

ВОЗМОЖНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СИСТЕМНЫЙ УРОВЕНЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ОСТРУЮ ФАЗУ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ПЛАСТИКИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Лукоянычев Е.Е., Измайллов С.Г., Евсюков Д.А.*, Бодров А.А., Ротков А.И., Панюшкин А.В.

DOI: 10.25881/20728255_2022_17_3_53

ГБУЗ «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова», Нижний Новгород

Резюме. Несмотря на распространение лапароскопического способа лечения грыж, обеспечивающего снижение длительности госпитального этапа, быстрый и комфортный реабилитационный период, встречаемость осложнений оценивается в 7–12%. Одной из основных причин возникновения осложнений является неадекватная местная и общая реакция организма на чужеродный материал. Выраженность воспалительной реакции на имплантат определяется дисбалансом в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который приводит к изменению реактивности в лейкоцитарной клеточной системе. В совокупности данные нарушения приводят к отклонению от нормы цито и иммуноцитохимических показателей. Решение проблемы лечения и предупреждения грыж передней брюшной стенки имеет значительный потенциал для повышения трудоспособности населения и снижения финансовых затрат на здравоохранение, улучшения качества жизни пациента и косметического эффекта.

Цель исследования — оценка системного воздействия препарата пиримидинового ряда гидроксизилдиметилдигидропиримидин после протезирующей герниопластики.

Материал и методы. На базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова» города Нижнего Новгорода проспективно проанализированы результаты лечения 74 пациента в возрасте от 18 до 80 лет, включительно, которым выполнялась протезирующая пластика дефекта апоневроза неущемлённой грыжи передней брюшной стенки стандартным сетчатым полипропиленовым имплантатом. Пациенты I группы (группы научного контроля, $n = 38$) дополнительного лечения не получали. Во II группе ($n = 36$) пациенты с первого дня после операции получали гидроксизилдиметилдигидропиримидин *per os* в дозе 0,5 г 3 раза в сутки перед едой в течение 5–7 суток. Забор крови выполнялся до операции и на 3 и 5 сутки после операции. Исследование цитокинового профиля выполнялось с помощью ИФА-наборов на иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Дупек) лабораторией Гемохелп (Нижний Новгород).

Результаты. Уровень С-реактивного белка характеризуется значительным подъёмом на 3 сутки после операции ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона) в обеих группах. К 5 суткам в контрольной группе продолжился рост С-реактивного белка в 2 раза ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), а в основной группе уровень снизился в 3 раза, со значимой разницей между группами ($p < 0,0014$, U-критерий). ФНО- α в основной группе после операции уменьшился на 100% от исходного уровня ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), в контрольной группе данный показатель стабильно оставался в пределах исходных значений.

Уровень ИЛ-6 после операции увеличился в 3,4 раза ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона) и 3,2 раза раз ($p = 0,022$, критерий Вилкоксона) в I и II группах, соответственно. В контрольной группе на 5 сутки фиксировался его дальнейший рост, а в основной — снижение, со значимой разницей между группами на 63% ($p = 0,005$, U-критерий). Интерлейкин 8 значимо отличался между группами и на 3, и на 5 сутки после операции, значимо превалируя во II группе на 96% ($p = 0,016$, U-критерий) и 94% ($p = 0,048$, U-критерий), по суткам, соответственно. ИЛ-10 на 3 сутки после операции превалировал во II группе на 103% ($p < 0,001$, U-критерий), значимо превышая исходное значение на 56% ($p = 0,030$, критерий Вилкоксона). Однако на 5 сутки его концентрация была ниже, чем в I группе на 20% ($p < 0,049$, U-критерий).

Заключение. Препарат пиримидинового ряда гидроксизилдиметилдигидропиримидин оказывает значимое влияние на концентрацию С-реактивного белка и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α) в острую фазу воспаления в рамках фармакологического сопровождения плановой герниопластики передней брюшной стенки. Такое фармакологическое сопровождение может быть ассоциировано со снижением продукции белков острой фазы, усилением процессов пролиферации клеток, тканей и ангиогенеза.

Ключевые слова: фармакологическая поддержка, герниопластика передней брюшной стенки, регулирование воспаления, лимфоциты, С-реактивный белок, гидроксизилдиметилдигидропиримидин.

POSSIBILITIES OF INFLUENCE ON THE SYSTEMIC LEVEL OF INFLAMMATION IN THE ACUTE PHASE AFTER PROSTHETIC ABDOMINAL WALL PLASTY

Lukoianychev E.E., Izmailov S.G., Evsyukov D.A.*, Bodrov A.A., Rotkov A.I., Panyushkin A.V.

City Clinical Hospital №7 of the Leninsky District of Nizhny Novgorod named after E.L. Berezova, Nizhny Novgorod

Abstract. Objective. Despite the spread of the laparoscopic method of hernia treatment, which provides a reduction in the duration of the hospital stage, a quick and comfortable rehabilitation period, the incidence of complications is estimated at 7–12%. One of the main causes of complications is an inadequate local and general reaction of the body to foreign material. The severity of the inflammatory reaction to the implant is determined by an imbalance in the system of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, which leads to a change in reactivity in the leukocyte cell system. Taken together, these disorders lead to a deviation from the norm of cytochemical and immunocytochemical parameters. Solving the problems of treatment and prevention of hernias of the anterior abdominal wall has a significant potential for increasing the working capacity of the population and reducing the financial costs of healthcare, improving the patient's quality of life and cosmetic effect.

Material and methods. On the basis of SBH NO «City Clinical Hospital №7 named after E.L. Berezov» of the city of Nizhny Novgorod prospectively analyzed the results of treatment of 74 patients aged 18 to 80 years, inclusive, who underwent prosthetic repair of an aponeurosis defect of an unstrapped hernia of the anterior abdominal wall with a standard polypropylene mesh implant. Patients of group I (groups of scientific control, $n = 38$) did not receive additional treatment. In group II ($n = 36$), patients from the first day after surgery received hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine *per os* at a dose of 0.5 g 3 times a day before meals for 5–7 days. Blood sampling was performed before surgery and on days 3 and 5 after surgery. The study of the cytokine profile was performed using ELISA kits on the enzyme immunoassay analyzer "Lazuriti" (Dynex, USA) by the Gemohelp laboratory (Nizhny Novgorod).

Results. The level of C-reactive protein is characterized by a significant rise on the 3rd day after surgery ($p < 0,001$, Wilcoxon's test) in both groups. By day 5, C-reactive protein continued to increase by 2 times in the control group ($p < 0,001$, Wilcoxon test), and in the main group, the level decreased by 3 times, with a significant difference between the groups ($p < 0,0014$, U-test). TNF- α in the main group after surgery decreased by 100% from the initial level ($p < 0,001$, Wilcoxon test), in the control group, this indicator stably remained within the initial values. The level of IL-6 after surgery increased 3.4 times ($p < 0,001$, Wilcoxon test) and 3.2 times ($p = 0,022$, Wilcoxon test) in groups I and II, respectively. In the control group on the 5th day its further growth was recorded, and in the main group it decreased, with a significant difference between the groups by 63% ($p = 0,005$, U-test). Interleukin 8 significantly differed between the groups on the 3rd and 5th day after surgery, significantly prevailing in group II by 96% ($p = 0,016$, U-test) and 94% ($p = 0,048$, U-test), by day, respectively. IL-10 on day 3 after surgery prevailed in group II by 103% ($p < 0,001$, U-test), significantly exceeding the initial value by 56% ($p = 0,030$, Wilcoxon test). However, on day 5, its concentration was lower than in group I by 20% ($p < 0,049$, U-test).

Conclusion. The pyrimidine drug hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine has a significant effect on the concentration of C-reactive protein and cytokines (IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α) in the acute phase of inflammation as part of the pharmacological support of planned hernioplasty of the anterior abdominal wall, which may be associated with a decrease in the production of acute phase proteins, an increase in the processes of cell and tissue proliferation and angiogenesis.

Keywords: pharmacological support, hernioplasty of the anterior abdominal wall, regulation of inflammation, lymphocytes, C-reactive protein, hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine.

* e-mail: d.a.evs@mail.ru

Актуальность

Грыжи передней брюшной стенки занимают более 95% всех грыж живота: передовой вклад в их структуру вносят грыжи паховые — до 40%, и послеоперационные — 20–26% [1–4]. Частота встречаемости местных раневых осложнений после открытых операций при паховой грыже варьирует от 8 до 28% [5]. Несмотря на распространение лапароскопического способа лечения грыж [6], обеспечивающего снижение длительности госпитального этапа, быстрый и комфортный реабилитационный период, встречаемость осложнений оценивается в 7–12% [7]. Снижение репаративных возможностей местных тканей может приводить к инфекции области оперативного вмешательства, повышая финансовые затраты, сроки стационарного и амбулаторного лечения [8–10].

Одной из основных причин осложнений стоит отметить неадекватную местную и общую реакцию организма на чужеродный материал [11]. При имплантации протезов в ткани брюшной стенки экссудативная реакция неминуема, поэтому некоторые авторы рассматривают развитие сером не как осложнение, а как неизбежный момент аллогенной пластики передней брюшной стенки [12]. Выраженность воспалительной реакции на имплантат определяется локальной защитной ролью провоспалительных цитокинов, обеспечивающих рекрутирование в очаг воспаления дополнительного количества нейтрофилов и макрофагов, а также стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Дальнейшая миграция лейкоцитов в очаг воспаления контролируется специальными цитокинами, которые продуцируются и секретируются активированными макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами [7; 13–16].

Особенностью лечения больших послеоперационных вентральных грыж, на фоне уже имеющегося угнетения иммунной системы организма, вследствие хронического воспалительного процесса как местного, так и системного характера, является тот факт, что имплантация сетки приводит к дальнейшему угнетению иммунитета и проявляется развитием гнойно-воспалительных осложнений в ране [17]. В связи с этим, профилактика раневых осложнений аллогенной пластики брюшной стенки, в особенности у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами, с сопутствующей патологией и ожирением — стратегический вопрос их комплексного хирургического лечения [18].

Исход хирургического лечения грыж передней брюшной стенки зависит не только от местных факторов в очаге поражения, но и общего состояния макроорганизма, его способности преодолеть те нарушения, которые были вызваны оперативным вмешательством. Снижение репаративных возможностей организма ведет к различным осложнениям, отягощающим течение послеоперационного периода и ухудшающим заживления ран [19]. Установлено, что операционная травма вызывает

выраженные изменения реактивности лейкоцитарной системы, которые проявляются отклонениями от нормы изученных цито и иммуноцитохимических показателей и зависят от исходной реактивности конкретного пациента, а также тяжести и травматичности самой операции. Нормализация параметров лейкоцитарной системы наблюдается к концу 4–5-х суток [20]. Закономерной реакцией на операцию является развитие иммунной недостаточности, которая формируется вследствие ряда факторов: уменьшения количества иммунокомпетентных клеток, функциональной несостоятельности различных систем иммунитета, дисбаланса механизмов иммунорегуляции. Исследования состояния лимфоцитов показывают резкое снижение содержания этих клеток уже в течение первых 24 часов, аналогичная ситуация наблюдается и в раннем послеоперационном периоде [21].

Особую актуальность придаёт тот факт, что 47–80% пациентов с послеоперационными и паховыми грыжами находятся в трудоспособном возрасте 21–60 лет [3; 22]. Решение проблем лечения и предупреждения грыж передней брюшной стенки имеет значительный потенциал повышения трудоспособности населения и снижения финансовых затрат на здравоохранение, улучшения качества жизни пациента и косметического эффекта [4; 23; 24].

Кроме того, наблюдается отчётливая тенденция к росту встречаемости грыж передней брюшной стенки, что заставляет разрабатывать новые меры по предупреждению и лечению общих и местных осложнений после хирургических вмешательств.

Цель исследования — оценка системного воздействия препарата пиримидинового ряда гидроксипиримидиметилдигидропиримидин после протезирующей герниопластики.

Материал и методы

На базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова» города Нижнего Новгорода проспективно проанализированы результаты лечения 74 пациента в возрасте от 18 до 80 лет, включительно, которым выполнялась протезирующая пластика дефекта апоневроза неущемлённой грыжи передней брюшной стенки стандартным сетчатым полипропиленовым имплантатом.

Критерии исключения пациентов: злокачественное новообразование, ВИЧ-инфекция, гиперчувствительность к препарату гидроксипиримидиметилдигидропиримидин, лейкоз острый или хронический, эритремия, период беременности или лактации, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента. Все исследуемые пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на предложенный вариант лечения.

Пластика грыжевого дефекта передней брюшной стенки сетчатым полипропиленовым имплантатом выполнялась любым стандартным допустимым способом в зависимости от локализации грыжи, из которых: паховых — 30 (из них 3 двусторонние), бедренная — 1;

пупочных — 15; пупочных и паховых — 2; белой линии живота — 4; послеоперационных — 20; спигелевой линии — 2.

В качестве сетчатого имплантата использовался полипропилен эсфил стандартный, полностью подходящий под рекомендации International Endohernia Society (синтетическая нерассасывающаяся сетка с монофиламентной структурой, величиной пор 1–1,5 мм и прочностью более 16N/см) с уровнем доказательности 1B и степенью рекомендаций А. Перевязки выполняли стандартным способом по требованию, но не реже 1 раза в 3 суток.

Обследуемые группы больных отличались применением фармакологического сопровождения послеоперационного периода. Пациенты I группы (группы научного контроля, $n = 38$) дополнительного лечения не получали. Во II группе ($n = 36$), пациенты с первого дня после операции получали ксимедон *per os* в дозе 0,5 г 3 раза в день перед едой в течение 5–7 суток. Приём препарата начинался сразу после первого приёма пищи после операции и длился в течение 5–7 суток, в зависимости от срока выписки из стационара.

Теоретическим обоснованием предложенной схемы применения ксимедона у больных после протезирующей герниопластики являются следующие данные. Именно 3–5 сутки послеоперационного периода характеризуются наиболее интенсивным воспалением [25]. Длительность фазы воспаления, как фазы раневого процесса в послеоперационной ране, составляет в среднем 5–7 суток. Эта фаза высокой активности характеризуется выбросом медиаторов, нарушением проницаемости сосудистой стенки и экссудацией, миграцией воспалительных элементов. Кроме этого, наибольший подъём уровней цитокинов, избыточная продукция которых и дисбаланс приводит к местным раневым послеоперационным осложнениям, отмечается именно на 3–5 сутки послеоперационного периода [26]. В самом крупном клиническом тематическом исследовании ($n = 1326$), установлено, что воспалительный ответ в виде повышения ряда интерлейкинов (ИЛ-6, ЦРБ, ИЛ-1, фибриногена и А-антитрипсина) наиболее выражен в первые 24 часа после операции и нормализуется только на 7 сутки; причём особо высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке отмечается при использовании протезирующей пластики на 5 сутки [27].

А так как известно, что наибольшее стимулирующее действие гидроксипропилдиметилдигидропиримидина на заживление ран проявляется в первые 5–7 суток после повреждения тканей области оперативного вмешательства [28], предложена гипотеза, что применение гидроксипропилдиметилдигидропиримидина может улучшить результаты приживления сетчатого протеза посредством регулирования воспаления в ближайшем послеоперационном периоде (патент РФ на изобретение №2712210 «Лекарственное средство для стимуляции приживления сетчатого имплантата после пластики вентральных грыж», дата начала отсчета срока действия патента 10.07.2019).

Средний возраст в исследовании составил $60,0 \pm 11,2$ лет. Средний срок грыженосительства, с учётом рецидивов при наличии, был очень вариативен и составил в среднем $6,1 \pm 5,9$ лет. Пациенты между группами были сопоставимы по возрасту ($p = 0,82$, U-критерий), полу ($p = 0,83$, χ^2), сопутствующей патологии (по 3 балльной оценке по 7 системам, $p = 0,38$, χ^2), вариантам оперативных вмешательств ($p = 0,81$, χ^2), исследуемым показателям крови до операции (уровням лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов ($p = 0,28$, критерий Краскала-Уоллиса)), обобщённо по цитокинам крови до операции ($p = 0,117$, критерий Краскала-Уоллиса), однако конкретно исходным данным ИЛ-8 отмечены различия ($p = 0,024$, U-критерий).

Забор крови выполнялся до операции и на 3 и 5 сутки послеоперационного периода в специализированную транспортную вакуумную пробирку Vacuette «Premium» (Greiner Bio-One) с гелем. Пробирки маркировали штрих-кодами: одну на пробирку, вторую — на контрольный лист, третью — на направление в лабораторию. После 15 минут остывания крови в пробирке выполняли её центрифугирование при 3000 об/мин. в течение 10 мин. Накопление проб проводили в специальном холодильнике при температуре — 32 °С. Транспортировка в лабораторию осуществляли в термоконтейнере с контролем температуры после чего в условиях лаборатории глубокой заморозке (срок хранения до 2 лет). Постановку накопленных проб проводили одномоментно для однократного применения ИФА-наборов на иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Дупех) лабораторией Гемохелп (Нижний Новгород). Минимальное значение тест-системы по интерлейкинам составило 0,01 пкг/мл.

Для статистической обработки полученных данных применяли компьютерную программу StatSoft STATISTICA 12 согласно рекомендациям О.Ю. Ребровой (2002). В исследовании применялся 5% доверительный интервал. Проверку нормальности распределения количественных признаков не проводили, так как полученные данные рассматривали как непараметрические. С целью оценки распределения непрерывных величин в несвязанных группах использовали U-критерий Манна-Уитни, в связанных — Вилкоксона. Качественные признаки оценивали по χ^2 . Группы исследования формировались простым поочерёдным способом рандомизации.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования плазмы крови пациентов представлены в таблицах 1–4.

С-реактивный белок характеризовался значительным подъёмом на 3 сутки после операции по сравнению с исходными показателями в 15 ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона) и 30 раз ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона) в контрольной и основной группах, соответственно. К 5 суткам в контрольной группе продолжился рост концентрации С-реактивного белка ещё почти в 2 раза до кратности в 28 раз ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), а в основной груп-

Табл. 1. Ме [Q₁; Q₃] цитокинов плазмы крови до операции

	С-РБ, мг/л	ФНО-а, пкг/мл	ИЛ-4, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл	ИЛ-8, пкг/мл	ИЛ-10, пкг/мл
I группа	1,27 [0,89; 2,15]	3,68 [0,01; 4,00]	0,97 [0,12; 1,80]	2,18 [1,47; 2,97]	0,91 [0,32; 1,42]	2,00 [1,78; 2,42]
II группа	1,36 [0,81; 4,04]	3,70 [0,01; 4,72]	1,44 [0,17; 2,40]	2,16 [1,10; 2,77]	1,33 [0,77; 2,92]	2,42 [1,95; 4,48]
Δ, %	7,51	0,54	49,22	-0,69	46,15	21,00
p, U	0,374	0,469	0,461	0,316	0,024	0,310

Табл. 2. Ме [Q₁; Q₃] цитокинов плазмы крови на 3 сутки после операции

	С-РБ, мг/л	ФНО-а, пкг/мл	ИЛ-4, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл	ИЛ-8, пкг/мл	ИЛ-10, пкг/мл
I группа	19,49 [13,55; 38,02]	3,52 [0,80; 4,23]	2,14 [0,30; 3,12]	7,32 [6,50; 10,32]	1,05 [0,634; 1,33]	1,87 [1,73; 2,35]
II группа	40,71 [14,41; 116,42]	0,01 [0,01; 4,59]	1,20 [0,04; 2,82]	6,92 [4,70; 12,71]	2,06 [0,77; 5,59]	3,78 [2,47; 5,48]
Δ, %	108,88	-99,72	-44,03	-5,46	96,19	102,68
p, U	0,021	0,061	0,421	0,754	0,016	<0,001

Табл. 3. Ме [Q₁; Q₃] цитокинов плазмы крови на 5 сутки после операции

	С-РБ, мг/л	ФНО-а, пкг/мл	ИЛ-4, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл	ИЛ-8, пкг/мл	ИЛ-10, пкг/мл
I группа	36,47 [4,46; 55,87]	3,87 [2,88; 4,00]	0,58 [0,27; 1,22]	11,49 [7,93; 13,76]	0,80 [0,73; 1,28]	2,29 [2,00; 2,56]
II группа	16,20 [8,39; 20,88]	0,01 [0,01; 0,01]	0,44 [0,01; 3,95]	4,26 [2,80; 5,47]	1,55 [0,91; 1,86]	1,84 [1,50; 2,55]
Δ, %	-55,59	-99,74	-23,48	-62,91	93,75	-19,47
p, U	0,014	0,001	0,094	0,005	0,048	0,049

Табл. 4. Отношение Ме С-РБ и цитокинов плазмы крови на конкретном сроке после операции к исходным показателям, выраженная в %

Группа / Срок	С-РБ	ФНО-а	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	
I группа	до опер.	—	—	—	—	—	
	3 сутки	1440,71	-4,35	121,24	236,55	15,38	-6,75
	5 сутки	2782,61	5,03	-40,41	428,05	-12,09	14,25
II группа	до опер.	—	—	—	—	—	
	3 сутки	2893,38	-99,73	-17,01	220,37	54,89	56,20
	5 сутки	1090,81	-99,73	-69,44	97,22	16,54	-23,97

пе уровень снизился почти в 3 раза, составив кратность в 11 раз от исходного показателя. Таким образом, на 3 сутки концентрации С-реактивного белка была значимо выше в основной группе на 109% ($p < 0,021$, U-критерий), а на 5 сутки, наоборот, выше в контрольной, чем в основной на 56% ($p < 0,0014$, U-критерий).

ФНО-а оказался самым стабильным из всех исследуемых цитокинов в контрольной (I) группе — как на 3, так и на 5 сутки, разница показателей была не значима. Однако в основной (II) после операции показатель опустился ниже порога чувствительности тест системы, таким образом разница на обоих сроках составила почти 100% от исходного ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона). При сравнении групп между собой на 3 и 5 сутки разница также составила почти 100% ($p < 0,001$, U-критерий).

Несмотря на значимые колебания в концентрации интерлейкина 4 в плазме крови по сравнению с исходными показателями, значимой разницы между группами ни на 3, ни на 5 сутки не выявлено.

«Основной» провоспалительный интерлейкин — ИЛ-6 на 3 сутки после операции практически

равномерно возрос в 3,4 раз ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона) и 3,2 раза раз ($p = 0,022$, критерий Вилкоксона) в I и II группах, соответственно. На 5 сутки фиксировалось продолжение его роста в 5,3 раза ($p = 0,019$, критерий Вилкоксона) по сравнению с исходным значением в контрольной группе. Таким образом разница в группах стала значима — ИЛ-6 в основной (II) группе был ниже, чем в контрольной на 63% ($p = 0,005$, U-критерий).

Интерлейкин 8 значимо отличался между группами и на 3, и на 5 сутки после операции, значимо превалируя во II группе на 96% ($p = 0,016$, U-критерий) и 94% ($p = 0,048$, U-критерий), по суткам, соответственно. Однако мы уже ранее отмечали значимые изменения в исходных показателях по ИЛ-8. По этой причине трактовать статистически значимые изменения после операции считаем не корректным.

Один из важнейших противовоспалительных интерлейкинов — ИЛ-10 на 3 сутки после операции превалировал во II группе на 103% ($p < 0,001$, U-критерий), значимо превышая исходное значение на 56% ($p = 0,030$, критерий Вилкоксона). Однако на 5 сутки его концентрация была ниже чем в I группе на 20% ($p < 0,049$, U-критерий).

Обобщая полученные результаты, не смотря на сложную структуру взаимодействия цитокинов, стоит отметить более низкую концентрацию исследуемых провоспалительных цитокинов, а также маркера воспаления острой фазы — С-реактивного белка на 5 сутки после операции в основной группе. Особенно выделяется из прочих цитокинов ФНО-а, который падает ниже чувствительности лабораторного оборудования в основной группе при высочайшей стабильности показателя в контрольной группе, а при этом он является одним из

ведущих запускающих факторов синтеза белков острой фазы. Высокий уровень интерлейкина 8 в основной группе можно интерпретировать не только как фактор поддержания воспаления, но и как мощный пусковой механизм неангиогенеза и пролиферативной регенерации в зоне повреждения.

Вывод

Препарат пиримидинового ряда гидроксидиметилдигидропиримидин оказывает значимое влияние на концентрацию С-реактивного белка и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-а) в острую фазу воспаления и в рамках фармакологического сопровождения плановой герниопластики передней брюшной стенки и может быть ассоциировано со снижением продукции белков острой фазы, усилением процессов пролиферации клеток, тканей и ангиогенеза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тимербулатов М.В., Тимербулатов Ш.В., Гатауллина Ш.В., Валитова Э.Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы // Медицинский вестник Башкортостана. — 2013. — №8(5). — С.101-107. [Timerbulatov MV, Timerbulatov SV, Gataullina SV, Valitova ER. Postoperative ventral hernias: current state of the problem. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2013; 8(5): 101-107. (In Russ.)]
2. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н., Инютин А.С., Зацаринный В.В. Некоторые особенности белой линии живота, как предвестники послеоперационной грыжи // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2016. — №1. — С.109-115. [Fedoseev AV, Muravyov SY, Budarev VN, Inyutin AS, Zatsarinny VV. Some features of the white line of the abdomen, as harbingers of postoperative hernia. Academician I.P. Russian Medical and Biological Bulletin Pavlova. 2016; 1: 109-115. (In Russ.)]
3. Itani KM, Hur K, Kim LT, Anthony T, Berger DH, Reda D, et al. Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia: a randomized trial. Arch. Surg. 2010; 145(4): 322-328.
4. Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K., Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, et al. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. Hernia. 2015; 19(1): 1-24.
5. Паршиков В.В., Петров В.В., Ходак В.А., Самсонов А.А., Романов Р.В., Градусов В.П. и др. Современные технологии в хирургии грыж передней брюшной стенки // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — №1. — С.32-38. [Parshikov VV, Petrov VV, Khodak VA, Samsonov AA, Romanov RV, Gradusov VP, et al. Modern technologies in the surgery of hernias of the anterior abdominal wall. Bulletin of new medical technologies. 2009; 1: 32-38. (In Russ.)]
6. Юрасов А.В., Эттингер А.П., Шестаков А.Л. Основные тенденции хирургического лечения грыж // Резолюция XII научной конференции «Актуальные вопросы герниологии». — М., 2015. [Yurasov AV, Ettinger AP, Shestakov AL. The main trends in the surgical treatment of hernias. Resolution of the XII Scientific Conference «Actual Issues of Herniology». М., 2015. (In Russ.)] Доступно по: <https://docplayer.ru/109618213-Rezolyuciya-hii-nauchnoy-konferenciya-aktualnye-voprosy-gerniologii-a-v-yurasov-a-p-ettinger-a-l-shestakov.html>. Ссылка активна на 03.02.2022.
7. Белоконов В.И., Пономарева Ю.В., Пушкин С.Ю., Мелентьева О.Н., Гуляев М.Г. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки // Новости хирургии. — 2014. — №22(6). — С.665-670. [Belokonev VI, Ponomareva YV, Pushkin SY, Melentyeva ON, Gulyaev MG. Possible predictors and morphological aspects of the development of seroma after plastic surgery of a hernia of the anterior abdominal wall. Surgery News. 2014; 22(6): 665-670. (In Russ.)]
8. Иванов Ю.В., Панченков Д.Н., Чайкин Р.С., Зиновский М.В., Авдеев А.С. Способ профилактики послеоперационных сером при лапароскопической аллогениопластике вентральных грыж // Клиническая практика. — 2018. — №1. — С.3-9. [Ivanov YV, Panchenkov DN, Chaykin RS, Zinovskiy MV, Avdeev AS. A method for the prevention of postoperative seromas with laparoscopic allogeneioplasty of ventral hernias. Clinical practice. 2018; 1: 3-9. (In Russ.)]
9. Деговцов Е.Н., Колядко П.В. Серомы как осложнение хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки с использованием сетчатых имплантов: современное состояние проблемы // Новости хирургии. — 2018. — №26(1). — С.96-102. [Degovtsov EN, Kolyadko PV. Seromas as a complication of surgical treatment of postoperative hernias of the anterior abdominal wall using mesh implants: current status of the problem. Surgery News. 2018; 26(1): 96-102. (In Russ.)]
10. Деговцов Е.Н., Колядко П.В. Диагностика и лечение серомы после герниопластики передней брюшной стенки с использованием сетчатого импланта // Хирургия. — 2018. — №1. — С.99-102. [Degovtsov EN, Kolyadko PV. Diagnosis and treatment of seroma after hernioplasty of the anterior abdominal wall using a mesh implant. Surgery. 2018; 1: 99-102. (In Russ.)]
11. Михин И.В., Кухтенко Ю.В., Панчишкин А.С. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения // Волгогр. Гос. Мед. Ун-та. — 2014. — №2. — С.8-16. [Mikhin IV, Kukhtenko YV, Panchishkin AS. Large and giant postoperative ventral hernias: surgical options. Volgogr. Gos. Med. University. 2014; 2: 8-16. (In Russ.)]
12. Нелюбин П.С., Галота Е.А., Тимошин А.Д. Хирургическое лечение больных с послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами // Хирургия. — 2007. — №4. — С.69-74. [Nelyubin PS, Galota EA, Timoshin AD. Surgical treatment of patients with postoperative and recurrent ventral hernias. Surgery. 2007; 4: 69-74. (In Russ.)]
13. Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Багрянцев М.В., Спиридонов А.А., Тихонова О.А., Дезорцев И.Л. и др. Особенности кислородного гомеостаза в процессе репаративной регенерации у больных сахарным диабетом (обзор литературы) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. — 2017. — №3(62). — С.59-66. [Beschastnov VV, Ryabkov MG, Bagryantsev MV, Spiridonov AA, Tikhonova OA, Dezortsev IL, et al. Features of oxygen homeostasis in the process of reparative regeneration in patients with diabetes mellitus (literature review). Reconstructive and plastic surgery issues. 2017; 3(62): 59-66. (In Russ.)]
14. Горбунова Е.А. Гнойно-воспалительные осложнения после вентропластики. Вопросы профилактики и лечения // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2011. — №1(17). — С.73-79. [Gorbunova EA. Purulent-inflammatory complications after ventroplasty. Issues of prevention and treatment. News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. 2011; 1(17): 73-79. (In Russ.)]
15. Бесчастнов В.В., Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Багрянцев М.В., Орлинская Н.Ю., Миронов А.А. Активность процессов репаративной регенерации в условиях локальной циркуляторной гипоксии окологораневой области // Новости хирургии. — 2015. — №23(6). — С.612-618. [Beschastnov VV, Izmailov SG, Lukoyanychev EE, Bagryantsev MV, Orlinskaya NY, Mironov AA. The activity of the processes of reparative regeneration in the conditions of local circulatory hypoxia of the near-cranium region. Surgery News. 2015; 23(6): 612-618. (In Russ.)]
16. Mathes SJ, Steinwald PM, Foster RD. Complex abdominal wall reconstruction: A comparison of flap and mesh closure. Ann. Surg. 2000; 232(4): 586-682.
17. Жебровский В.В., Пузако В.В. Микрофлора брюшной полости у больных с обширными и гигантскими послеоперационными грыжами на фоне спаечной болезни. Современные методы лечения послеоперационных грыж и эвентраций: материалы научно-практической конференции с международным участием. Алушта, 2006. — С.91-94. [Zhebrovskiy VV, Puzako VV. Microflora of the abdominal cavity in patients with extensive and giant postoperative hernias on the background of adhesive disease. Modern methods of treatment of postoperative hernias and events: materials of a scientific-practical conference with international participation. Alushta. 2006: 91-94. (In Russ.)]
18. Каракозов М.П. Синдром брюшной полости. Результаты обсуждения проблемы «Синдром брюшной полости» в клубе Russian Surginet. Май

2003. [Karakozov MR. Abdominal Syndrome The results of the discussion of the problem «Abdominal Syndrome» in the club Russian Surginet. May 2003. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.msmi.minsk.by>. Ссылка активна на 27.01.2022.
19. Алишев О.Т., Шаймарданов Р.Ш. Современное состояние и проблемы лечения больших послеоперационных вентральных грыж // Практическая медицина. 2013; 2: 16-21. [Alishev O.T., Shaimardanov R.S. Current state and problems of treatment of large postoperative ventral hernias // Practical medicine. 2013; 2: 16-21. (in Russ.)]
 20. Парахонский А.П., Цыганок С.С. Иммуноцитохимия лейкоцитов при воспалении // Фундаментальные исследования. —2004. — №1. — С.74-75. [Parakhonsky AP, Tsyganok SS. Leukocyte immunocytochemistry with inflammation. Basic research. 2004; 1: 74-75. (In Russ.)]
 21. Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А., Кузин А.А., Князев П.С. Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление. — 2005. — №4(1). — С.28-35. [Kalinina NM, Sosyukin AE, Vologzhanin DA, Kuzin AA, Knyazev PS. Trauma: inflammation and immunity. Cytokines and inflammation. 2005; 4(1): 28-35. (In Russ.)]
 22. Федоров В.Д., Адамян А.А., Гогия Б.Ш. Лечение больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж // Хирургия. — 2000. — №1. — С.11-14. [Fedorov VD, Adamyan AA, Gogia BS. Treatment of large and giant postoperative ventral hernias. Surgery. 2000; 1: 11-14. (In Russ.)]
 23. Винник Ю.С., Чайкин А.А., Назарьянц Ю.А., Петрушко С.И. Современный взгляд на проблему лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — №6. — С.5-13. [Vinnik YS, Chaykin AA, Nazaryants YA, Petrushko SI. A modern view of the problem of treating patients with postoperative ventral hernias. Siberian Medical Review. 2014; 6: 5-13. (In Russ.)]
 24. Hartog D, Dur AH, Tuinebreijer WE, Kreis RW. Open surgical procedures for incisional hernias. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; 16(3).
 25. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., Заславская М.И., Алёхин А.И., Казанцев А.А. Протезирующая пластика ультралегкими сетками в условиях бактериальной контаминации // Современные технологии в медицине. — 2015. — №7(4). — С.64-71. [Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, Zaslavskaya MI, Alekhin AI, Kazantsev AA. Prosthetics with ultra-lightweight nets under conditions of bacterial contamination. Modern technologies in medicine. 2015; 7(4): 64-71. (In Russ.)]
 26. Иванов С.В., Иванов И.С., Мамедов Р.А., Катунина Т.П., Цуканов А.В. Динамика профиля цитокинов у больных с послеоперационными грыжами брюшной стенки при протезировании с использованием политетрафторэтилена и поливинилиденфторида // Клиническая хирургия. — 2012. — №7. — С.37-41. [Ivanov SV, Ivanov IS, Mamedov RA, Katunina TP, Tsukanov AV. The dynamics of the cytokine profile in patients with postoperative hernias of the abdominal wall during prosthetics using polytetrafluoroethylene and polyvinylidene fluoride. Clinical Surgery. 2012; 7: 37-41. (In Russ.)]
 27. Kokotovic D, Burcharth J, Helgstrand F, Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. Langenbecks Arch. Surg. 2017; 402(7): 1023-1037.
 28. Доброквашин С.В., Измайлов А.Г., Шакирова Д.Х., Василькин Д.А. Применение препарата Ксимедон в хирургической практике (практические рекомендации). Казань, 2017. — С.47. [Dobrovkashin SV, Izmailov AG, Shakirova DKh, Vasilkin DA. The use of the drug Xymedon in surgical practice (practical recommendations). Kazan. 2017: 47. (In Russ.)]
 29. Pochhammer J, Scholtes B, Keuler J, Müsle B, Welsch T, Schäffer M. Serum C-reactive Protein Level After Ventral Hernia Repair With Mesh Reinforcement Can Predict Infectious Complications: A Retrospective Cohort Study. Hernia. 2020; 24(1): 41-48.