам, включенным в исследование, проводились перевязки послеоперационных ран. Брался материал из послеоперационных ран для микробиологического и цитологического исследований. Для определения площади раны к раневой поверхности прикладывалась прозрачная стерильная прозрачная пленка размером 3×4 см. Контуры раны переносились на ее поверхность. Расчёт проводился с использованием программы Ip_square 50. Вышеуказанные этапы проводились пациентам как основной, так и контрольной группы.

Сеанс низкотемпературной аргоновой плазмы применялся только пациентам основной группы (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Установка плазменно-дуговая хирургическая для лечения ран «Плазморан»

После включения аппарата ручка сопла плазматрона перемещалась к раневой поверхности. В зависимости от фазы раневого процесса расстояние от сопла плазматрона до раневой поверхности было различным. В 1-ю фазу раневого процесса применялось воздействие НАП с расстояния 15 см, тогда как во 2-ю и 3-ю фазы – с 25 см.

Процедура проводилась в течение 4 минут, результатом проводимой терапии являлось состояние осушенной раневой поверхности с характерным матовым блеском, что свидетельствовало об образовании дегидратационной пленки. Во время процедуры и после нее не было отмечено никаких аллергических и токсических реакций.

После применения НАП у пациентов основной группы повторно брался микробиологический посев из раны с помощью тупфера со средой Эймса.

Перевязка больных основной и контрольной группы завершалась наложением стерильной марлевой повязки с водорастворимой мазью.

Статистическая обработка результатов

Непрерывные количественные данные в связи с ненормальным распределением описывали медианой, квартилями (Q25; Q75), минимальным и максимальным значениями. Сравнение двух групп проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Сравнение частоты показателей проводили критерием Фишера. Статистический анализ проводили в программе Statistica 13.3 ТУВСО США.

Характеристика клинических наблюдений

В основной группе пациенты были в возрасте от 24 до 69 лет, медиана составила 46 (39; 56) лет, тогда как возраст больных в контрольной группе составил от 27 до 72 лет, медиана была 47 (40; 55) лет, $p = 0,62$. Статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

В основной группе было 33 (66%) мужчины и 17 (34%) женщин, в контрольную группу вошли 29 (57%) мужчин и 22 (43%) женщины, $p = 0,42$ (Таблица 2). Соотношение женщин и мужчин в основной группе составило 1: 1,9, тогда как в контрольной – 1: 1,3, $p = 0,66$. По данному показателю группы были сопоставимы. Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) диагностирована у 19 (38%) больных основной группы и у 20 пациентов (40%) контрольной группы. Недостаток индекса массы тела (ИМТ) (менее 18,5 кг/м²) был установлен у 1 (2%) пациента в основной и контрольной группе. Избыточная масса тела (ИМТ 25 кг/м² и более) встречалась у 30 пациентов как в основной, так и в контрольной группах.

Анализ длительности заболевания у больных обеих групп не выявил статистически значимых различий (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных в зависимости от длительности анамнеза заболевания

<i>Длительность анамнеза заболевания (лет)</i>	<i>Основная группа (n = 50)</i>	<i>Контрольная группа (n = 51)</i>	<i>P</i>
0–5 лет	3 (6%)	2 (4%)	0,68
6–10 лет	26 (52%)	31 (61%)	0,43
11–20 лет	14 (28%)	12 (23%)	0,65
21 год и более	7 (14%)	6 (12%)	0,77

При оценке жалоб больных отмечено, что всех пациентов беспокоило увеличение наружных и выпадение внутренних геморроидальных узлов с отсутствием эффекта от ручного вправления (Таблица 2).

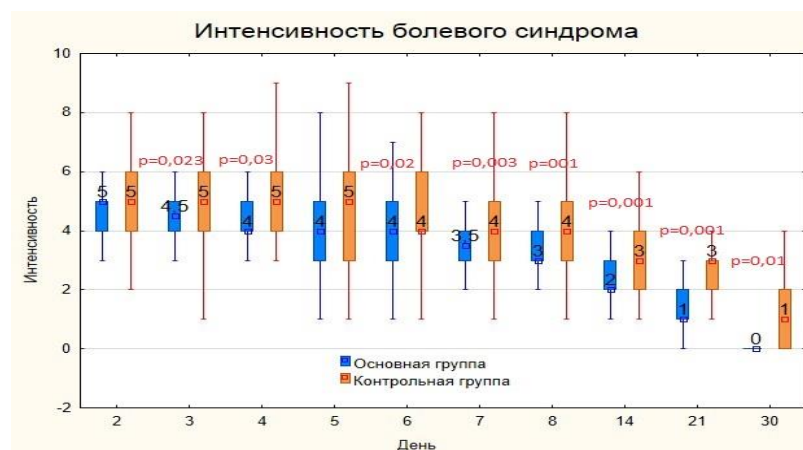
Таблица 2 – Распределение больных в зависимости от клинических проявлений геморроя

Жалобы	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 51)	P
Увеличение наружных геморроидальных узлов	50 (100%)	51 (100%)	1,0
Выпадение внутренних геморроидальных узлов и отсутствие эффекта от ручного вправления	50 (100%)	51 (100%)	1,0
Примесь крови в стуле	46 (92%)	45 (88%)	0,53
Чувство дискомфорта в области заднего прохода	7 (14%)	10 (20%)	0,45
Анальный зуд	2 (4%)	1 (2%)	0,55

Оценка результатов применения низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении ран после открытой геморроидэктомии

Оценка уровня болевого синдрома

Болевой синдром оценивался со 2-го по 8-й день, далее на 14-й, 21-й и 30-й дни после операции с применением визуально-аналоговой шкалы боли (0–10 баллов) (Рисунок 2).

**Рисунок 2** – Интенсивность болевого синдрома

На 2-й день после операции различия между основной и контрольной группами не было, медиана уровня болевого синдрома (Q1–Q3) у пациентов составляла 5 (4; 5) и 5 (4; 6) баллов, соответственно, $p = 0,42$. Однако, к 8-му дню после операции медиана уровня болевого синдрома (Q1–Q3) у пациентов основной и контрольной группы составляла 3 (3; 4) и 4 (3; 5) балла, соответственно, $p < 0,0001$. К 30-му дню после операции у 38 больных (76%) основной группы, соответственно, у них отсутствовал болевой синдром, тогда как у пациентов контрольной группы медиана уровня болевого синдрома составляла 1 (0; 2) балл.

В преобладающем большинстве случаев дефекация наступила на 4-й день после операции. Медиана уровня болевого синдрома (Q1–Q3) на 4-й день после оперативного вмешательства при акте дефекации составляла 6 (5; 7) баллов у больных основной группы и

7 (6; 8) баллов у пациентов контрольной группы, $p = 0,01$ (Таблица 3). Уже при первой дефекации отмечалось достоверное снижение уровня болевого синдрома у пациентов основной группы.

По количеству обезболивающего препарата к 4-му дню после операции разница между группами была статистически значимой, и медиана (Q1–Q3) составляла 200 (200; 300) мг кетопрофена у больных основной группы и 300 (200; 300) мг – у пациентов контрольной группы, $p = 0,04$.

Период временной нетрудоспособности, который был значительно короче у пациентов основной группы, медиана (Q1–Q3) составила 18 (13; 22) дней, тогда как у контрольной группы – 23 (19; 32) дня, $p < 0,001$.

Клиническая оценка заживления ран после операции

На 2-й день после оперативного вмешательства состояние послеоперационных ран у пациентов обеих групп было схожим. При макроскопической оценке у всех пациентов основной и контрольной группы в равной степени присутствовали признаки воспаления (гиперемия краев раны, отек тканей) и наличие некротизированных тканей. **На 8-й день** после операции у пациентов основной группы налет фибрина в области послеоперационных ран отмечен у 16 (32%) пациентов, в то время как в контрольной группе наложения фибрины встречались чаще, у 40 (78%) больных ($p = 0,001$). У 32 (64%) пациентов основной группы наряду с налетом фибрина уже определялись участки грануляционной ткани, что говорит о переходе во вторую фазу заживления раны. В контрольной группе подобные явления отмечены значительно реже, у 10 (20%) больных, $p = 0,001$. **На 14-й день** после операции полное очищение раны от фибрина и преобладание грануляционной ткани отмечалось у 38 (76%) больных основной группы, что свидетельствует о 2-й фазе заживления раны. В это же время только у 18 (35%) пациентов контрольной группы раны были в аналогичном состоянии, $p = 0,001$. У 12 (24%) больных основной группы в ране преобладала грануляционная ткань с по-прежнему сохраняющимся налетом фибрина. В контрольной группе подобное состояние послеоперационных ран выявлено у 25 (49%) пациентов, $p = 0,01$. А у 8 (16%) больных в контрольной группе по-прежнему в ране преобладал налет фибрина, что свидетельствует о замедлении раневого процесса. **К 21-му дню** после хирургического вмешательства у всех 50 больных (100%) основной группы констатировано полное отсутствие фибрина и наличие грануляционной ткани в послеоперационной ране. В контрольной группе подобные проявления раневого процесса отмечены у 45 (88%) пациентов, $p = 0,03$. А у 6 (12%) пациентов контрольной группы по-прежнему отмечалось наличие фибрина наряду с грануляционной тканью в ране.

Данный факт свидетельствует о замедлении очищения раны у этих пациентов. На **30-й день** после геморроидэктомии полная эпителизация раны наступила у 38 (76%) больных основной группы, тогда как у пациентов контрольной группы лишь у 19 (37%), $p < 0,001$ (Рисунок 9). Полное очищение раны от налета фибрина у ранее описанных 6 (12%) пациентов контрольной группы наступило лишь на 30-й день после операции.

Сравнительная оценка динамики заживления послеоперационных ран

На 2-й день после операции общая площадь послеоперационных ран была сопоставима в обеих группах, и медиана (Q1–Q3) составляла 2,2 (1,94; 2,45) см² у больных основной группы и 2,2 (1,90; 2,33) см² у пациентов контрольной группы, ($p = 0,49$). Также и на 8-й день после операции медиана площади послеоперационных ран (Q1–Q3) у больных основной и контрольной групп также существенно не отличалась и составляла 1,81 (1,57; 1,96) см² и 1,78 (1,55; 1,93) см², $p = 0,2$, что вполне объяснимо, так как на этом этапе происходит очищение послеоперационных ран и признаки эпителизации еще не прослеживаются. Но к 14-му дню после операции отмечается тенденция к более значимому уменьшению площади ран у больных основной группы. Медиана площади раны (Q1–Q3) у больных основной группы составляла 1,32 (1,07; 1,5) см², а у пациентов контрольной группы 1,42 (1,16; 1,51) см², $p = 0,92$. К 21-му послеоперационному дню разница между группами становится более заметной. У больных основной группы медиана площади раны (Q1–Q3) была 0,63 (0,36; 0,87) см², тогда как у пациентов контрольной группы – 0,86 (0,71; 1,15) см², $p = 0,2$. Однако эти данные статистически незначимые. На 30-й день у большинства пациентов основной группы произошло полное заживление ран, и медиана их площади (Q1–Q3) составляла 0 (0; 0) см², тогда как у больных контрольной группы – 0,31 (0; 0,55) см², $p = 0,27$.

Скорость заживления раны с 2-го по 8-й дни после операции не отличалась между группами. Медиана скорости заживления раны (Q1–Q3) у пациентов основной и контрольной группы составляла 0,07 (0,04; 0,09) и 0,07 (0,03; 0,09) см²/сутки, соответственно ($p = 0,51$).

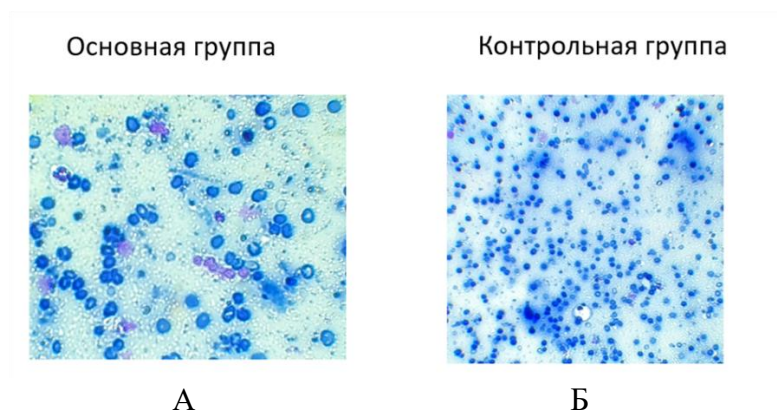
С 8-го по 14-й дни скорость заживления раны была выше, причем разница статистически значимая. Медиана (Q1–Q3) равнялась 0,09 (0,05; 0,11) и 0,07 (0,04; 0,09) см²/сутки у больных основной и контрольной группы, соответственно ($p = 0,02$). Такая же тенденция наблюдалась и с 14-й по 21-й дни после вмешательства. Площадь раны ежедневно уменьшалась на 0,09 (0,06; 0,12) и 0,06 (0,04; 0,09) см²/сутки у больных основной и контрольной группы, соответственно ($p = 0,001$).

С 21-го по 30-й дни после операции различий в скорости заживления раны не было – медиана (Q1–Q3) составляла 0,06 (0,04; 0,08) см²/сутки у пациентов основной группы и 0,06 (0,04; 0,09) см²/сутки – контрольной группы (p = 0,51).

Сравнительная оценка заживления раны на основании цитологических исследований

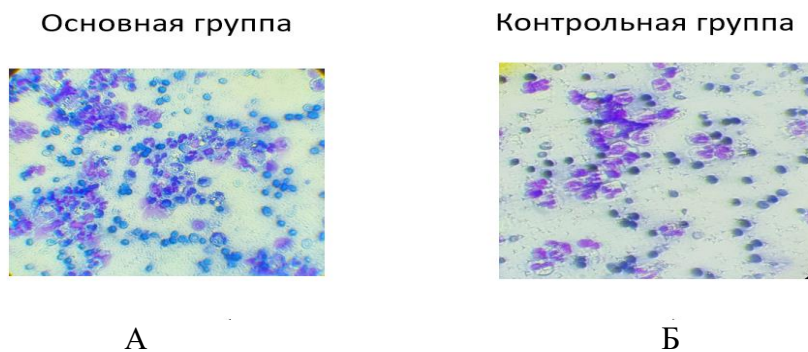
На **2-й день** после операции по результатам цитологического исследования мазков – отпечатков с поверхности раны у всех пациентов основной и контрольной группы были обнаружены элементы крови, единичные лейкоциты, аморфные массы, скудная кокковая флора (Рисунок 3). Данная цитологическая картина характерна для раннего послеоперационного периода.

На **8-й день** после оперативного вмешательства в исследуемых группах по-прежнему отсутствовали различия в цитологической картине. В мазках-отпечатках с поверхности раны у всех пациентов основной и контрольной группы преобладали нити фибрина, элементы крови, умеренное число элементов воспаления нейтрофильного характера (сегментоядерные лейкоциты 90%, лимфоциты 5%, макрофаги 5%) (Рисунок 4). Выявленные цитологические проявления соответствовали 1-й фазе заживления раны.



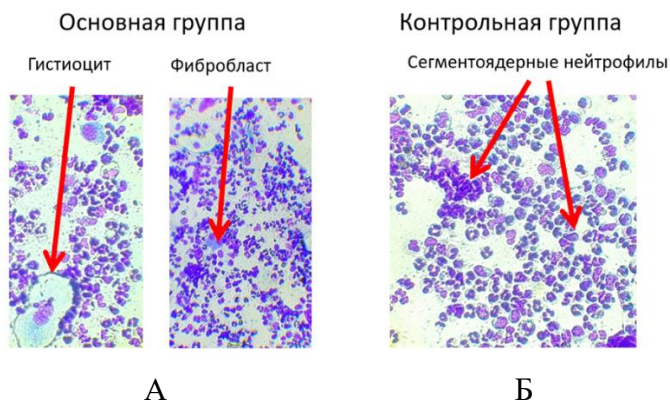
Примечание – А. Пациент А, 45 лет (ИБ 969/19). Соскоб с поверхности раны на 2-й день после операции. Цитограмма представлена клеточными элементами крови, нитями фибрина. Окрашивание по Паппенгейму. × 400. Б. Пациент У, 48 лет (2419/19). Соскоб с поверхности раны на 2-й день после операции. Цитограмма представлена клеточными элементами крови, нитями фибрина. Окрашивание по Паппенгейму. × 200)

Рисунок 3 – Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности послеоперационной раны. 2-й день после операции



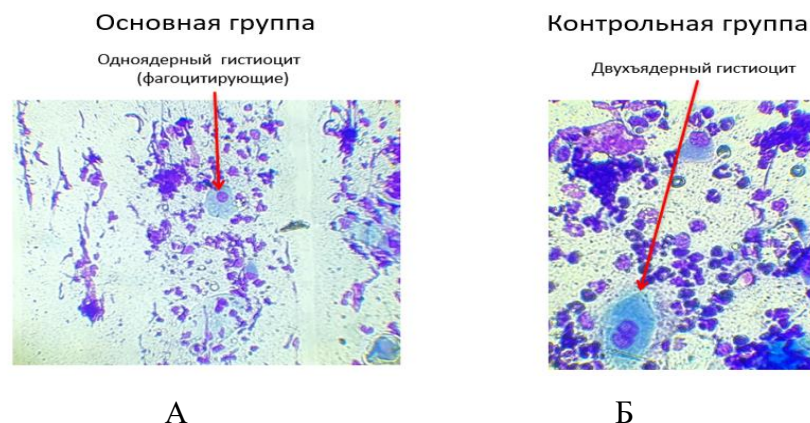
Примечание – А. Пациент А, 45 лет (ИБ 969/19). Соскоб с поверхности раны на 8 день после операции. Цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, единичными макрофаги. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$. Б. Пациент У, 48 лет (2419/19). Соскоб с поверхности раны на 8 день после операции. Цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, элементы крови. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$
Рисунок 4 – Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности послеоперационной раны. 8-й день после операции

На **14-й день** после оперативного вмешательства темпы заживления послеоперационных ран в основной группе начинают существенно опережать подобные процессы в контрольной группе. Так в мазках-отпечатках с раневой поверхности у 47 (94%) пациентов основной группы преобладали клетки гистиоцитов и фибробластов, что говорит о более ускоренном переходе процесса заживления во вторую фазу раневого процесса, в то же время среди больных контрольной группы подобные явления выявлены только у 28 (55%) пациентов, $p = 0,001$ (Рисунок 5).



Примечание – А. Пациент А, 45 лет (ИБ 969/19). Соскоб с поверхности раны на 14-й день после операции. Цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, гистиоцитами и фибробластами. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 200$. Б. Пациент У, 48 лет (2419/19). Соскоб с поверхности раны на 14 день после операции. Цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, детрит. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$
Рисунок 5 – Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности послеоперационной раны. 14-й день после операции

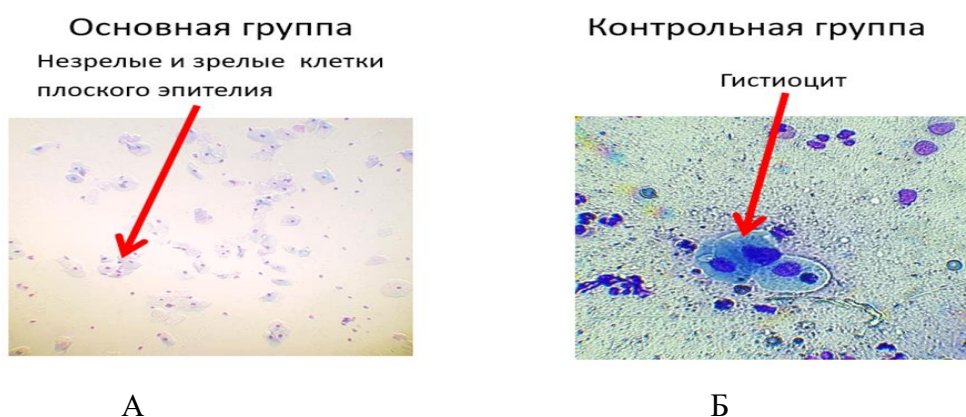
На **21-й день** после операции у подавляющего числа больных, 47 (94%), основной группы процесс заживления перешел в 3-ю фазу раневого процесса, о чем свидетельствует появление в мазках-отпечатках наряду с гистиоцитами и фибробластами также и клеток незрелого плоского эпителия. А среди больных контрольной группы эти явления отмечены значительно реже, только в 28 (55%) случаях, $p = 0,001$ (Рисунок 6).



Примечание – А. Пациент А, 45 лет (ИБ 969/19). Соскоб с поверхности раны на 21-й день после операции. Цитограмма представлена элементами воспаления в небольшом количестве, единичными одноядерными гистиоцитами и фибробластами, единичными незрелыми клетками плоского эпителия. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 200$. Б. Пациент У, 48 лет (2419/19). Соскоб с поверхности раны на 21-й день после операции. Цитограмма представлена элементами воспаления, многоядерными гистиоцитами. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$

Рисунок 6 – Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности послеоперационной раны. 21-й день после операции

На **30-й день** после операции в мазках-отпечатках с раневой поверхности у 38 (76%) пациентов основной группы определялись клетки незрелого и зрелого плоского эпителия, а также полностью отсутствовали признаки воспаления, что указывает на полное заживление раны. Только у 19 (37%) больных контрольной группы согласно цитологическому исследованию также отмечено заживление послеоперационной раны, $p = 0,001$ (Рисунок 7).



Примечание – А. Пациент А, 45 лет (ИБ 969/19). Соскоб с поверхности раны на 30-й день после операции. Цитограмма представлена клетками незрелого и зрелого плоского эпителия. Воспалительный компонент отсутствует. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 200$. Б. Пациент У, 48 лет (2419/19). Соскоб с поверхности раны на 30 день после операции. Цитограмма представлена элементами воспаления нейтрофильного характера, гистиоцитами. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$

Рисунок 7 – Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности послеоперационной раны. 30-й день после операции

Оценка качества жизни как критерий для сравнения эффективности комплексного лечения ран после геморроидэктомии

До выполнения оперативного вмешательства показатели качества жизни пациентов основной и контрольной групп статистически значимо не отличались. Медиана показателя

физического здоровья (Q1–Q3) у пациентов основной и контрольной группах составляла 48,5 (43; 52) и 45 (40; 53) баллов, соответственно, $p = 0,36$ (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели качества жизни пациентов после открытой геморроидэктомии

Сроки анкетирования	Шкала	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 51)	P
До операции	Физический компонент	49 (43; 52)	45 (40; 52)	0,21
	Психический компонент	44 (39; 56)	42 (35; 48)	0,1
30-й день после операции	Физический компонент	48 (44; 53)	42 (38; 47)	0,0007
	Психический компонент	44 (40; 54)	45 (40; 52)	0,5

Медиана (Q1–Q3) показателя психического здоровья соответствовал 43,5 (38; 56) и 42 (35; 48) баллам в основной и контрольной группах, соответственно, $p = 0,14$. К 30-му дню после операции разница между группами по показателю физическое здоровье достигла статистически значимой разницы. Медиана показателя физического здоровья (Q1–Q3) у пациентов основной группы составила 48 (44; 53) баллов, а в контрольной группе – 42 (38; 48) балла ($p = 0,0005$). По уровню психического здоровья даже к 30-му дню статистически значимая разница не была достигнута. Медиана уровня психического здоровья (Q1–Q3) у пациентов основной и контрольной группы составила 44,5 (40; 54) и 45 (40; 52) баллов, соответственно ($p = 0,48$).

Микробиологическое исследование материала из послеоперационных ран

По результатам проведенного микробиологического исследования было доказано, что НАП обладает бактерицидным действием. Больше это действие выражено в отношении грамотригативных бактерий (Рисунки 8 и 9).

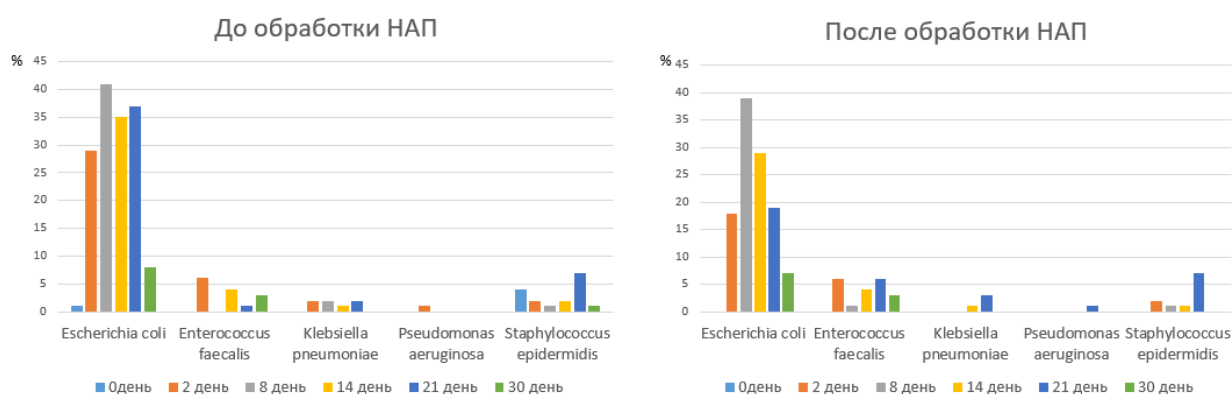


Рисунок 8 – Частота встречаемости микроорганизмов в послеоперационных ранах до и после применения НАП

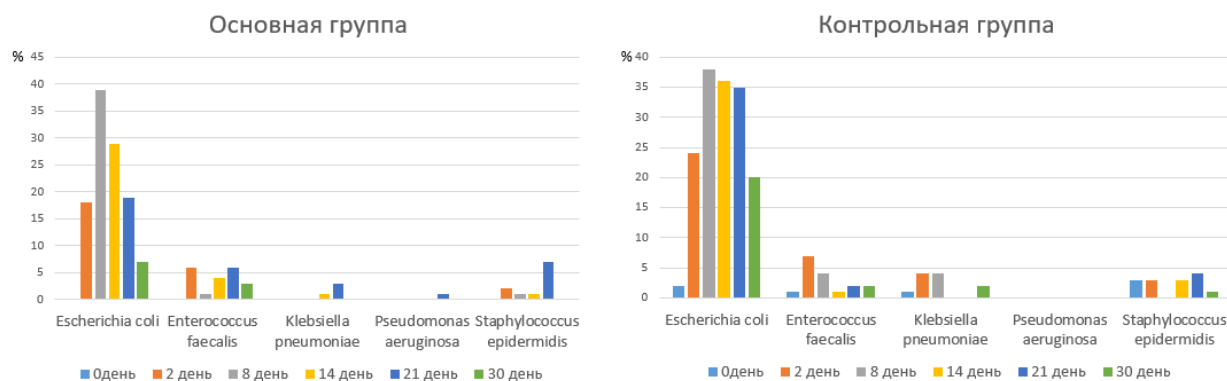


Рисунок 9 – Частота встречаемости микроорганизмов в послеоперационных ранах

В ряде случаев после одного и более проведенного сеанса НАП титр микроорганизма до применения НАП ниже, чем в группе сравнения (Рисунки 10 и 11). Данный факт указывает и на бактериостатическое действие НАП.

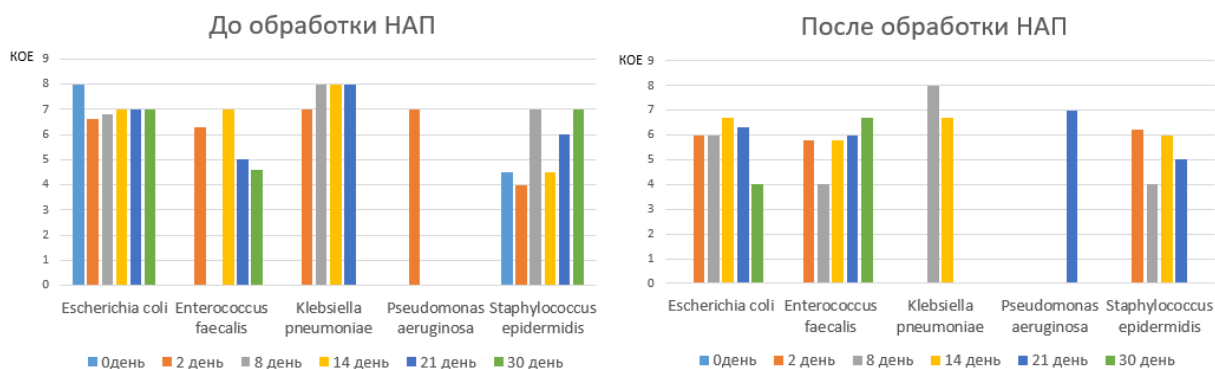


Рисунок 10 – Титр микроорганизмов в послеоперационных ранах до и после применения НАП

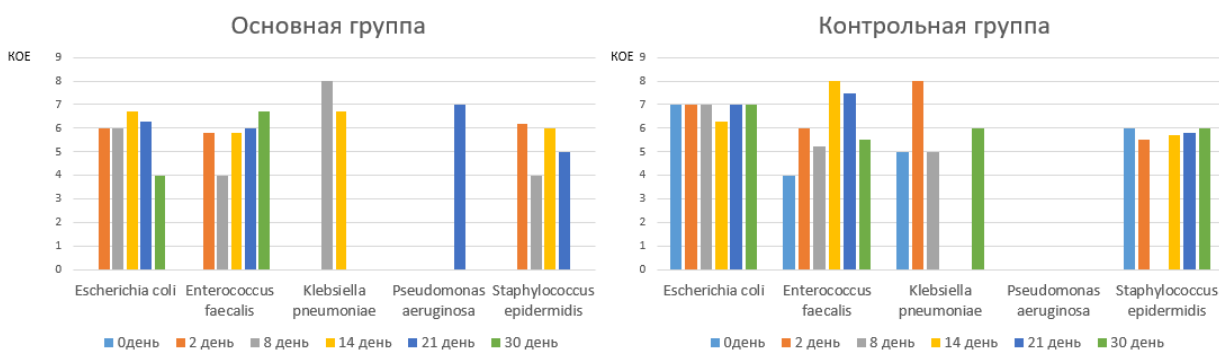


Рисунок 11 – Титр микроорганизмов в послеоперационных ранах

Таким образом, результаты исследования показали, что действие НАП обладает выраженным антибактериальным действием, что подтверждается как снижением частоты встречаемости микроорганизмов, так и снижением их титра.

**Применение низкотемпературной аргоновой плазмы
на биопленки бактерий *in vitro***

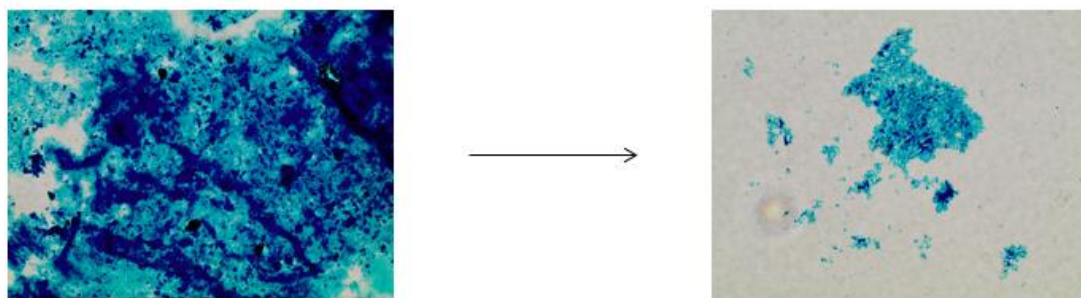
Было проведено изучение действия НАП на формирование и рост биопленок. Исследование проводилось на клинических штаммах микроорганизмов *Escherichia coli* 317, *Klebsiella pneumoniae* 458, *Pseudomonas aeruginosa* 1000, *Enterococcus faecalis* 458, изолированных из биоматериала пациентов после оперативного вмешательства. Данные штаммы характеризовались высоким уровнем резистентности к различным антибактериальным препаратам (более чем к 10). Стоит также обратить внимание, что вышеуказанные штаммы обладали генетической резистентностью к антибактериальным препаратам.

Вышеуказанные микроорганизмы входят в число ведущей кишечной микрофлоры и обладают высоким уровнем биопленкообразования. Мы использовали низкотемпературную аргоновую плазму в качестве ингибирующего фактора формирования биопленок. Методика применялась с расстояния 15 см и в режиме В2. Степень ингибирования формирования биопленок у клинически значимых микроорганизмов имели штаммовые различия (Таблица 4).

Таблица 4 – Степень ингибирования формирования биопленок клинически значимых микроорганизмов

<i>Ингибирующий фактор</i>	<i>Степень формирования биопленки</i>			
Вид микроорганизма	<i>Escherichia coli</i> 317	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 458	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1000	<i>Enterococcus faecalis</i> 458
Контроль	3	3	3	3
НАП	1	1	< 1	2

После применения НАП *Escherichia coli* 317 была способна лишь образовывать отдельно расположенные участки биоплёнок небольших размеров, которые определялись не менее, чем в 3 полях зрения, без формирования сплошного слоя плёнки, что соответствует I степени ингибирования (Рисунок 12).



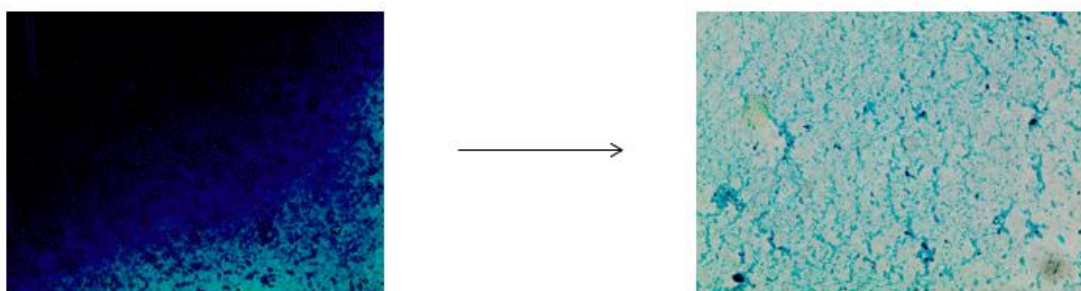
А

Б

Примечание – А. До применения низкотемпературной аргоновой плазмы. Б. После применения низкотемпературной аргоновой плазмы.

Рисунок 12 – Микрофотография биопленки *Escherichia coli hem+ 317* до и после применения НАП ($\times 900$)

Такие же результаты были получены у штаммов *Klebsiella pneumoniae 458* и *Pseudomonas aeruginosa 1000* (Рисунки 13, 14).



А

Б

Примечание – А. До применения низкотемпературной аргоновой плазмы. Б. После применения низкотемпературной аргоновой плазмы.

Рисунок 13 – Микрофотография биопленки *Klebsiella pneumoniae 458* до и после применения НАП ($\times 900$)



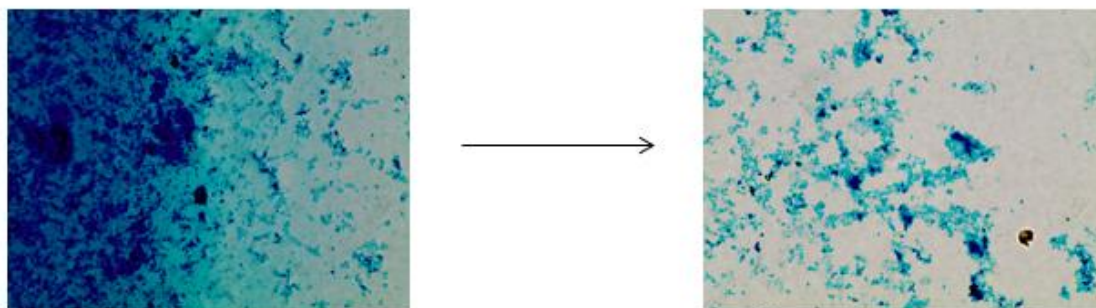
А

Б

Примечание – А. До применения низкотемпературной аргоновой плазмы. Б. После применения низкотемпературной аргоновой плазмы.

Рисунок 14 – Микрофотография биопленки *Pseudomonas aeruginosa 1000* до и после применения НАП ($\times 900$)

Биопленки, образованные *Enterococcus faecalis* 458, были более устойчивы к действию НАП, микроорганизм образовывал отдельные интенсивно окрашенные фрагменты биоплёнки без формирования сплошного слоя, не покрывающие всю площадь стеклянного носителя, что соответствует II степени ингибирования (Рисунок 15).



А

Б

Примечание – А. До применения низкотемпературной аргоновой плазмы. Б. После применения низкотемпературной аргоновой плазмы.

Рисунок 15 – Микрофотография биопленки *Enterococcus faecalis* 458 до и после применения НАП ($\times 900$)

В группе контроля все микроорганизмы образовывали крупные интенсивно окрашенные и связанные между собой фрагменты биоплёнки, размеры которых сопоставимы с размерами дефектов, что соответствует III степени ингибирования.

Помимо предотвращения формирования биопленки важно найти способ разрушить уже сформированные пленки микроорганизмов. Эффект разрушения биопленок уже сформированной клиническими штаммами *Escherichia coli* 317, *Klebsiella pneumoniae* 458, *Pseudomonas aeruginosa* 1000, *Enterococcus faecalis* 458 был оценен при воздействии на них НАП (Таблица 5).

Таблица 5 – Степень разрушения биопленок клинически значимых микроорганизмов

Ингибирующий фактор	Степень формирования биопленки			
	<i>Escherichia coli</i> 317	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 458	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1000	<i>Enterococcus faecalis</i> 458
Контроль	3	3	3	3
НАП	2	2	< 1	1

Биопленка является сложной трехмерной биологической структурой, способствующей успешному противостоянию внешним факторам воздействия. В нашем исследовании *in vitro* применение НАП позволило как разрушить биопленочную культуру, так и предотвратить ее образование.

ВЫВОДЫ

1. На основании макроскопических данных и планиметрических методов исследования показано, что использование низкотемпературной аргоновой плазмы способствует заживлению раны у больных, перенесших открытую геморроидэктомию, к 30-му дню у 38 (76%) пациентов, тогда как у больных контрольной группы лишь у 19 (37%), $p < 0,001$. С 8-го по 21-й дни после операции скорость заживления раны у пациентов основной группы была выше, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

2. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы снижает уровень послеоперационного болевого синдрома у больных после открытой геморроидэктомии. На 8-й день после операции у пациентов основной и контрольной группы медиана (Q1–Q3) уровня болевого синдрома была равна 3 (3; 4) и 4 (3; 5) баллам, соответственно, $p < 0,0001$. К 30-му дню у 38 (76%) больных основной группы болевой синдром полностью отсутствовал, тогда как у пациентов контрольной группы равнялся 1 (0; 2) баллу.

3. Применение НАП ускоряет заживление раны всех 3 фаз раневого процесса, что доказывается цитологическим исследованием. На 14-й день после операции в мазках – отпечатках у 47 (94%) больных основной и у 28 (55%) пациентов контрольной группы преобладали гистиоциты и фибробласты, что свидетельствует о переходе во 2-ю фазу раневого процесса, $p = 0,001$. На 21-й день у 47 (94%) больных основной и у 28 (55%) контрольной группы определялись клетки незрелого плоского эпителия, что говорит о начале 3 фазы раневого процесса, $p = 0,001$.

4. Низкотемпературная аргоновая плазма обладает выраженным антибактериальным действием, что подтверждается результатами микробиологических исследований. У пациентов наблюдается снижение частоты выявления клинически значимых микроорганизмов и уменьшается обсемененность раневой поверхности после применения НАП. Уже после первого сеанса применения НАП частота встречаемости *Escherichia coli* *het+* уменьшилась с 29 (58%) до 18 (36%) случаев, также уменьшился микробный титр с 10^7 КОЕ до 10^6 КОЕ. На 8 день после операции действие НАП на *Staphylococcus epidermidis* *het+* способствовало снижению обсемененность раны с 10^7 КОЕ до 10^4 КОЕ. Низкотемпературная аргоновая плазма способна оказывать бактерицидный и бактериостатический эффект на микроорганизмы, которые образуют биопленки. Наиболее выражено действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa* 1000.

5. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы улучшает качество жизни пациентов после геморроидэктомии. На 30-й день медиана (Q1–Q3) показателя уровня физического здоровья у пациентов основной группы равнялась 48 (44; 53) баллам, тогда как у пациентов контрольной группы – 42 (38; 48), $p < 0,001$, соответственно. Период временной

нетрудоспособности у пациентов с применением низкотемпературной аргоновой плазмы меньше по сравнению с контрольной группой. Медиана (Q1–Q3) составила 18 (13;22) и 23 (19;32) дня, соответственно, $p = 0,001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным, перенесшим открытую геморроидэктомию, в качестве физиотерапевтического лечения рекомендуется использовать низкотемпературную аргоновую плазму для ускорения заживления раны.

2. При наличии длительно незаживающих ран возможно применение низкотемпературной аргоновой плазмы для разрушения биопленочных культур, которые являются одной из основных причин замедления заживления ран.

3. Для улучшения качества жизни после операции, снижения уровня болевого синдрома, уменьшения периода временной нетрудоспособности необходимо применять низкотемпературную аргоновую плазму у больных после открытой геморроидэктомии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ - визуально - аналоговая шкала боли

ИМТ - индекс массы тела

НАП – низкотемпературная аргоновая плазма

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фролов, С. А. Возможности применения низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении послеоперационных и длительно незаживающих ран / С. А. Фролов, А. М. Кузьминов, Д. В. Вышегородцев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 15–21.

2. Кузьминов, А. М. Первый опыт применения низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении ран после открытой геморроидэктомии / А. М. Кузьминов, С. А. Фролов, Д. В. Вышегородцев [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 5. – С. 543–550.

3. Фролов, С. А. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении ран после открытой геморроидэктомии / С. А. Фролов, А. М. Кузьминов, Д. В. Вышегородцев [и др.] // Колопроктология. – 2021. – Т. 20. – № 3(77). – С. 51–61.