

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

На правах рукописи

Шалмагамбетов Марат Салимжанович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО  
АДГЕЗИОГЕНЕЗА БРЮШИНЫ**

*(экспериментально-клиническое исследование)*

14.01.17 - хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Бондаревский Илья Яковлевич,  
доктор медицинских наук, доцент

**Уфа - 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ.....	10
1.1 Эпидемиология спаечной болезни .....	10
1.2 Расходы здравоохранения на лечение.....	12
1.3 Эволюция учения о спаечной болезни.....	14
1.4 Особенности патогенеза послеоперационного спаечного процесса .....	17
1.5 Современные взгляды ведущих научных школ.....	23
1.6 Возможности и перспективы профилактики адгезиогенеза брюшины.....	24
1.6.1 Первичная профилактика.....	27
1.6.2 Вторичная профилактика.....	28
1.7 Резюме .....	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	37
2.1 Организация экспериментов с лабораторными животными и описание экспериментальных моделей .....	37
2.2 Методика моделирования спаечного процесса.....	38
2.3 Сравнение способов моделирования спаечного процесса.....	39
2.4 Биохимический метод исследования гемостаза крови.....	41
2.4.1 Забор образцов крови у лабораторных животных.....	41
2.4.2 Приготовление анализируемых образцов крови .....	42
2.4.3 Методы исследования состояния коагуляционного звена гемостаза и фибринолитической системы крови животных .....	43
2.4.3.1 <i>Определение активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ).....</i>	43
2.4.3.2 <i>Определение протромбинового времени (ПВ) .....</i>	44
2.4.3.3 <i>Определение тромбинового времени (ТВ) .....</i>	44
2.4.3.4 <i>Определение содержания фибриногена.....</i>	45
2.4.3.5 <i>Определение растворимых фибрин мономерных комплексов (РФМК-тест) .....</i>	45
2.4.3.6 <i>Определение фибринолитической активности плазмы крови</i>	

(XIIa – зависимый фибринолиз).....	46
2.4.3.7 Определение активности антитромбина III .....	46
2.4.3.8 Определение активности плазминогена оптическим методом.....	47
2.5 Оценка морфологических изменений брюшины после оперативного адгезиолизиса.....	48
2.6 Сравнение эффективности средств профилактики спаек .....	49
2.7 Методика оценки морфологических изменений брюшины .....	51
2.8 Общая характеристика группы больных .....	53
2.8.1 Критерии включения и исключения пациентов в проспективное исследование.....	54
2.8.2 Техника размещения противоспаечного барьера .....	55
2.8.3 Оценка качества жизни пациентов после операции.....	57
2.9 Статистический метод обработки данных.....	57
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	58
3.1 Сравнение методик моделирования адгезиогенеза брюшины .....	58
3.2 Результаты исследования гемостаза крови крыс .....	63
3.3 Морфологические изменения в брюшной полости после адгезиолизиса... ..	72
3.4 Оценка эффективности средств профилактики спаек.....	75
3.5 Характеристика больных клинической группы .....	81
3.5.1 Клинико-anamнестические данные.....	81
3.5.2 Диагностика заболевания .....	85
3.5.3 Интраоперационная характеристика больных .....	88
3.5.4 Патологические изменения в брюшной полости.....	89
3.5.5 Клиническое обоснование эффективности применения противоспаечной мембраны КолГара.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	94
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	108

## ВВЕДЕНИЕ

За минувшие десятилетия во всех разделах хирургии произошли революционные преобразования, непрерывно совершенствовались: оперативная техника и хирургический инструментарий; принципы и методы ухода за хирургическими больными; диагностические технологии и оборудование [51]. Расширились показания к оперативному лечению, увеличилось количество операций. Однако быстро растущий арсенал хирургических операций и мощная техническая оснащенность этой отрасли медицины сопровождаются увеличением количества послеоперационных осложнений, определяющих летальность больных.

Несмотря на сокращение времени самой операции и использования минимально инвазивных методик лечения, спаечный процесс, по данным различных авторов, остается самым частым послеоперационным осложнением в абдоминальной хирургии, оперативной урологии и гинекологии [14; 38; 112; 138; 181]. С одной стороны, послеоперационный адгезиогенез брюшины, являясь эволюционно выработанной, защитно-приспособительной реакцией организма на травму и раздражение брюшины, способен отграничить распространение очага воспаления в брюшной полости, с другой стороны, при определенных условиях локализации, распространенности и выраженности спаек формируется спаечная болезнь брюшины (СББ), протекающая по собственным законам [50]. Данное осложнение развивается у 67–91% пациентов, перенесших операции открытым доступом, в разные сроки послеоперационного периода [38; 67; 83; 138; 139]. Другие авторы отмечают, что спаечный процесс брюшины является неминуемым послеоперационным осложнением у всех больных [63; 83; 144].

Внедрение лапароскопической хирургии подарило надежду на снижение послеоперационного адгезиогенеза за счет уменьшения участков непосредственной механической травматизации брюшины. Однако, например, в крупном многоцентровом когортном исследовании SCAR-2 (Surgical and Clinical Adhesion Research Study 2) было продемонстрировано отсутствие статистически

значимых различий в случаях повторных госпитализаций по поводу спаек между группами людей, первично оперированных по одной из лапароскопической или открытой методик. Остается неясным неоднородное развитие данного осложнения у больных, оперированных в одинаковых стационарных условиях по поводу одной и той же первичной хирургической патологии. Так, часть больных чувствует себя удовлетворительно в последующие годы жизни, не отмечает ни болевого синдрома, ни нарушения пассажа кишечного содержимого, в то время как, у других, в разные сроки послеоперационного периода развивается острая кишечная непроходимость (ОКН), которая требует экстренной госпитализации в стационар и зачастую оперативного лечения. При этом вероятность повторного развития ОКН увеличивается. Существующие теории спаечного процесса могут объяснить лишь отдельные стадии развития, но общая картина патогенеза спаек и ключевой момент, определяющий дальнейший путь либо ремезотелизации поврежденной брюшины, либо адгезиогенез соседних органов, остается неясен. Что порождает разноречивые подходы ведущих научных школ в профилактике этого послеоперационного осложнения [36].

Научный поиск решения данной проблемы насчитывает почти двух вековую историю. На современном этапе предложено множество средств вторичной профилактики спайкообразования, сформулированы требования к оптимальному противоспаечному средству, достигнуты определенные успехи применения антиадгезивных препаратов, но универсального средства в решении данной проблемы не получено, о чем свидетельствует широкая распространенность ежегодно увеличивающегося оперативного лечения СББ. Так, по данным Международного спаечного общества (International Adhesion Society), если в 1998 году по поводу адгезиогенеза брюшины в хирургических стационарах ежегодно лечилось около 1% прооперированных ранее больных, то к 2016 году, по оценкам ряда исследователей, число таких больных возросло до 2,5%.

Оценить исход хирургического лечения спаечной болезни и сделать прогноз вероятности развития рецидива этого осложнения представляется трудной задачей, сложность, которой обусловлена стоимостью точных неинвазивных диагностических методов исследования брюшины и невозможностью использования инвазивных методик для оценки распространенности послеоперационного спаечного процесса по этическим соображениям. Уверенность в благоприятном исходе оперативного лечения спаек, основанная на клиническом течении болезни, таит в себе систематические ошибки диагностики, так как заболевание может протекать бессимптомно долгие годы.

Избежать указанные проблемы визуализации и интерпретации спаечных сращений возможно в эксперименте при условии создания оптимальной модели послеоперационного адгезиогенеза.

**Цель исследования:** разработать способ профилактики спаек путем прогнозирования послеоперационного спаечного процесса и интраоперационного применения средств, предупреждающих адгезиогенез.

**Задачи исследования:**

1. Разработать эффективную, воспроизводимую и управляемую экспериментальную модель адгезиогенеза брюшины, изучить влияние полимерных синтетических материалов на заживление брюшины.
2. Изучить особенности коагуляционного звена системы гемостаза, антикоагулянтного потенциала крови и ее фибринолитической активности у крыс при развитии послеоперационного спаечного процесса.
3. Изучить распространенность, выраженность спаечного процесса и структуру сформировавшихся спаек после оперативного адгезиолизиса.
4. Разработать способ профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины с использованием барьерного противоспаечного средства на основе

коллагена. Провести сравнительный анализ эффективности нового способа с традиционным.

5. Внедрить разработанный метод профилактики спаечного процесса в клиническую практику.

### **Научная новизна**

На основании проведенного исследования предложена оптимальная управляемая экспериментальная модель спаечного процесса, впервые изучены морфологические особенности заживления брюшины после оперативного рассечения спаек, предложен эффективный способ профилактики спаечного процесса (патент на изобретение № 2018121904).

На основании биохимического исследования изучено состояние коагуляционного гемостаза и фибринолитической системы крови крыс со спаечным процессом в послеоперационном периоде. Предложена прогностическая модель послеоперационного адгезиогенеза брюшины (справка о приоритете № 2018115022).

### **Практическая значимость**

На основании экспериментальных, морфологических и биохимических методов исследования предложены новые подходы к патогенезу, оперативному лечению и профилактике послеоперационного спаечного процесса. Определены диагностические индикаторы развития адгезиогенеза брюшины. Разработаны рекомендации по применению барьерных противоспаечных средств профилактики.

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

1. Спаечный процесс не является неминуемым послеоперационным осложнением. Сетчатые эндопротезы и узловые швы из полипропилена, расположенные в брюшной полости, обладают адгезивными свойствами и могут быть использованы для моделирования спаечного процесса.

2. Угнетение фибринолитической системы крови крыс на 3-и сутки после операции является критическим моментом в физиологической регенерации мезотелия, определяет вероятность развития спаечного процесса и является достоверным прогностическим признаком спайкообразования.
3. Оперативное рассечение спаек без использования барьерных средств профилактики в последующем вызывает более массивный спаечный процесс.
4. Применение барьерной противоспаечной мембраны КолГара позволяет снизить частоту послеоперационного адгезиогенеза брюшины на 35% ( $p=0,001$ ).

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на заседании кафедры факультетской хирургии ЮУГМУ, на 83-ей Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа 2018), на XVI итоговой научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Челябинск 2018), на международной конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Челябинск 2018).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ: из них 3 статьи - в научных изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикации материалов диссертации, 1 статья - в издании, входящем в международные реферативные базы (Scopus). Получены патент на изобретение (№ 2018121904) и справка о приоритете (№ 2018115022).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 28 рисунков и 20 таблиц. Указатель литературы представлен 190 источниками, из которых 55 – отечественных авторов, 135 – зарубежных.



**Личный вклад автора**

Заключается в разработке дизайна исследования, планировании, организации и выполнении экспериментальной и клинической частей работы. Самостоятельно выполнил набор материала, статистическую обработку полученных результатов, анализ и интерпретацию полученных данных, написал диссертацию и представил ее к защите.

Протокол исследования соответствует этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных, одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВПО ЮУГМУ (протокол заседания №11 от 13.11.2015 г.).

## ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ

### 1.1 Эпидемиология спаечной болезни

Послеоперационный спаечный процесс остается самым частым осложнением в абдоминальной хирургии и оперативной гинекологии. В 70% случаев является причиной тонкокишечной непроходимости, требующей экстренной госпитализации больного в стационар, уровень смертности в среднем составляет 10% [74; 164].

Эпидемиология спаечной болезни брюшины (СББ) в нашей стране имеет схожую картину с общемировой. В России острая кишечная непроходимость (ОКН) встречается у 5 заболевших на 100 000 человек. Она является причиной госпитализации в 3-5% случаях от общего числа поступивших. Среди всех видов ОКН тонкокишечная непроходимость занимает лидирующее место и составляет от 64,3% до 85% случаев, клиническое течение отличается тяжестью и менее благоприятным прогнозом, что обуславливает сохраняющуюся высокую летальность при данной патологии, занимая ведущее место среди всех urgentных заболеваний [34].

Общая смертность в США от данного осложнения снижалась с 2421 человека в 2000-м году к 1545 летальным случаям – в 2013 году [188]. Результаты мета-анализа 87 исследований, охватывающие 110076 респондентов, показали, что данное послеоперационное осложнение развивается у 2,4% больных [83].

Двухлетний национальный аудит в 186 клиниках Великобритании продемонстрировал, что 51% всех экстренных лапаротомий проводится по поводу острой кишечной непроходимости [117, 135], из которых в 60% случаев причиной операции является спаечная болезнь. По другим данным, спаечный процесс является причиной 20% экстренных операций [70]. По результатам 4-х – летнего многоцентрового исследования было установлено, что операции адгезиолизис и резекция тонкой кишки входят в число семи самых распространенных экстренных хирургических операций в США [165; 182].

Однако далеко не всегда после оперативного лечения пациенты избавляются от данного недуга. Консервативное лечение этого осложнения малоэффективно, а хирургическое лечение спаек практически у каждого второго больного приводит к рецидиву болезни, увеличивая выраженность и распространенность адгезиогенеза брюшины [30; 44; 145; 183].

Сложность оценки распространенности послеоперационного адгезиогенеза заключается в вариабельности сроков возможного возникновения клинической картины заболевания от момента предшествующей операции и бессимптомного течения спаечного процесса долгие годы.

В крупном многоцентровом когортном исследовании SCAR (Surgical and Clinical Adhesion Research Study) было установлено, что наиболее распространенными предшествующими операциями были резекции тонкой и толстой кишок, аппендэктомии и гинекологические вмешательства [65; 66; 176]. Также высокую группу риска повторных госпитализаций по причине спаечной болезни составили больные с перенесенными тотальной проктоколонэктомией в 15,4% случаев, тотальной колонэктомией – 8% и наложенной илеостомой – в 10,6% [176]. В противоположность колоректальной хирургии операции на верхнем этаже брюшной полости: на желудке, гепато-биллиарном тракте и поджелудочной железе обладают меньшим риском развития спаечной болезни, как причины повторных госпитализаций [83]. Ряд исследований подтвердил, что факторами риска тонкокишечной непроходимости спаечного генеза являются:

- 1) операции на нижних отделах желудочно-кишечного тракта;
- 2) выраженность спаечного процесса в области предшествующего оперативного вмешательства;
- 3) возраст больных старше 60 лет [176].

Также было установлено, что после экстренных хирургических операций вероятность развития спаечного процесса выше в сравнении с плановой хирургией [162; 167].

Оценка экономических затрат системы здравоохранения разных стран на лечение данного осложнения являлась основной целью многих исследований. С одной стороны, трудность определения истинных размеров финансовых

расходов на лечение спаечной болезни брюшины обусловлена отсутствием единой электронной системы учета поздних послеоперационных осложнений, а также возможным последующим обращением таких больных в другие медицинские учреждения. И поэтому хирург, выполнивший первичную абдоминальную операцию, не будет осведомлен о развитии данного осложнения [63; 144]. С другой стороны, спаечная болезнь может бессимптомно протекать долгие годы, что создает иллюзию отсутствия этого послеоперационного осложнения. Так, например, Н. Ellis с соавторами (1999) в крупном многоцентровом когортном проспективном исследовании установил, что порядка 33% больных в Шотландии, перенесших различные абдоминальные и на органах малого таза операции, госпитализируются в среднем 2 раза в течение последующих 10 лет по причине развития спаечной болезни [65].

Несмотря на совершенствование хирургической техники, развитие смежных с хирургией медицинских наук, что способствовало сокращению времени операции и снижению инфекционных осложнений, ряд исследований продемонстрировал увеличение расходов здравоохранения США за последние 20 лет на лечение больных с послеоперационной спаечной болезнью, обусловленных количеством повторных госпитализаций и сроков пребывания в стационаре. Более того, спаечный процесс увеличивает время операции, в 6% случаев является причиной ятрогенного повреждения тонкой кишки и повышает риск развития ранних и поздних послеоперационных осложнений [65; 66; 74; 83; 120; 173]. Данные обстоятельства являются причиной увеличения сроков пребывания больных в стационаре, главным образом за счет увеличения длительности восстановления после операции [98; 120].

## **1.2 Расходы здравоохранения на лечение данного осложнения**

В США расходы на лечение таких больных имеют неуклонную тенденцию к увеличению. Ежегодно на госпитализацию по экстренным хирургическим показаниям поступает около 3 миллионов больных [156; 182].

Из этого числа со спаечной болезнью – свыше 300 000 больных, длительность нахождения в стационаре – более 850 000 койко-дней, показатель смертности колеблется на уровне 2000 больных. Если в 1994 году общая стоимость стационарного лечения составляла порядка 1,3 миллиарда долларов, то к 2001 году эта цифра возросла до 5 миллиардов долларов. В структуре затрат основная роль принадлежит стоимости проведения койко-дня больного в стационаре и выполнению хирургической операции [60; 176] (таблица 1). Уже в 2005 году общая длительность пребывания больных со спаечной болезнью в стационаре составила 1 миллион койко-дней с общей стоимостью лечения около 2 миллиардов долларов [175]. Приведенные цифры являются прямыми затратами на стационарное лечение, они не включают последующие амбулаторное лечение и реабилитацию больных, а также расходы работодателя на оплату нетрудоспособности [188] (таблица 1).

Учитывая затраты системы здравоохранения на лечение данного осложнения, поиск средств профилактики послеоперационного спаечного процесса с данной точки зрения является приоритетной задачей, способной сократить расходы. К примеру, при использовании противоспаечных средств стоимостью 200 долларов, способных снизить риск развития данного послеоперационного осложнения на 25%, экономическая польза от такого применения у всех оперированных больных составила бы свыше 55 миллионов долларов США за 10 лет [186].

Таблица 1 – Расходы здравоохранения США на лечение СББ

Количество госпитализаций
350 000 больных, проходящих стационарное лечение [60; 188]
У 2,4% из всех оперированных больных развилась СББ [83]
4% всех экстренных госпитализаций [70]
У 20% больных после экстренных хирургических операций [70]
У 33% больных СББ развивается в течение 10 лет [65]
У 16% больных в течение 30 дней [101]

Расходы на лечение
1,3 миллиарда долларов в 1994 году [60,176]
5 миллиардов долларов в 2001 году [176]
2 миллиарда долларов в 2005 году [175]
6,2 – 12 миллиардов долларов [188]

### 1.3 Эволюция учения о спаечной болезни

История самого распространенного послеоперационного осложнения насчитывает более 1500 лет, когда первые упоминания о спаечном процессе как о феномене и его морфологической взаимосвязи с повреждением органа найдены в Вавилонском Талмуде в VI в. н.э. В трактате Chulin описывается 18 случаев развития данного осложнения у человека после плевральной пункции. Являются ли спайки следствием травмы брюшины или их развитие обусловлено другими причинами, а также различная выраженность и локализация спаечного процесса являлись предметом обсуждения среди врачей и анатомов в Средние века. Середина XIX века может рассматриваться как период зарождения учения о спаечной болезни, так как впервые в истории появились попытки объяснить причину послеоперационных изменений в брюшной полости. По мнению С. Rokitansky (1849), вероятным механизмом образования спаек, предположительно, считалось превращение свернувшихся лимфатических сосудов [157]. Р. Вирхов (1853) отметил связь воспалительного процесса в брюшной полости с образованием спаек, ошибочно считая фибрин продуктом соединительной ткани. Английский хирург Томас Брянт (1872) описал случай острой кишечной непроходимости, развившейся на фоне спаечного процесса после удаления опухоли яичника [76].

В России основоположником учения о спаечной болезни является Н.И. Пирогов, который впервые в 1848 году прооперировал под эфирным наркозом пациента с тонкокишечной непроходимостью, хотя первое

сообщения о брюшных спайках принадлежит В.П. Добровольскому (1838). Патогенез воспаления и формирования сращений в серозных полостях детально изучен Г.Н. Минхом (1870). Е.В. Павлов (1887) впервые описал случай ранней спаечной послеоперационной тонкокишечной непроходимости. С.С. Гирголав (1928), занимавшийся изучением данной проблемы, впервые отметил, что в 12 – 15% случаев спаечная болезнь брюшины может протекать бессимптомно долгие годы. В.А. Оппель выполнял иссечение спаек в брюшной полости с последующим перемещением сальника между высвобожденными из сращений органами. Более того, основоположником военно-полевой хирургии в СССР была предложена операция адгезиолизис первоначально для лечения перидуоденита, но впоследствии такая операция получила широкое применение при спаечной болезни. Изучению проблемы патогенеза и профилактики спаек в дальнейшем посвящены труды крупных отечественных и зарубежных ученых, внесших огромный вклад в правильное понимание патофизиологии болезни (Хесин Я.С. 1949; Дедерер Ю.М. 1965; Гатауллин Н.Г. 1966; Симонян К.С. 1966; Блинов Н.И. 1968; Напалков Л.Н. 1977; Дубяга А.Н. 1988; Gollins D.E., Sandy F. 1966; Buckman R.P. et al. 1976; Ellis H. 1982; и др.) [35].

В 1889 году впервые были опубликованы данные о создании экспериментальной модели послеоперационного спаечного процесса [118]. Е. Rayer (1914) обосновал необходимость применения средств профилактики спаечного процесса и предложил препарат «пепсин Прегля», который, по его мнению, хорошо устранял спайки и предупреждал склеивание органов брюшной полости между собой. К сожалению, его предположение в последствие не подтвердилось, но инициировало начало следующего этапа развития - эмпирический поиск средств профилактики спаек. С тех пор были проведены многочисленные экспериментальные и клинические исследования и, хотя предложен ряд патогенетических путей развития адгезиогенеза, реальных успехов в прогнозировании и профилактике данного осложнения достигнуто не было [36; 41; 138; 144; 188].

C. Fervers (1933) произвел рассечение спаек в брюшной полости при помощи уретрального цистоскопа. Он описал редкое осложнение — взрыв газа в брюшной полости в момент каутеризации спаек [16].

Р.А. Женчевским (1989) была предложена клинико-морфологическая классификация СББ, в основу которой был положен клинический симптомокомплекс, возникающий на определенной морфологической основе. Она имеет большое значение в практической и научной деятельности хирургов и сегодня [15]. В.В. Плечев с соавт. (1999) разработал методику оценки выраженности спаечного процесса на основе пневмоперитонеограмм, которая представляет собой четырехбалльную шкалу. Также, изучив морфологию, выделил несколько форм спаек. Все эти классификации имеют большое практическое значение для оценки эффективности применения противоспаечных средств профилактики.

Тайна патофизиологических основ послеоперационного спаечного процесса брюшины, знание которых ограничивалось патологическим склеиванием соседних органов, побуждало исследователей к эмпирическому поиску средств профилактики. Таким образом, спустя столетие, добившись существенных результатов в понимании патогенеза спаечного процесса, в поиске средств его профилактики, проблема послеоперационного адгезиогенеза брюшины остается нерешенной [36; 41; 138; 144; 188].

Глобальный фактор научных революций последних 150 лет — технологии, которые возникают на пересечении границ отдельных специальностей, именно так возникают гносеологические основы решения задач в борьбе со спаечной болезнью. На современном уровне развития научного знания назрела необходимость построения более точной, патогенетически обоснованной теории развития самого распространенного осложнения в абдоминальной хирургии, ее экспериментального и клинического подтверждения.



#### 1.4 Особенности патогенеза послеоперационного спаечного процесса

Развитие послеоперационного адгезиогенеза, по современным представлениям, предполагает повреждение мезотелия брюшины в результате воздействия травмирующей силы во время операции и развития воспаления с преобладанием пролиферативной фазы [77; 103; 160]. Изучение межклеточных контактов мезотелия показывает, что упорядоченность распределения мезотелиоцитов в пласте по степени связанности наступает при контакте клетки с шестью окружающими соседними клетками, которые связаны между собой посредством свободных межклеточных мостиков. Такая слабая тканевая взаимосвязь обуславливает нежность брюшины и ее восприимчивость к травме [12; 130; 134].

Интраоперационное повреждение мезотелия происходит в результате разреза хирургическими инструментами; трения перевязочным материалом и соседних органов между собой; ишемии, высушивания и использования электрокоагуляции. Высушивание и ретракция соседних органов также обуславливают повреждение брюшины и последующее развитие спаек в удаленных анатомических областях от зоны оперативного вмешательства [31; 74; 97].

Несмотря на различную природу травмирующей силы, патогенетические механизмы реакции брюшины на повреждение одинаковы. Более того, в основе физиологической и репаративной регенерации мезотелия лежат одни и те же механизмы, но различаются степенью их выраженности [12]. Так, если в нормальных условиях только у 0,16 – 0,5% всех мезотелиоцитов в единицу времени происходит митоз, то после повреждения количество таких клеток возрастает до 30-60% за аналогичный период времени [133].

В работе Heltzera (1919) продемонстрировано другое уникальное свойство брюшины – заживление мезотелия отлично от восстановления эпителия кожи, которое происходит от периферии к центру [96; 187]. Хотя последние исследования пролили свет на последовательность процесса регенерации травмированного мезотелия, который происходит одновременно на

всем протяжении очага повреждения [31; 74; 97; 111; 144], но общая картина восстановления брюшины остается неясной [133; 149], потому что достоверно неизвестно происхождение вновь появившихся мезотелиоцитов на участке повреждения [97].

Существует 4 основных гипотезы, объясняющих механизм появления мезотелиоцитов в очаге повреждения брюшины:

1. При репаративной регенерации – восстановление брюшины происходит за счет сохранившегося на раневой поверхности и по ее краю жизнеспособного мезотелия путем усиления процессов репарации и появления многочисленных митозов ДНК-синтезирующих клеток [12].
2. В результате дифференцировки мультипотентных стволовых мезенхимальных или периваскулярных (лимфоциты, гистиоциты, тканевые базофилы и др. мононуклеары) клеток [97].
3. Благодаря миграции мезотелиоцитов с соседних неповрежденных участков и за счет свободных клеток [104; 128]. В нормальных условиях 4-6 % от общего числа мезотелиальных клеток оказываются взвешенными в перитонеальной жидкости. Более того, мезотелий в отличие от других эпителиев лишен контакта с внешней средой. Поэтому данная отличительная особенность нашла свое отражение в способе получения питательных веществ не только из подлежащей соединительной ткани, но и из серозной жидкости [12].
4. За счет трансформации клеток перитонеальной жидкости [128].

Данный процесс занимает в среднем 7 дней с момента повреждения и не имеет существенной разницы между париетальным и висцеральным листками брюшины. Благодаря лучшему кровоснабжению регенерация мезотелиального слоя брюшины печени происходит на 1 сутки быстрее [153]. По другим данным, процесс ремезотелизации поврежденного участка занимает 5-7 дней [96]. А при обширном и глубоком повреждении целостность покрова париетальной брюшины восстанавливается в течение 10 суток [12; 89].

Выделяют 5 стадий адгезиогенеза брюшины [31] (рисунок 1):

1. Повреждение и дезорганизация мезотелиального слоя приводят к кровотечению из мелких капилляров с последующей кратковременной вазоконстрикцией. Данные клинические и морфологические изменения составляют **реактивную фазу**, которая длится первые 12 часов.

2. В дальнейшем происходит повышение проницаемости сосудистых капилляров на травмированном участке, что ведет к экссудации способом пассивной диффузии, мультипотентных мезенхимальных клеток, жидкой части плазмы, богатой фибриногеном и хемотаксису медиаторов воспаления [142], что составляет основу **экссудативной фазы** воспаления, длительностью до 3-х суток.

3. Выпадение фибрина на поврежденной поверхности брюшины и склеивание соседних участков, начиная с 3-х суток, составляют морфологическую основу **фазы адгезии**, во время которой мультипотентные мезенхимальные клетки дифференцируются в фибробласты и продуцируют коллаген.

Еще Р.А. Женчевскому и соавторам (1989) удалось установить, что основным патогенетическим механизмом формирования спаек является выпадение тонкого слоя фибрина на поврежденные участки брюшины. Последующая миграция сальника в область деструкции, продуцирование им мезотелиоцитов, которые, в конечном итоге, покрывают фибриновые наложения одновременно по всей поверхности дефекта [15].

4. **Фаза молодых сращений.** На месте адгезии к 7-14 суткам образуются рыхлые спаечные сращения, бедные коллагеном. Таким образом закладывается основа для новообразования сосудов и миграции гладкомышечных клеток.

5. Продукция и уплотнение коллагена делают соединительнотканые спайки плотными [124; 132]. Затем они прорастают сосудами и нервными волокнами, что составляет **фазу зрелых сращений**, которая происходит на 2 – 8-й неделях.

Всякое повреждение эндотелия кровеносного сосуда в результате травмы или воспаления является стимулом для запуска коагуляционного звена гемостаза. В этом реализуется эволюционно выработанный механизм адаптации организма к кровопотере.



Рисунок 1 – Схема патогенеза спайкообразования (D.Moris 2017)

Локальная коагулопатия, реализуемая через различные механизмы регуляции, приводит к превращению протромбина (II фактор) в тромбин (фактор IIa), который преобразовывает фибриноген в мономер-фибрина и способствует выпадению последнего в поврежденной области брюшины. Этот момент является ключевым этапом в процессе физиологической регенерации мезотелиев [148]. Первоначально растворимый мономер-фибрина под воздействием XIIIa фактора преобразуется в нерастворимый фибрин [78], что является морфологическим субстратом для последующего формирования коллагеновой ткани и организации спайки. Но благодаря активации фибринолитической системы на 3-5 сутки после травмы, ключевым механизмом которой является превращение пламиногена в плазмин, последний разрушает фибриновые отложения до продуктов деградации.

Определенная ясность в процессах регенерации мезотелия брюшины и развития адгезиогенеза подарила надежду на успех в борьбе со спаечным процессом, однако, причина, по которой происходит либо заживление серозной оболочки, либо формируются спайки, остается неопределенной [144].

Основная теория, способная объяснить данный феномен построена на антагонизме процессов организации и деградации фибрина, где ключевую роль играет фибринолитическая система крови [15; 41; 97; 129; 138; 142; 165].

Последняя состоит из 4-х компонентов:

1. Плазмин.
2. Плазминоген (неактивный предшественник плазмينا).
3. Активаторы плазминогена.
4. Ингибиторы активаторов плазминогена.

Превращение неактивного плазминогена в плазмин запускается тканевым (ТАП) и урокиназным активаторами плазминогена (УАП). Последний получил такое название, потому что впервые его содержание было обнаружено в моче [185]. Оба активатора выделяются эндотелием сосудистой стенки, мезотелиоцитами и макрофагами. Первый (ТАП) представляет собой сериновую протеазу, являясь основным активатором плазмينا, на долю которого приходится 95% активности, и к тому же тканевой активатор обладает высоким сродством к фибриногену [143]. И, напротив, низкая способность урокиназного активатора плазминогена (УАП) образовывать плазмин обусловлена низким сродством к фибрину. Уровень данных протеаз регулируется за счет ингибиторов активатора плазминогена ИАП-1, ИАП-2. Являясь по своей природе гликопротеинами, последние способны связывать ТАП и УАП в необратимые комплексы, что приводит к снижению уровня активаторов плазминогена и в конечном итоге угнетению тканевого фибринолиза. ИАП-1 является основным ингибитором, а ИАП-2 играет второстепенную роль. Оба гликопротеина продуцируются мезотелиоцитами, клетками эндотелия сосудов, моноцитами, макрофагами и фибробластами. В последних экспериментальных исследованиях установлена вспомогательная роль таких ингибиторов активатора плазминогена, как ИАП-3 и протеазы нексин-1, но их точный механизм влияния на подавление тканевого фибринолиза требует дополнительного изучения [144]. Помимо этого, существует другой механизм

снижения фибринолитической активности, основанный на прямом ингибировании плазмина. Данный процесс осуществляется такими протеазами, как  $\alpha$ 2-макроглобулин,  $\alpha$ 1-антитрипсин,  $\alpha$ 2-антиплазмин. Но насколько велика его роль, остается неясным [74]. Причинно-следственная связь между перитонеальной травмой и угнетением фибринолитической системы впервые была установлена и сформулирована Hartwel et al. (1955). С позиций данной теории баланс между уровнем активаторов плазминогена (ТАП, УАП) и его ингибиторов (ИАП-1, ИАП-2) играет решающую роль в регенерации поврежденной брюшины, а угнетение тканевого фибринолиза приводит к образованию спаек [92; 106; 146; 161; 172] (таблица 2).

Преобладание одного над другим, составляющее основу реципрокного взаимоотношения, регулируется провоспалительными цитокинами [75; 128]:

1. обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа – фактор некроза опухоли (ФНО), IL-1 [148];
2. ограничивающие развитие воспаления – трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) [97; 141]

Таблица 2 – Факторы, влияющие на фибринолитический потенциал мезотелия брюшины (D. Bruggmann et al. 2010)

Фактор		Автор
Урокиназный активатор плазминогена (uPA)	↑	H. Sulaiman 2002;
Тканевой активатор плазминогена (tPA)	↑	H. Sulaiman 2002;
Матриксная металлопротеиназа (ММРa)	↑	Y.C. Cheong 2001;
Тканевой ингибитор металлопротеиназы (TIMP)	↓	Y.C. Cheong 2001; [141]
Ингибиторы активаторов плазминогена (РАI-1,2)	↓	G.S. diZerega 2001; A.T. Raftery 1981 [152];
Механическое повреждение мезотелия	↓	L. Holmdahl 1996; [143]
Ишемия брюшины	↓	L. Holmdahl 1996;
Гипоксия	↓	N.M. Fletcher 2008; K.L. Reed 2007;

Свободные радикалы	↓	N.M. Fletcher 2008;
Бактериальные липополисахариды	↓	N.M. Fletcher 2008; V.W. Hinsbergh 1990;
Интерлейкины (IL-1, IL-6)	↓	N.M. Fletcher 2008;
Тахикининовые рецепторы (NK-1)	↓	K.L. Reed 2007;
Субстанция P	↓	L. Holmdahl 1996; K.L. Reed 2007;
Фактор некроза опухоли (ФНО)	↓	S.A. Whawell 1994;
Трансформирующий ростовой фактор $\beta$	↓	D. Bruggmann 2010;
Молекула межклеточной адгезии (ICAM-1)	↓	D. Bruggmann 2010;
Молекула адгезии сосудистого эндотелия (VCAM)	↓	D. Bruggmann 2010;

### 1.5 Современные взгляды ведущих научных школ

Ряд авторов считают СББ самостоятельным заболеванием, генетически детерминированным конституциональным ферментом N-ацетилтрансферазой. С.П. Гладких в 1991 году установил, что данный фермент играет ключевую роль в аномальном развитии соединительной ткани и формировании спаек. И деление людей на 2 группы, в основу которого заложено определение уровня активности N-ацетилтрансферазы с фенотипом быстрого ацетилирования и фенотипом медленного ацетилирования, определяет вероятность развития или отсутствия спаечного процесса. У людей с I фенотипом биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани превалирует над ее катаболизмом, т. е. процесс патологического адгезиогенеза превалирует на физиологическим адгезиолизисом. Если такому больному нанести травму брюшины, то у него разовьется массивный спаечный процесс в брюшной полости. И наоборот, у людей со II фенотипом - медленного ацетилирования, доминируют процессы катаболизма, и после нанесенной травмы образуются незначительные спайки или отсутствуют вовсе [50].

Принципиально новым направлением в изучении патогенеза является изменение состояния иммунореактивности и генетических детерминант. Было установлено, что носительство аллели PL(A2) гена GPIIIa является

предрасполагающим обстоятельством к развитию выраженного адгезиогенеза брюшины и имеет корреляционную взаимосвязь со стойкой иммунологической гиперреактивностью, которая также способствует формированию массивного спаечного процесса [29].

Изучение биохимических процессов, происходящих в межклеточном матриксе соединительной ткани, показало, что при воспалительных и деструктивных процессах в основном увеличивается содержание гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, тогда как при фиброзе и склерозе выделяются преимущественно дерматансульфаты. Более высокий уровень обмена протеогликанов характерен для людей, предрасположенных к развитию спаечной болезни. А количественное определение гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови является одним из косвенных критериев развития адгезиогенеза при увеличении содержания ГАГ более 30 мкмоль/л [7].

Большое значение в развитии адгезиогенеза брюшины придается парезу кишечника в послеоперационном периоде. По данным многочисленных исследований, установлено, что нарушение интрамурального кровотока – одна из главных причин функциональной кишечной непроходимости. А в экспериментальных исследованиях на животных показано, что повышение внутрикишечного давления до 30 мм.вод.ст. считается критическим для нарушения микроциркуляции кишечной стенки, в результате чего происходит перераспределение венозного и артериального кровотока [13; 36; 50].

### **1.6 Возможности и перспективы профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины**

Совершенствование хирургической техники и стремление ведущих школ к уменьшению травматичности операций во второй половине XX века подарило науке абсолютно новое направление – лапароскопическую хирургию. Развитию эндовидеохирургии на гепатобилиарном тракте история обязана двум хирургам — Erich Muhe и Philip Mouret. P. Mouret первым в мире (1987)



выполнил лапароскопическую холецистэктомию. Именно это событие впоследствии назвали «Второй французской революцией» [19].

Минимальная травматизация брюшины, сокращение времени операции и ранняя реабилитация больных подарили надежду на снижение послеоперационного спаечного процесса и обусловленных им повторных госпитализаций. Преимуществам эндоскопического доступа в сравнении с открытой лапаротомией посвящено огромное количество исследований, одним из которых являются снижение распространенности и выраженности адгезиогенеза брюшины [1; 3; 20; 24; 40; 80; 163]. Но другие исследования продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в снижении случаев развития послеоперационной спаечной болезни после лапароскопических и операций открытым доступом [2; 66; 121; 125; 161; 166] (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты исследований развития СББ после лапароскопических операций

Автор исследования, год	Дизайн	Кол-во больных	↓	-
Burns et al., 2013	ретроспект.	187 148	+	
Lower et al., 2004	ретроспект.	24 046		+
Taylor et al., 2010	ретроспект.	411		+
Scholin et al., 2011	ретроспект.	786		+
Smolarek et al. 2016	ретроспект.	707		+
Sidana et al., 2012	ретроспект.	151	+	

Примечание: «↓» - снижение случаев спаечной болезни после эндовидеохирургических операций; «-» - статистически значимых различий в снижении случаев осложнения не найдено.

Так или иначе большинство авторов сходятся во мнении, что лапароскопическая техника безопаснее открытой операции, зависит от оперативных навыков хирурга и выполняема только на отдельной группе

пациентов [66; 125]. А лапароскопический адгезиолизис острой тонкокишечной непроходимости, в сравнении с лапаротомией, имеет ряд преимуществ:

- менее выраженную послеоперационную боль;
- быстрое восстановление функции тонкого кишечника;
- меньшее время восстановления больного, пребывания в стационаре и быстрое возвращение к полноценной жизни;
- малое число осложнений заживления послеоперационных ран и снижение послеоперационного спаечного процесса; [1; 30; 40; 62; 123], хотя существенных различий в продолжительности времени операции, количестве повторных вмешательств и смертности обнаружено не было.

В последние годы объектом исследования в экспериментальной хирургии стало влияние интраоперационной инфуляции  $\text{CO}_2$  на морфологические изменения брюшины. Было установлено, что воздействие углекислого газа и повышение внутрибрюшного давления вызывают тканевую гипоксию, ацидоз, гипотермию, изменяют состав перитонеальной жидкости с появлением свободных радикалов, морфологию мезотелиоцитов, увеличивают содержание ИАП-I, фактора роста эндотелия сосудов, снижают количество и активность ТАП, ФНО. Перечисленные нарушения гомеостаза обуславливают тканевую ишемию и воспаление. Таким образом пневмоперитонеум увеличивает послеоперационный спаечный процесс у животных. [57; 78; 92; 114; 125; 159; 161; 172]. В клинических исследованиях было показано, что снижение периферической микроциркуляции происходит при внутрибрюшном давлении 12 мм.рт.ст. и выше, а также у больных после лапароскопии в раннем послеоперационном периоде более выраженный сдвиг в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции в сравнении с больными после лапаротомий [26; 106] (таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска развития спаечного процесса  
(Bruggmann D. et al.2010)

Количество и объем предшествующих операций
Степень травматизации брюшины
Сопутствующие заболевания (напр., сахарный диабет)
Низкий нутритивный статус пациента (шкала MNA)
Эндопротезирующая пластика (IPOM, Sublay)
Использование электрокоагуляции (биполярной)
Микробная контаминация
Обезвоживание вследствие высокого ВБД (лапароскопия)
Обезвоживание вследствие сухого газа (лапароскопия)
Гипоксия мезотелия брюшины при воздействии CO <sub>2</sub>
Попадание инородных веществ (тальк)
Повреждение мезотелия при использовании сухих перевязочных материалов

### 1.6.1 Первичная профилактика

Техника выполнения хирургической операции является важным фактором профилактики развития спаек. Нежное обращение хирурга с органами брюшной полости и аккуратное их рассечение ограничивают повреждение брюшины, воспаление и гибель мезотелиоцитов. Случайные попадания инородных тел в брюшную полость во время операции таких, как тальк, охлажденные растворы антисептиков, фрагменты шовного материала, инициируют послеоперационный адгезиогенез. Например, использование шелка и кетгута в качестве шовного материала приводит к развитию спаек в сравнении с полиглактином [83; 144]. В ряде экспериментальных исследований было продемонстрировано, что рассасывающийся шовный материал полиглактин и викрил, изготовленный из композиции полиэфиров: гликолида и лактида,

снижает риск развития спаек, а нерассасывающийся материал: полипропилен и титановый скобочный шов увеличивают адгезию брюшины [73; 89; 137; 171].

Общие принципы снижения послеоперационной адгезии:

1. Выбор минимально травмирующей техники операции.
2. Сокращение времени операции.
3. Ограничить использование электрокоагуляции. Избежать напрасный контакт с органами брюшной полости.
4. Ограниченное использование инородных тел (шовный материал, сетчатые эндопротезы).
5. Использование только смоченного перевязочного материала.
6. Обильное промывание брюшной полости для удаления свернувшихся фрагментов крови.
7. Строгое соблюдение правил асептики и антисептики.
8. Использование перчаток из латекса, без талька при открытых операциях.
9. У пациентов с группой высокого риска использование средств вторичной профилактики спаек.

### **1.6.2 Вторичная профилактика**

Основой вторичной профилактики послеоперационного адгезиогенеза является интраоперационное применение фармакологических препаратов, действие которых направлено на различные звенья формирования спаек. За годы исследований предложено огромное множество различных средств, препятствующих адгезиогенезу, хотя результаты в некоторых случаях оправдали ожидания исследователей, но в целом разработка противоспаечных средств столкнулась с рядом трудностей. Их суть заключается в противоречии между физиологической регенерацией мезотелия брюшины и необходимостью ограничения данного репаративного процесса для профилактики адгезиогенеза. Оценив преимущества и недостатки каждого отдельного антиадгезивного

средства были сформулированы требования, которым должен отвечать современный противоспаечный барьер:

1. Всякий препарат должен быть эффективным, безопасным, препятствовать образованию спаечного процесса, но не самому нормальному заживлению мезотелия брюшины.
2. Вводимые в брюшную полость растворы должны обладать длительным временем полувыведения и могли сохраняться на протяжении критической фазы ремезотелизации.
3. Барьерные средства должны быть одинаково эффективными при контакте с кровью, фиксироваться к брюшине без швов.
4. Не провоцировать инфекцию, онкологические процессы.

Учитывая многофакторность заболевания, все противоспаечные препараты по механизму действия разделены на:

- средства с противовоспалительным действием;
- препараты, стимулирующие фибринолиз и влияющие на процесс образования фибринового матрикса;
- барьеры, разобщающие десерозированные поверхности брюшины;
- средства, устраняющие парез кишечника [64; 136].

Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, ингибирует синтез тромбоксана и простагландинов. Системное введение НПВС у некоторых больных дает положительный эффект. Недостатком парентерального введения любого препарата является его труднодоступность в участок с пониженным кровоснабжением брюшины, где и формируются спайки [96; 187]. Тогда как однократное внутрибрюшное введение растворов характеризуется быстрым всасыванием через брюшину, что не позволяет достаточно время воздействовать на воспаление для предотвращения формирования адгезии [108]. Хотя в ряде экспериментальных работ отмечен положительный эффект после внутримышечного и внутрибрюшного введения индометацина, ибупрофена, нимесулида, целекоксиба, парекоксиба в снижение случаев образования спаек

[74; 136]. Так, например, L.Villaroel с соавторами в эксперименте на крысах после ежедневного внутримышечного введения 0,2 г/кг мелоксикама в момент операции и в течение 7 последующих дней отметил статистически значимые различия в снижении случаев развития адгезии [184].

Изучение особенностей влияния селективных и неселективных НПВС на послеоперационный адгезиогенез в ряде экспериментов на животных позволило установить более высокую эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2, из которых наилучшего результата удалось достигнуть введением нимесулида [100; 116; 147]. Несмотря на существующие недостатки и побочные эффекты, авторы признают эффективность использования НПВС для профилактики спаечного процесса.

Противовоспалительный эффект глюкокортикоидных гормонов позволил достигнуть определенных успехов. На примере использования дексаметазона во время операции, и в последующие дни у животных отмечалось уменьшение спаечного процесса. В раннюю фазу воспаления дексаметазон показал противоотечный, капиллярорасширяющий эффекты, уменьшил лейкоцитарную инфильтрацию и фагоцитарную активность. На более поздних сроках данный гормон уменьшил пролиферативную активность сосудов и фибробластов, тем самым препятствовал росту грануляционной ткани и формированию адгезии [95].

S. Vozkurt с соавторами в эксперименте на крысах предложили решение проблемы спайкообразования однократным интраоперационным введением в брюшную полость 1 мг. раствора эстрадиолпропионата. Эффект эстрогенов обусловлен ингибированием хемотаксиса нейтрофилов и миграцией макрофагов, что было подтверждено рядом экспериментальных исследований [102; 105; 150; 178].

Использование иммуносупрессивных препаратов угнетает активность фибробластов и образование коллагена, тем самым препятствует развитию послеоперационного спаечного процесса. Это было продемонстрировано в эксперименте после однократного внутрибрюшного введения 0,1 мг/кг раствора такролима, 1 мг/кг циклоспорина и 10 мг/кг микофенолат мафетила [99]. Однако

в работе S. Nikeghbalian с соавторами изучена взаимосвязь иммуносупрессии после введения инфликсимаба и развития спаечного процесса в эксперименте на крысах. В результате было установлено отсутствие статистически значимых различий в развитии адгезиогенеза между животными, получавшими иммуносупрессор и контрольной группой. Авторы пришли к выводу о сомнительной эффективности иммуносупрессоров, и, учитывая такие грозные осложнения препаратов данной группы, как лейкопения и агранулоцитоз, использование инфликсимаба нецелесообразно и опасно развитием побочных эффектов [71].

Ряд авторов считает патогенетически обоснованным способом профилактики послеоперационного спаечного процесса - внутрибрюшное введение фибринолитических средств для растворения выпавшего фибрина (фибринолизин, тромболитин, стрептокиназу, урокиназу, стрептодорназу). Например, в эксперименте на крысах показано снижение случаев спайкообразования после внутрибрюшного однократного введения стрептокиназы [155]. Другие исследователи, для стимулирования фибринолиза предлагают антикоагулянты (гепарин) и протеолитические ферменты (трипсин, химопсин, химотрипсин, террилитин). Р.А. Женчевским (1989) был отмечен положительный эффект протеолитических ферментов в профилактике послеоперационных спаек [15].

Определенные перспективы связаны с внутрибрюшным введением тканевого активатора плазминогена (ТАП), так как адгезиогенез обусловлен угнетением фибринолиза [72; 79; 86; 140]. В экспериментах на животных выявлено значительное снижение спаечного процесса при введении ТАП в дозе 1 мг/кг, разведенном в физиологическом растворе. Однако в более поздних работах были установлены побочные эффекты ТАП такие, как внутрибрюшное кровотечение и медленное заживление кишечного анастомоза [84]. Поэтому данный способ не получил широкого применения в клинике. Е. Toral с соавторами сравнили эффект интраперитонеального введения 4 мл. 10% раствора ТАП, 48 мг/кг раствора дротрекогин-альфа (рекомбинантный активированный протеин С) и подкожного введения 1мг/кг фондапаринукса

(синтетический пентасахарид, антикоагулянт) через 6 часов после операции и 1 раз в день в течение последующих 7 дней. В результате во всех исследуемых группах спаечный процесс был меньшим, чем в контрольной группе. Наибольшего успеха удалось достичь введением фондапаринукса, в этой группе животных побочных эффектов не наблюдалось, и авторы рекомендовали использовать данный способ профилактики в клинике [56].

В последние годы активно изучается роль плазмы, обогащенной тромбоцитами на регенерацию повреждений брюшины и профилактику спаечного процесса. Благодаря этому, экспериментально и клинически подтверждено усиление процессов неоваскуляризации и сокращение сроков раневого заживления после абдоминальных операций. Полученный результат авторы объясняют богатым содержанием эндотелиального фактора роста сосудов (VGEF), фактора роста фибробластов (FBF-2) и фактора роста тромбоцитов (PDGFs), которые стимулируют ангиогенез и тканевую регенерацию соответственно [75]. А в ряде экспериментальных работ на крысах продемонстрирована лучшая профилактическая эффективность плазмы, обогащенной эритроцитами в сравнении с препаратами гиалуроновой кислоты [61; 127; 154].

В работах других авторов определена эффективность различных полипептидов в профилактике развития спаек (полилизин, глутамат, лизоцим и их комбинация в сравнении с гиалуронатами). Полиглутамат, лизоцим и, в частности, комбинация полилизина с полиглутаматом продемонстрировали противоспаечный эффект, который обусловлен взаимодействием полипептидов с различными поверхностными свойствами в высоко дисперсных, низко растворимых комплексах [151; 174]. Поверхностно-активные вещества (мирамистин) ускоряют регенерацию поврежденных тканей и повышают местный иммунитет благодаря своим противовоспалительным, антибактериальным и капилляропротективным свойствам. Их использование показало благоприятный эффект в профилактике спайкообразования [21].

Первоначально разработанный как перитонеальный диализат икодекстрин использовался в форме 7,5% раствора длительное время. С начала



2000-х годов в Европе и США для профилактики послеоперационных спаек стал использоваться 4% раствор икодекстрина (Adept, Baxter Healthcare. USA), хотя первоначально, длительное время, использовался его 7,5% раствор для перитонеального диализа. Выделенный из кукурузного крахмала путем гидролиза и фракционирования до высокомолекулярного состояния Adept плохо всасывается через перитонеальную мембрану (период полувыведения более 96 часов). Поэтому данный раствор на длительное время задерживается в брюшной полости, создавая эффект гидрофлотации, в течение критического периода формирования спаечных сращений. Он не потенцирует инфекцию, распространение опухолевых клеток, не препятствует регенерации анастомозов, и больные его хорошо переносят. Эффективность данного препарата была изучена как в эксперименте на крысах, где снижение случаев спайкообразования наблюдалось в среднем на 51%, так и в клинических многоцентровых исследованиях, в которых 4% раствор икодекстрина продемонстрировал снижение адгезий на 30%, а больные отмечали снижение тазовой боли. Более того, для изучения влияния икодекстрина и сбора клинического опыта применения был создан многоцентровой регистр ARIEL (Adept Registry for Clinical Evaluation), по данным которого было сделано заключение, что 4% раствор является противоспаечным барьером с доказанной эффективностью и может быть рекомендован к широкому клиническому применению в абдоминальной хирургии и гинекологии для профилактики адгезий. На сегодняшний день Adept остается единственным практически применяемым противоспаечным раствором [37; 115; 138].

Другими авторами предложено послеоперационное внутрибрюшное введение растворов целлюлозы и гиалуроновой кислоты, механизм действия которых также основан на разобщении десерозированных поверхностей по принципу «скользящих жидкостей». Карбоксиметилцеллюлоза, являясь полимером целлюлозы, обладает отрицательным зарядом при физиологических рН, хорошо растворима, гидрофильна и разрушается спонтанно. Такими же свойствами обладает и гиалуроновая кислота (ГК). Данный гликозаминогликан является основой внеклеточного матрикса соединительной ткани.

Одновременное использование этих препаратов позволяет увеличить время экспозиции в брюшной полости [6; 58; 90; 113; 122; 126].

В 1994 году первый опыт применения 0,4% ГК в сочетании с фосфатным буфером в физиологическом растворе под названием Seprascoat (Genzyme, USA), а также 0,5% геля ГК с трехвалентным железом Intergel оставил двойное впечатление об эффективности данных барьеров, а более поздние клинические и экспериментальные исследования показали профилактическую неэффективность и ряд побочных эффектов. После чего в начале 2000-х годов оба препарата были сняты с производства. На первый взгляд, неудачный опыт применения указанных противоспаечных барьеров подарил исследователям новую идею о том, что интраабдоминальное введение «вязких», медленно диспергируемых растворов, может служить препятствием к адгезии тканей. В связи с чем в последние годы интерес исследователей сфокусировался на механических барьерах, которыми в завершении операции покрываются поврежденные участки брюшины, разобщение которых лежит в основе профилактики спайкообразования.

Политетрафлюороэтилен (PTFE, хирургическая мембрана Гора) представляет собой синтетическую, пористую, нерастворимую мембрану. Она не вызывает морфологических изменений в брюшине и снижает образование спаечных сращений органов. Но способность ее образовывать псевдокапсулы, необходимость дополнительной фиксации к брюшине, устойчивость к биологической деградации и сложность технического применения при использовании лапароскопической техники являются причиной ограниченного распространения в клинической практике [93].

Окисленная-восстановленная целлюлоза Interceed (Flagst-off) показала статистически значимые различия в снижении адгезий как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях. Помимо механического разобщения десерозированных тканей, ее применение уменьшает площадь поврежденного мезотелия. После нанесения на поврежденный участок брюшины превращается в гель через 8 часов и не требует дополнительной фиксации, удобна при использовании лапароскопическим доступом [37; 43; 122]. Недостатком данного

барьера является его неэффективность в присутствии даже небольшого кровотечения.

Такой же недостаток характерен для препарата Seprafilm (химически-обработанный гиалуронат и карбоксиметилцеллюлоза). Через 24 часа после применения превращается в гидрофильный гель, обеспечивая защитный эффект до 1 недели на весь критический период ремезотелизации. Полностью выводится из организма через 28 дней. Уменьшает частоту формирования спаек в области применения до 50%. К недостаткам препарата относятся препятствование заживлению анастомозов и повышение частоты образования абсцессов [55; 105]

Гелевая система Spraygel (Confluent Surgical, USA) уменьшает частоту и выраженность формирования спаек. При интраоперационном распылении в брюшной полости создает гидрогелевую пленку, формирующую физический барьер, и сохраняется до 7 дней, а затем выводится почками. Недостатком является сложность в применении [105].

Ряд авторов для предотвращения спаечного процесса предлагают снизить ацетилирующую способность организма в области повреждения брюшины путем ингибирования лизилоксидазы медь<sup>+</sup> и пиридоксилсодержащего фермента. Для чего используют изонидез, представляющий собой изониазид в растворе гемодеза. Ингибируя активность лизилоксидазы за счет связывания ионов меди и активного центра этого фермента в нерастворимые комплексы, изониазид разобщает ион металла и его активный центр, таким образом препятствуя формированию специфических фермент-субстратных комплексов, блокирует возможность каталитического окисления субстрата [50].

В последние годы в нашей стране для профилактики послеоперационного спаечного процесса широкое распространение получил отечественный препарат «Мезогель», который состоит из производных целлюлозы. Мезогель не оказывает токсического, алергизирующего и местно-раздражающего действия на брюшину. Эффективен в присутствии экссудата, крови, не является питательной средой для микроорганизмов, не инкапсулируется [18; 45; 48].

## РЕЗЮМЕ

За последние 10 лет в поисковых базах PubMed и e-library представлены результаты многих отечественных и зарубежных исследований, предложено свыше 30 фармакологических препаратов и биологически активных добавок с целью профилактики послеоперационного спаечного процесса. Огромный интерес со стороны исследователей к решению данной проблемы подтверждает высокую актуальность данного осложнения, а также рост количества оперативных вмешательств и затрат здравоохранения на лечение спаечной болезни, обусловленные повторными госпитализациями в стационар, свидетельствуют об отсутствии оптимального способа профилактики самого распространенного послеоперационного осложнения в абдоминальной хирургии и оперативной гинекологии. Данные обстоятельства являются результатом неясности патофизиологических основ адгезиогенеза. А определенные успехи в решении данной проблемы носят лишь спорадический характер и представляют собой попытки исключительно механическим путем разграничить поврежденные поверхности брюшины либо воздействовать на отдельные патогенетические звенья воспаления. Остается много спорного и нерешенного в объяснении рецидива болезни даже в случае предшествующего использования средств первичной и вторичной профилактики спаек, что порождает разноречивые подходы к профилактике этого осложнения [36; 107].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Организация экспериментов с лабораторными животными и описание экспериментальных моделей

Экспериментальное исследование выполнено на половозрелых крысах линии Wistar обоих полов массой 200 – 250 гр. общим количеством 235 животных. Для исследования отбирались животные без внешних признаков заболевания, прошедшие карантин в НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН г. Пущино, Московской области (ветеринарное свидетельство 250 № 0771795 от 10.08.2016 г.). Содержались в ЦНИЛ Южно-Уральского Государственного медицинского университета (при комнатной температуре  $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , влажности  $55\% \pm 10\%$ , 12:12 часовом световом режиме) питьевом и пищевом режимах (договор поставки №1511/16-Т от 10.08.2016 г.). Исследование составило 4 серии экспериментов (таблица 5).

Лабораторные животные выводились из эксперимента путем обескровливания под наркозом, методом забора максимально возможного объема циркулирующей крови, методом транскutánной кардиальной пункции и, как следствие, остановки сердечной деятельности и дыхания в соответствии с рекомендациями FELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations), с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Протокол исследования соответствует этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных, одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВПО ЮУГМУ (протокол заседания №11 от 13.11.2015 г.).

Таблица 5 – Распределение животных в эксперименте

Серия	Задачи исследования	Количество животных
1	Изучение распространенности и выраженности адгезиогенеза брюшины, его морфологическая оценка после воздействия различных травмирующих механических факторов на 21-е сутки после операции	60
2	Сравнение результатов лабораторного исследования гемостаза крови крыс на 3-и сутки после операции	35
3	Оценка распространенности и выраженности спаечного процесса брюшины после открытого тотального адгезиолизиса на 21-е сутки после операции	60
4	Изучение морфологических изменений брюшины, на 21-е сутки после оперативного адгезиолизиса и применения 4% раствора икодекстрина	80

## 2.2 Методика моделирования спаечного процесса

Операции на животных проводились в асептических условиях с использованием общего обезболивания, достигнутого однократным, внутрибрюшным введением раствора тилетамина и золазепам (Zoletil, Virbac) в дозировке 20-40 мг/кг. Передняя брюшная стенка освобождалась от шерсти, двукратно обрабатывалась раствором повидон-йода, производилась срединная лапаротомия длиной разреза до 4 см. с помощью скальпеля и хирургических ножниц. Дальнейшее вмешательство выполнялось асептическим

травматическим способом и определялось планом рандомизации. Париетальная брюшина правой мезогастральной области подвергалась гидравлической препаровке 3 мл 0,9% NaCl, отсепаровывалась и иссекалась на площади 1,5 см<sup>2</sup> поверхности с помощью хирургических ножниц до появления капиллярного кровотечения. Слепая кишка на всем протяжении подвергалась скарификации сухой марлевой салфеткой до появления «кровоавой росы» [25]. По завершении операции в брюшную полость вводилось 2 мл. теплого физиологического раствора, послеоперационная рана послойно ушивалась 3/0 Prolen, Ethicon. Время операции у всех лабораторных животных составляло не более 20 минут, вмешательство выполнялось одним хирургом.

### 2.3 Сравнение способов моделирования спаечного процесса

**В 1-й серии эксперимента** все животные по способу нанесения повреждения были поделены на группы (таблица 6):

Таблица 6 – Распределение животных по группам

№ Группы	Способ моделирования спаечного процесса	Количество животных
1	Десерозирование только париетальной брюшины	15
2	Десерозирование обоих листков брюшины	15
3	Десерозирование обоих листков брюшины и фиксация 4-х узловых швов на париетальную стенку (3/0 Prolen, Ethicon).	15
4	Десерозирование обоих листков брюшины и фиксация на париетальный листок сетчатого эндопротеза (Ethicon Physiomesh).	15

Группа 1. Париетальная брюшина правой мезогастральной области подвергалась предварительной гидравлической препаровке 3 мл 0,9% NaCl, затем отсепаровывалась и иссекалась на площади 1,5 см<sup>2</sup> поверхности с помощью хирургических ножниц до появления капиллярного кровотечения.

Группа 2. Моделирование спаечного процесса производилось по вышеописанной методике асептическим травматическим способом [25].

Группа 3. Спаечный процесс моделировался тем же способом, что и в предыдущей группе. В дополнении ко всему на десерозированную париетальную брюшину правой мезогастральной области накладывались 4 узловых шва (3/0 Prolene, Ethicon) [168] (рисунок 2).

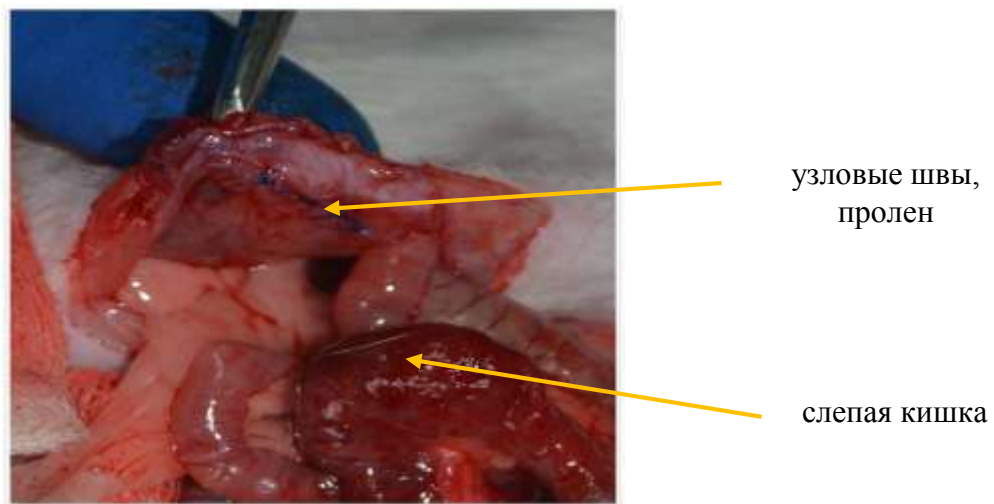


Рисунок 2 – Наложение швов на париетальную брюшину (n=15)

Группа 4. Производилось моделирование спаечного процесса по стандартной методике [25]. На десерозированную париетальную брюшину правой мезогастральной области накладывался сетчатый эндопротез размером 1,5\*2 см. (Prolen, Ethicon), подшивался 4-мя швами (3/0 Prolen, Ethicon) (рисунок 3).

Через 21 день производилась аутопсия животных. Изучались патологические изменения в брюшной полости. Полученные данные статистически обрабатывались с помощью SPSS 20.0 и были описаны медианой (Me) с 25% и 75% процентиллями. Критерий Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни использовались для выявления межгрупповых различий. Статистические



гипотезы проверялись при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ . [8; 9; 10; 11; 23; 33; 49].

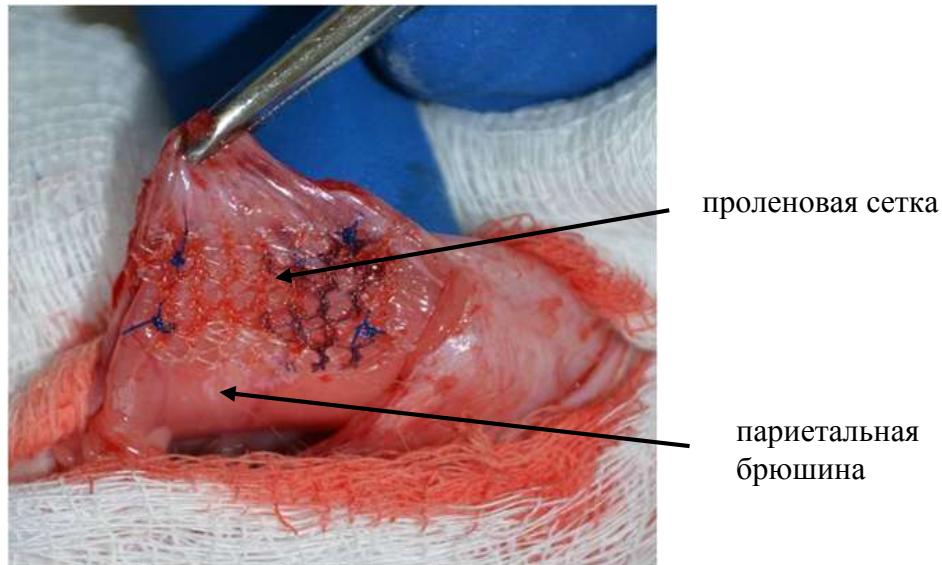


Рисунок 3 - Размещение проленового эндопротеза (n=15)

## 2.4 Биохимический метод оценки гемостаза крови животных

Во 2-й серии эксперимента 35 животным выполнялась срединная лапаротомия, моделировался спаечный процесс по стандартной методике. В завершении операции в брюшную полость вводилось 2 мл. теплого физиологического раствора, и рана послойно ушивалась. На 3-е сутки осуществляли забор крови у крыс под общей анестезией.

### 2.4.1 Забор образцов крови у экспериментальных животных

Пробы крови крыс отбирали в изолированном и тихом помещении, в которое животное доставлялось в индивидуальной клетке, начиная с 9 часов утра. После трехкратной обработки операционного поля грудной клетки производилась транскутанная пункция сердца крысы одноразовым шприцем. Затем медленно осуществлялся забор крови в одноразовые пластиковые пробирки с 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1.

### 2.4.2 Приготовление анализируемых образцов крови

Полученную стабилизированную кровь животных размещали в центрифугу и на протяжении 7 минут при 1000 об/мин. и центробежной силе 240 g, производилось приготовление плазмы крови. В последующем осуществлялся перенос обогащенной тромбоцитами плазмы в отдельную пластиковую пробирку. Далее полученный образец подвергали повторному центрифугированию продолжительностью 15 минут на 3000 об/мин. и центробежной силе вращения 1200 g., что в итоге приводило к получению плазмы с низким содержанием тромбоцитов. Процедура центрифугирования выполнялась следом за забором крови, а отбор плазмы на исследование непосредственно после процедуры воздействия центробежных сил на образец крови. При наличии гемолиза и сгустков в образцах плазмы крови они к дальнейшему исследованию не допускались. Но если было необходимо использовать сыворотку крови, ее получение осуществляли отстаиванием при комнатной температуре в течение 1 часа свернувшейся крови с целью образования сгустка. А затем помещали в центрифугу, придавали скорость вращения 1500-3000 об/мин. при средних значениях относительной центробежной силы 500-1000 g. на время не более 15-20 минут. Более высокая скорость вращения считалась недопустимой по причине высокой вероятности гемолиза исследуемой сыворотки. Таким образом полученный биоматериал отделялся от форменных элементов крови и переносился в вакутайнер с плотно фиксируемой крышкой. Исследование липемической либо гемолизированной сыворотки не производилось.

Длительную экспозицию сыворотки при ее получении над форменными элементами крови не допускали по причине возможного поглощения и инактивирования эритроцитами и лейкоцитами ряда гормонов, так как это могло привести к снижению концентрации этих веществ в исследуемой пробе. В ходе проведения анализа образцы сыворотки хранили не более 1,5-3

часов с момента ее приготовления при комнатной температуре. Если исследование было отсроченным, то биоматериал тотчас замораживали и хранили ограниченное время при температуре минус 20°C.

Учитывая факт вероятного образования кристаллов льда при медленном замораживании исследуемого раствора, которые могут изменить молекулярную структуру отдельных исследуемых белков и гормонов, замороженную сыворотку хранили в плотно закрытых пробирках с целью предотвращения дегидратации полученного материала, вызывающей изменение концентрации исследуемого вещества. В результате чего мог быть получен неправильный результат. Во избежание теплового шока процесс размораживания биоматериала был медленным и постепенным. Перед постановкой анализа анализируемый образец тщательно перемешивался для предотвращения образования градиента концентрации сывороточных белков при их размораживании. Температура реагентов и анализируемых образцов была одинаковой (комнатной). Не допускалось размораживание и повторное замораживание образцов.

### **2.4.3 Исследование антикоагуляционного, коагуляционного и фибринолитического потенциала крови в послеоперационном периоде у экспериментальных животных**

Серию тестов для исследования состояния коагуляционного звена системы гемостаза лабораторных крыс осуществляли на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 «Solar» (Республика Беларусь, г. Минск) с использованием реактивов фирмы НПО «РЕНАМ» (г. Москва, Россия).

#### **2.4.3.1 Методика определения АЧТВ (АЧТВ-тест)**

АЧТВ-тест является одним из наиболее широко распространенных скрининговых тестов для оценки внутреннего каскада свертывания плазмы, что

имеет большое практическое значение в диагностике послеоперационных тромбоэмболических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) различного генеза, а также необходим для контроля терапии гепарином.

Методика выполнения основана на добавлении к исследуемому биоматериалу (плазма) крови животного реагента, представляющего собой водный раствор эллаговой кислоты (активирует внутренний путь свертывания) с добавлением соевых фосфолипидов. Единицей измерения АПТВ является секунда (сек.), выражающая временной промежуток от момента добавления ионов кальция до образования сгустка [22] (таблица 7).

#### **2.4.3.2 Определение протромбинового времени (протромбиновый тест)**

Данный тест получил широкое применение для анализа активности факторов протромбинового комплекса, который позволяет оценить внешний путь механизма свертывания крови (превращение протромбина в тромбин). Необходимость определения протромбинового времени (ПВ) диктована мониторингом состояния функции печени, выявлением дефицита витамина К и оценкой контроля эффективности лечебного действия антикоагулянтов.

В условиях добавления ионов кальция к исследуемому биоматериалу (цитратная плазма) и в избыточном содержании тканевого тромбопластина - время образования фибринового сгустка зависит лишь от факторов внешнего пути механизма свертывания крови. Величина ПВ выражалась в сек. [22] (таблица 7).

#### **2.4.3.3 Определение величины тромбинового времени**

Скрининговым тестом оценки коагуляционной системы крови является тромбиновое время (ТВ), определение которого позволяет оценить конечный этап свертывания крови – скорость превращения фибриногена в фибрин. Данный

тест используют для определения уровня функциональной активности белка фибриногена и содержания в плазме ингибиторов тромбина – продукты деградации фибрина (фибриногена). Тест тромбиновое время основан на добавлении тромбина со стандартной активностью в полученный биоматериал (плазму крови). Тромбин изолировано (без участия других факторов свертывания крови) инициирует превращение фибриногена в фибрин. Таким образом определялась конечная точка времени свертывания плазмы крови экспериментальных животных. Необходимое время для этого выражалось в секундах (сек.) [22] (таблица 7).

#### **2.4.3.4 Метод количественного определения фибриногена (Фибриноген-тест)**

Основным методом исследования системы гемостаза является метод количественного определения фибриногена методом Клауса. Фибриноген является острофазным белком плазмы с большой молекулярной массой, структурная формула которого представлена димерной удлиненной молекулой, содержащей три полипептидные цепи, соединенные дисульфидными мостиками. Методика определения фибриногена основана на высушивании и взвешивании полученного сгустка, образовавшегося при добавлении тромбина стандартной активности к определенному объему плазмы раствора. Концентрацию фибриногена у лабораторных животных выражали в г/л [22] (таблица 7).

#### **2.4.3.5 Определение растворимых фибрин-мономерных комплексов**

РФМК-тест (фенантролиновая проба) основан на определении времени появления хлопьев фибрина в плазме крови в результате добавления к биоматериалу о-фенантролина. Это время короче тем, чем выше концентрация содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов. Тромбинемия, которая является одним из основных признаков внутрисосудистого свертывания

крови при тромбозах и ДВС-синдрома различного генеза, представляется основной целью проведения 0-фенантролиновой пробы. Отличительной особенностью последней является простота постановки в сравнении с распространенными этаноловым,  $\beta$ -нафтоловым и протаминсульфатным тестами. К тому же количественное выражение результатов пробы позволяет проводить динамический контроль за содержанием РФМК в ходе эксперимента. Референсными значениями по данному тесту являются  $3,38 \pm 0,02$  мг/100мл, с верхним пределом нормы – 4,0 мг/100 мл. [22].

#### **2.4.3.6 Определение XIIa - калликреин - зависимого фибринолиза**

Целью исследования системы фибринолиза крови крыс явилась оценка обоих механизмов образования плазминогена (внешний и внутренний путь). Для этого мы использовали важнейший и основной метод, основанный на определении фибринолитической активности эуглобулиновой фракции плазмы крови животного. В основу метода XIIa-зависимого фибринолиза положена способность ускорения лизиса эуглобулинов, полученных из обработанной каолином бедной тромбоцитами плазмы. На первом этапе из исследуемой плазмы выделяют эуглобулиновую фракцию, в которой с помощью каолина активирован «мост»: «фактор XIIa → калликреин → плазминоген». И затем определяют эуглобулиновый лизис при такой активации. Результат выражали в минутах [22] (таблица 7).

#### **2.4.3.7 Определение активности естественного прогрессивного антикоагулянта антитромбина III**

Антитромбин III является физиологическим антикоагулянтом, по своей природе это гликопротеид, основной эффект - ингибирование тромбина, благодаря образованию необратимого комплекса тромбин – антитромбин.

Помимо этого, блокирует активность некоторых активных факторов свертывания крови (Ха, XIIa, IXa и др.). Доля физиологической антикоагулянтной активности антитромбина III в среднем составляет 80% от общей. Данный гликопротеид вырабатывается в эндотелии и гепатоцитами.

В исследуемой разведенной плазме в присутствии гепарина антитромбин III быстро инактивирует  $\alpha$ -тромбин, что ведет к увеличению времени, необходимого для свертывания крови. Поэтому времени в сек. и оценивается активность антитромбина [22].

#### **2.4.3.8 Определение активности плазминогена оптическим методом**

Основную роль как в первичном, так и во вторичном фибринолизе играет активный фермент – плазмин. В физиологических условиях его концентрация в плазме крови высока, но данный фермент содержится в форме своего неактивного предшественника – плазминогена. Соответственно плазминоген при определенных условиях способен активироваться до плазмина различными путями. Наиболее важным природным активатором плазминогена, как уже было выше упомянуто, является тканевой активатор плазминогена (ТАП). ТАП синтезируется и выделяется эндотелиальными клетками сосудов. Стрептокиназа из гемолитического стрептококка и урокиназа почек также могут активировать ТАП. В послеоперационном периоде может происходить потребление плазминогена, свидетельствующее о фибринолизе.

Способность плазминогена образовывать комплекс со стрептокиназой и последующий гидролиз им пептидного хромогенного субстрата легли в основу метода определения активности плазминогена крови крыс. Результатом указанного взаимодействия будет высвобождение пара-нитроанилина, концентрация которого прямопропорциональна активности плазминогена и будет служить мерой количественного содержания исследуемого предшественника плазмина. Результат показан в % [22].

Таблица 7 – Исследуемые параметры крови крыс

Тест	Норма*
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	12,2 – 16,7 с
Протромбиновое время (ПВ), с	20,6 – 23,9 с
Тромбиновое время (ТВ), с	36,5 – 50,3 с
Фибриноген, г/л	1,06 – 1,6 г/л
Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), мин	4-10 <sup>1</sup> мин.
Ортофенантролиновый тест (РФМК), мг%	3,38±0,02 мг/100 мл, с верхним пределом нормы 4,0 мг/100 мл.
Концентрация плазминогена %	100±6 <sup>1</sup> (75-140) <sup>1</sup> %
Антитромбин %	75 - 140 <sup>1</sup> %

Примечание: \*норма приведена по данным монографии для нелинейных лабораторных крыс (Юшков Б.Г., Черешнев В.А. Понятие нормы в физиологии (физиологические константы лабораторных животных). – Москва, 2016, 616 с.) [54]

Через 21 день с момента предшествующей лапаротомии производилась аутопсия животных, изучались морфологические изменения брюшной полости с использованием визуально-описательной методики. По их результатам все крысы были поделены на 2 группы. 1-ю группу составили животные, у которых развился спаечный процесс брюшины. 2-ю группу составили крысы, у которых спаек не было.

## 2.5 Оценка морфологических изменений брюшины после адгезиолизиса

В 3-й серии эксперимента, на первом этапе 60 животным производилась срединная лапаротомия и моделирование спаечного процесса по



стандартной методике путем десерозирования париетальной брюшины правой мезогастральной области и купола слепой кишки. Спустя 21 день, выполнялась релапаротомия, ревизия органов брюшной полости. Крысы, у которых произошла полная ремезотелизация поврежденной брюшины, выводились из эксперимента. В случае развития спаечного процесса производился тотальный адгезиолизис как в области предшествующего повреждения, так и в других анатомических областях брюшной полости. По завершении операции рана послойно ушивалась. Через 3 недели производилась аутопсия животных, изучались патологические изменения брюшины.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрический критерий Уилкоксона с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия с  $p < 0,05$  [9; 10; 11; 33].

## **2.6 Сравнение эффективности средств профилактики спаек**

**В 4-й серии эксперимента** после моделирования спаечного процесса по стандартной методике 80 крысам и фиксации проленового эндопротеза в правой мезогастральной области брюшной полости через 21 день производилась релапаротомия. В случае развития спаечного процесса производился адгезиолизис как в области предшествующего повреждения, так и в других анатомических областях брюшной полости. Париетальная брюшина правой мезогастральной области в проекции расположения сетчатого эндопротеза, и висцеральная брюшина слепой кишки подвергались повторному десерозированию асептическим травматическим способом. Дальнейшее вмешательство определялось планом рандомизации (таблица 8).

Во II-й группе животных ( $n=23$ ) по завершении операции, после укладки кишечника в брюшной полости и придания ему среднефизиологического положения он укрывался противоспаечной мембраной размером 3 на 4 см., таким образом, чтобы десерозированные поверхности обеих

листочков брюшины были разделены данным барьером. Границы мембраны выступали за края поврежденных участков не менее 0.5 см. (рисунок 4).

Таблица 8 – Распределение животных по способу профилактики спаек

№ группы	Способ профилактики	Количество крыс
1 (контроль)	перед послойным ушиванием послеоперационной раны, интраперитонеально вводилось 10 мл/кг раствора 0,9% NaCl	23
2	в правую мезогастральную область помещалась противоспаечная мембрана КолГара размером 2,5*3 см для разобщения смежных десерозированных листочков брюшины и послеоперационного рубца (рис.4)	23
3	перед послойным ушиванием послеоперационной раны внутрибрюшинно вводилось 10 мл/кг раствора 4% Икодекстрина	23
4	данную группу составили животные, у которых спаечный процесс не развился, им производилось повторное десерозирование брюшины и вводилось 10 мл/кг раствора 0,9% NaCl;	11

В качестве профилактики спаек в данной группе мы использовали КолГара барьер (*мембрана*), рассасывающийся коллагеновый противоспаечный (CollaGuard, Syntacoll GmbH, Германия) размерами 15 на 20 см., который представляет собой стерильную, биорассасывающуюся, прозрачную мембрану, состоящую из ренатурированного лошадиного коллагена. Она способствует грануляции и регенерации поврежденного мезотелия. КолГара содержит 4 мг. коллагена на см<sup>2</sup> и является временным полностью биodeградируемым барьером [4; 38; 39; 53]. Гемостаз происходит, когда кровь вступает в контакт с выделившимися факторами и взаимодействует с эндогенными или

ренатурированными коллагеновыми волокнами, схожими с волокнами мембраны КолГара.

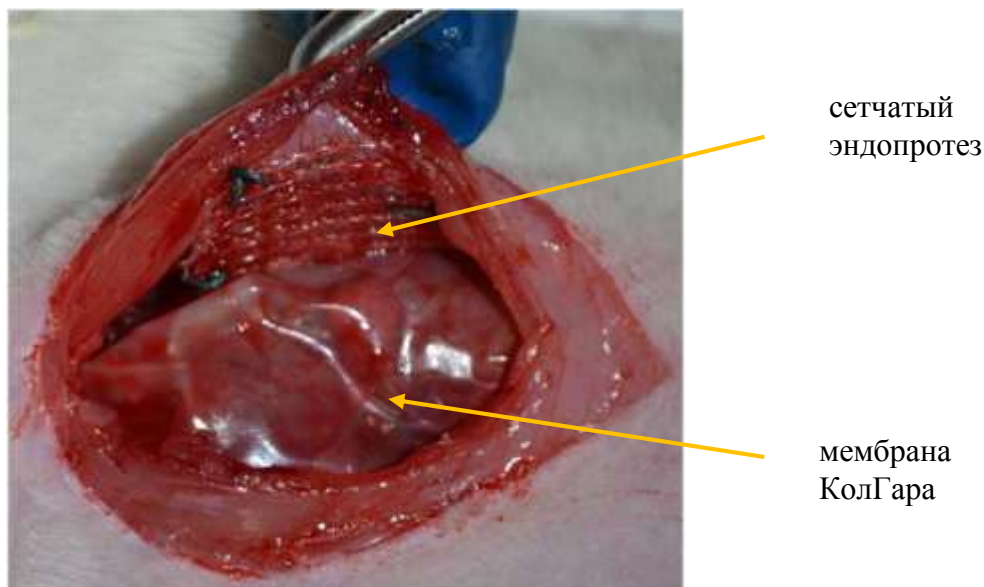


Рисунок 4 - Размещение мембраны КолГара между петлями тонкой кишки, эндопротезом и послеоперационным рубцом

Через 3 недели производилась аутопсия животных и изучались патологические изменения брюшины. Полученные данные распространенности, зрелости спаек и степень адгезии каждой экспериментальной модели суммировались в каждой группе, подвергались статистической обработке с использованием программы SPSS 20.0 и представлены в виде медианы (Me) и 25% и 75% перцентилей [9; 10; 11; 33]. Для выявления межгрупповых различий использовали критерий Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез производилась при критическом уровне значимости 0,05, при попарном сравнении групп с учетом поправки Бонферони, критический уровень значимости составил 0,017.

## 2.7 Методика оценки морфологических изменений брюшины

По окончании каждой серии экспериментов производилась аутопсия животных, изучались морфологические изменения в брюшной полости с

использованием визуально-описательного метода. Методика представляет собой систему перевода качественных характеристик спаечного процесса в цифровые значения. Данные документировались с помощью аналогового фотоаппарата (Nikon D5100).

Показатели распространенности процесса, деформация органов брюшной полости и выраженность конкретных видов спаек в соответствии классификацией Diamond et.al. [79; 107; 114] (таблица 9, оценивались двумя экспертами, не информированными о сути эксперимента, но владеющими методикой оценки выраженности спаечного процесса. Полученные баллы суммировались и подвергались статистической обработке.

Таблица 9 – Шкала распространенности спаечного процесса Diamond et al.

Степень распространенности	Баллы
- 0%	0
- < 25%	1
- < 50%	2
- < 75%	3
- > 75%	4
Степень зрелости	
Нет спаек	0
Перепончатые, аваскуляризованные	1
Средней толщины, аваскуляризованные	2
Плотные спайки, ограничено кровоснабженные	3
Плотные, обильно васкуляризованные	4
Степень адгезии	
Нет спаек	0
Отделяются спонтанно	1
Разделяются тупым путем	2
Требуют рассечения острым путем	3
Всего	11

## 2.8. Общая характеристика группы больных и клинический метод исследования (таблица 10)

Таблица 10 – Характеристика клинических групп исследования

Дизайн исследования	Характеристика клинической группы	Кол-во больных
ретроспективное	пациенты с установленным диагнозом «послеоперационная спаечная болезнь брюшины».	168
проспективное	пациенты, прооперированные по поводу хирургических заболеваний, у которых проводилась интраоперационная вторичная профилактика спаечного процесса.	20

1. На первом этапе нами было проведено одномоментное ретроспективное исследование. Больные находились на лечение в хирургических отделениях ГБУЗ Челябинской областной клинической больницы и НУЗ Дорожной клинической больницы на ст.Челябинск ОАО «РЖД» в период с 2011 по 2015 год включительно. По данным историй болезни, отбирались пациенты с окончательным диагнозом K56.5 - кишечные сращения (спайки) с непроходимостью в соответствии с МКБ-10 (таблица 10).

Был изучен анамнез пациентов: соматические и хирургические заболевания, особенности преморбидного фона, характер перенесенных ранее оперативных вмешательств. Особое внимание мы уделяли изучению предшествующих абдоминальных операций.

Из дополнительных методов изучался стандартный спектр обследования для госпитализации в оперативное отделение (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма). Особое внимание уделялось рентгенологическому (обзорная рентгенография, проба Напалкова) и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

2. На 2-м этапе нами было проведено проспективное рандомизированное слепое исследование, объектом которого явились 20 больных, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях ГБУЗ Челябинской областной клинической больницы в период с 2014 по 2018 год включительно. Все больные соответствовали критериям включения и исключения из исследования. Пациенты были нами прооперированы под руководством профессора Бондаревского И.А. (рисунок 5).

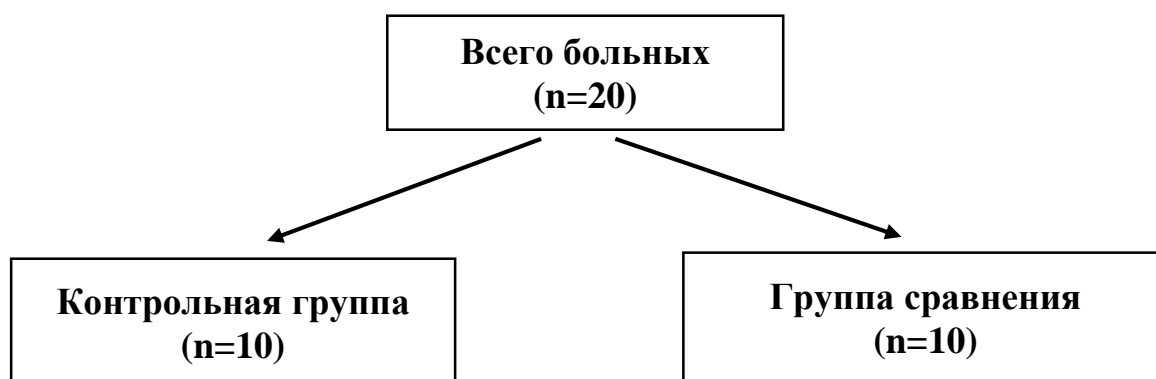


Рисунок 5 - Распределение больных по группам профилактики спаек

Вся клиническая часть нашего исследования осуществлялась в соответствии с Федеральным законом №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 года.

### **2.8.1 Критерии включения и исключения пациентов из исследования**

#### **Критерии включения:**

- добровольное согласие на участие;
- отсутствие в анамнезе СББ, предшествующих абдоминальных операций не ранее чем 6 месяцев;

#### **Критерии исключения:**

- наличие перитонита;
- синдром соединительнотканной дисплазии в анамнезе (ДСТ) (физикальное

обследование, определение оксипролина и гликозаминогликанов в суточной пробе мочи);

- наличие у больных врожденных и приобретенных тромбофилий, тромбоцитопений;
- наличие у больных врожденных и/или приобретенных состояний нарушений фибринолиза (гипоплазминогенемия, дисплазминогенемия, снижение выделения ИАП-1, хрон. ДВС.)
- наличие у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний, сопровождающихся развитием сердечной, легочной, печеночной или почечной недостаточности 2-3 стадии.
- наличие у пациента злокачественных опухолей (миелофтиз) или других заболеваний, потребовавших проведения курса терапии цитостатическими и/или гормональными препаратами в течение 5 лет перед настоящей госпитализацией.
- иммунодефицитные состояния;
- состояния после спленэктомии, гистерэктомии, простатэктомии;
- беременность и грудное вскармливание;
- известная и предполагаемая чувствительность к коллагену;
- нежелание принять участие в исследовании.

Таким образом 20 пациентов были поделены на 2 группы по завершении операции в соответствии с планом рандомизации (методом конвертов), проводилась вторичная профилактика спаек (рисунок 5).

### **2.8.2 Техника размещения противоспаечного барьера**

Во II-й группе больных (n=10) на этапе завершения операции производилось размещение противоспаечной мембраны размером 10 на 15 см. таким образом, чтобы отграничить область вмешательства от большого сальника и послеоперационного рубца. Границы мембраны выступали за края зоны манипуляции не менее чем на 2 см. Затем проводилось послойное ушивание раны (рисунки 6,7).

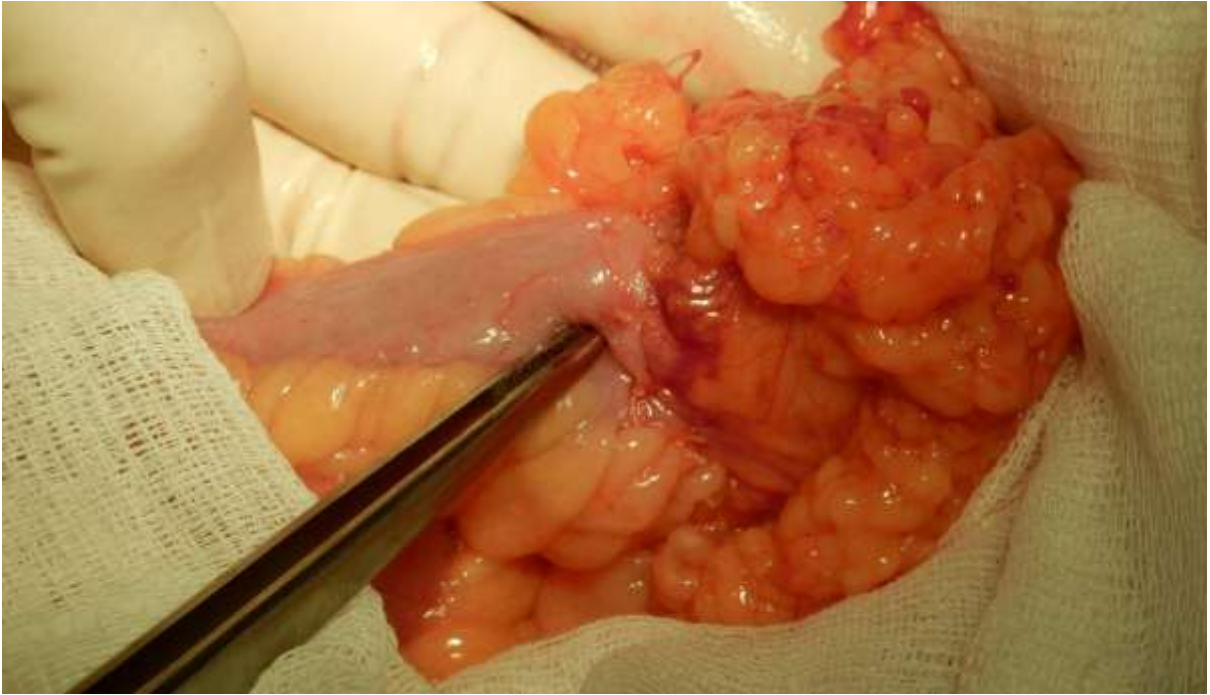


Рисунок 6 - Больная З. 41 год. Диагноз: ЖКБ, состояние после холецистэктомии (2015). Холедохолитиаз. Стриктура БДС. Сформирован гепатикоеюноанастомоз по Ру

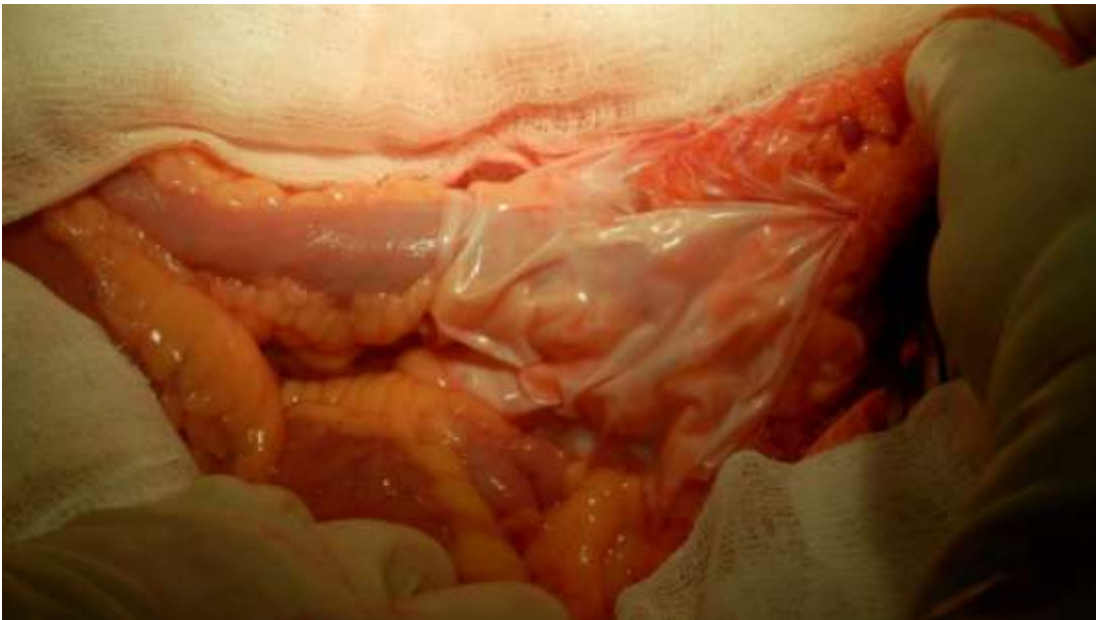


Рисунок 7 - Для профилактики спаечного процесса на сформированный анастомоз наложена мембрана КолГара, фиксирована узловыми швами к брюшине



### **2.8.3 Исследование качества жизни пациентов после операции**

Исследование проводилось с использованием опросника Гастроинтестинального индекса качества жизни (GIQLI). Опросник состоит из 36 вопросов (ответы в баллах – от 0 до 4) и отражает следующие аспекты качества жизни: физическое состояние, психоэмоциональное состояние, социальную адаптацию [110]. Для чего больные приглашались на повторный осмотр через 1 год после оперативного лечения. Качественным показателям жизни придавалось количественное значение, и они подвергались статистическому анализу.

### **2.9 Методы статистической обработки данных**

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ статистической обработки данных «IBM SPSS for Windows 20.0» [9; 10; 11; 33].

Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде медиана  $\pm$  процентиля. Для сравнения групп использовались непараметрические критерий Крускала – Уолиса, U критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферони, критерий Уилкоксона с поправкой Йетса, односторонний точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия с  $p < 0,05$ . Для построения прогностической модели использовали анализ классификаций с применением ROC-кривых.

## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Сравнение методик моделирования спаечного процесса

В ходе эксперимента 4 крысы выведены из него по причинеам септических осложнений (n=1), ятрогенного повреждения магистральной артерии (n=1), эвисцерации органов брюшной полости вследствие аутоканибализма (n=2).

**Группа 1: десерозирование париетальной брюшины (n=13);**

В этой группе лабораторных животных при релапаротомии спаечных сращений как в месте непосредственного механического повреждения брюшины, так и за его пределами выявлено не было 0% (n=0). Участок механической травмы париетальной брюшины полностью ремезотелизирован.

**Группа 2: десерозирование обоих листков (n=15, Me=5,00 [0,00; 5,00], 95% ДИ 1,65-5,02);**

При аутопсии крыс данной группы спаечные сращения в месте предшествующей механической травмы развились в 10 (67%) случаях. Геморрагически измененная поверхность слепой кишки сочеталась с деформацией стенки. У 3 крыс спайки были плоскостными, плотными, в длину не превышающими 0,5 см. В 1 случае адгезивные изменения были представлены перепончатым тяжем. У других 6 экспериментальных моделей произошло интимное срастание купола слепой кишки с пристеночной брюшиной в месте перитонеальной травмы, поддающееся разделению тупым путем.

Хотя время с момента предыдущей лапаротомии было одинаково, зрелость спаек была вариабельной: от аваскуляризованной перепончатой (n=1), плоскостных (n=3) и сращений слепой кишки с вентральным листком (n=3) до умеренно и обильно васкуляризованных образований стенки слепой кишки с париетальной брюшиной (n=3) (рисунок 8).

Адгезия ранее поврежденных органов была изолированной лишь у 6 крыс, у 4 других моделей, кроме того, прежде нетравмированная стенка тонкой кишки была патологически изменена.

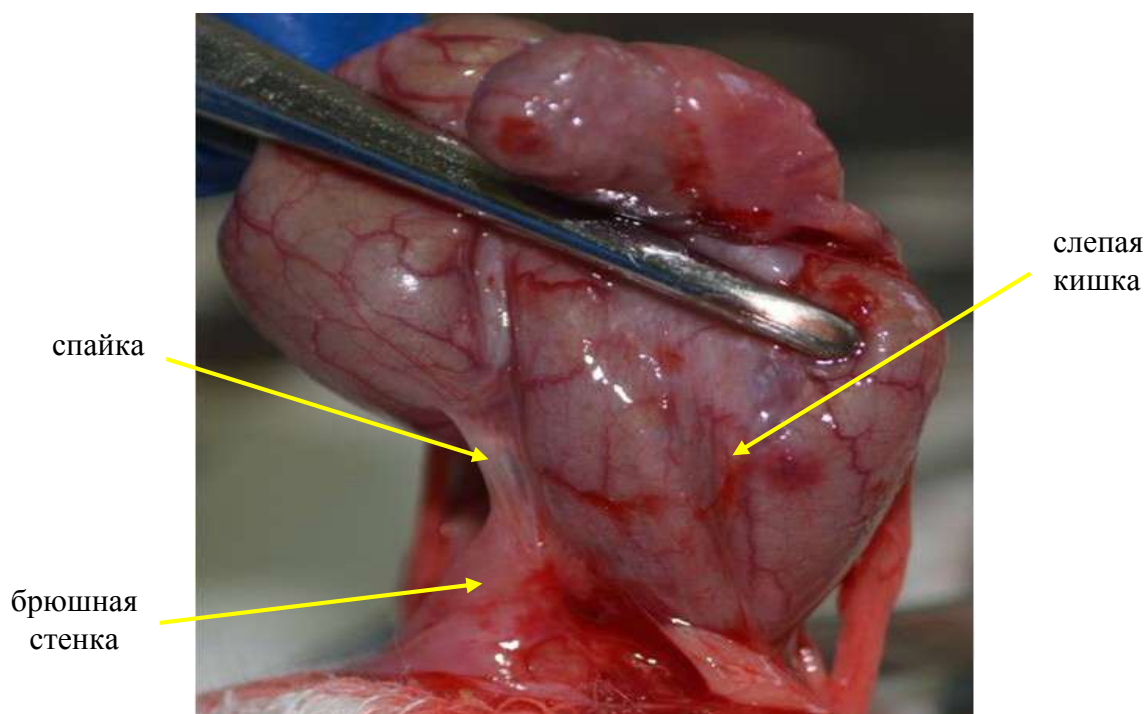


Рисунок 8 – Плоскостная парието-висцеральная спайка (21 сут.)

Сращения измененных органов поддавались разделению тупым способом. Из перечисленных случаев лишь у 3-х крыс в спайкообразовании участвовал сальник (таблица 11).

**Группа 3: десерозирование обоих листков брюшины с наложением узловых швов** (n=14; Me=6,00, [5,00;9,00]; 95% ДИ 4,32-7,97).

В данной группе животных развитие послеоперационных изменений в брюшной полости носило неоднородный характер как по степени адгезии соседних органов, так и по вовлечению органов смежных анатомических областей. У 12 (86%) (p=0,018) животных данной группы развились исследуемые послеоперационные осложнения, из которых у 5 крыс слепая, тонкая кишки и сальник были патологически изменены. Стенки данных органов были припаяны к вентральному листку в области нахождения швов. Спаечные сращения у других экспериментальных моделей (n=4) представляли собой обильные шнуровидные и плоскостные тяжи, связывающие париетальный листок со слепой кишкой. У 3-х крыс данной группы сальник был подпаян к пристеночным швам (таблица 11).

В данной группе животных степень зрелости спаек была неоднородной: от плоскостных неваскуляризованных ( $n=3$ ) до умеренно васкуляризованной шнуровидной ( $n=1$ ) и интимных срастаний париетального листка с куполом слепой кишки ( $n=8$ ). Исследуемый патологический процесс в брюшной полости лишь в половине случаев развился на ранее поврежденных органах, в других 6 экспериментальных моделях адгезивный процесс распространялся в смежные анатомические области брюшной полости.

При попытке разделения купола слепой кишки и париетальной брюшины формировались глубокие десерозированные дефекты стенки органов, характеризующиеся умеренным кровотечением из капилляров. Поэтому такие патологические образования поддавались адгезиолизису только острым путем. Сальник был вовлечен в спаечный процесс в 9 случаях.

**Группа 4: десерозирование париетальной и висцеральной брюшины с применением стандартной проленовой сетки ( $n=14$ ; Me=7,00, [5,75;9,25]; 95% ДИ 4,88-8,70);**

У 12 животных (86%) ( $p=0,004$ ) данной группы развились послеоперационные спайки между разными отделами кишечника, сальником и вентральным листком брюшины в месте локализации проленовой сетки (рисунок 9).

Различная степень зрелости спаек сопровождалась разным уровнем васкуляризации, высоким в шнуровидных спайках ( $n=2$ ) и спаечных сращениях слепой кишки с вентральной стенкой ( $n=3$ ) (рисунок 9), умеренным в 4 спаечных сращениях и отсутствием в плоскостной спайке ( $n=1$ ) (таблица 11).

При аутопсии у 2 животных послеоперационные патологические изменения брюшины были ограничены областью предыдущего механического повреждения мезотелиального слоя брюшины. У 7 крыс процесс распространялся в другие анатомические области, в оставшихся 3-х случаях в массивный спаечный процесс были вовлечены все отделы брюшной полости.

При ручном разделении послеоперационных сращений тупым способом образовались глубокие десерозированные участки, сопровождающиеся массивным кровотечением из капилляров.

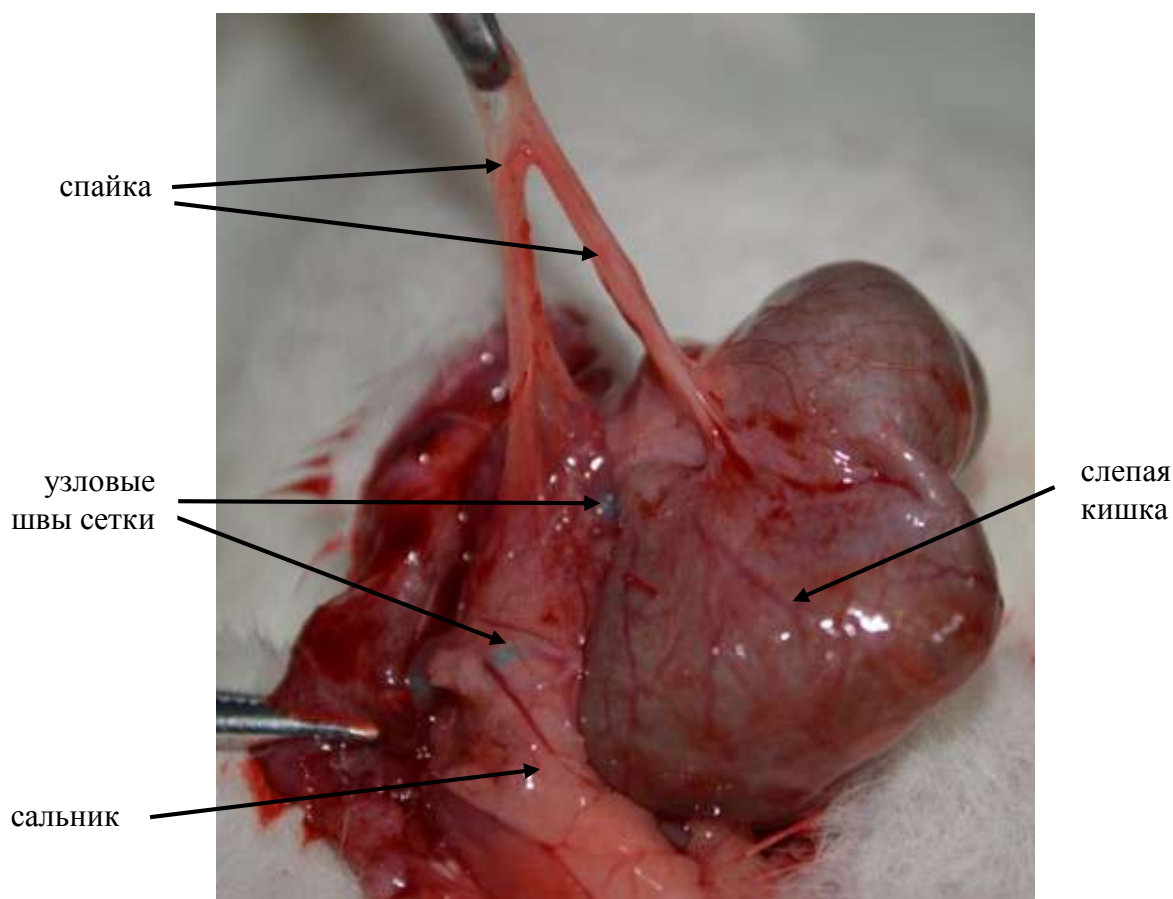


Рисунок 9 - Шнуровидные васкуляризованные спайки между сетчатым протезом и тонкой кишкой

У 6-ти крыс, из-за угрозы перфорации полого органа сращения удалось разделить только острым способом. У 2 лабораторных животных мезотелиальный слой травмированных участков брюшины был восстановлен. При ревизии брюшной полости патологических сращений как в области предшествующего вмешательства, так и за его пределами не выявлено.

Гипотеза об отсутствии межгрупповых различий (2,3,4-й групп) с использованием критерия Крускала-Уоллиса была отклонена,  $p=0,008$ . При попарном сравнении статистически значимое различие ( $p=0,004$ ) было выявлено между 2-й и 4-й группами, 2-й и 3-й группами ( $p=0,018$ ) (рисунок 10).

Таблица 11 – Характеристика распространенности и выраженности спаек

	группа II	группа III	группа IV
Количество животных	n=15	n=14	n=14
Число случаев развития спаечного процесса	9 (60%)	12 (86%)	12 (86%)
Распространенность адгезии в брюшной полости			
< 25%	7	6	2
< 50%	2	4	7
< 75%	-	2	3
> 75%	-	-	-
Степень зрелости спаек			
Перепончатые, аваскуляризованные	1	-	-
Средней толщины, аваскуляризованные	5	3	2
Плотные спайки, ограниченно кровоснабжены	2	5	4
Плотные, обильно васкуляризованные	1	4	6
Степень адгезии соседних органов			
Отделяются спонтанно	2	-	-
Разделяются тупым путем	6	7	6
Требуют рассечения, острым путем	1	5	6
		p=0,018	p=0,004

По результатам аутопсии животных первой группы можно судить о недостаточности изолированного повреждения париетальной брюшины для развития спаек (0%). Учитывая тот факт, что в 3-х других группах в спаечный процесс вовлекались участки тонкого и толстого кишечника, предварительно не подвергавшиеся скарификации, можно предположить, что висцеральная брюшина более подвержена послеоперационному адгезиогенезу в сравнении с париетальной.

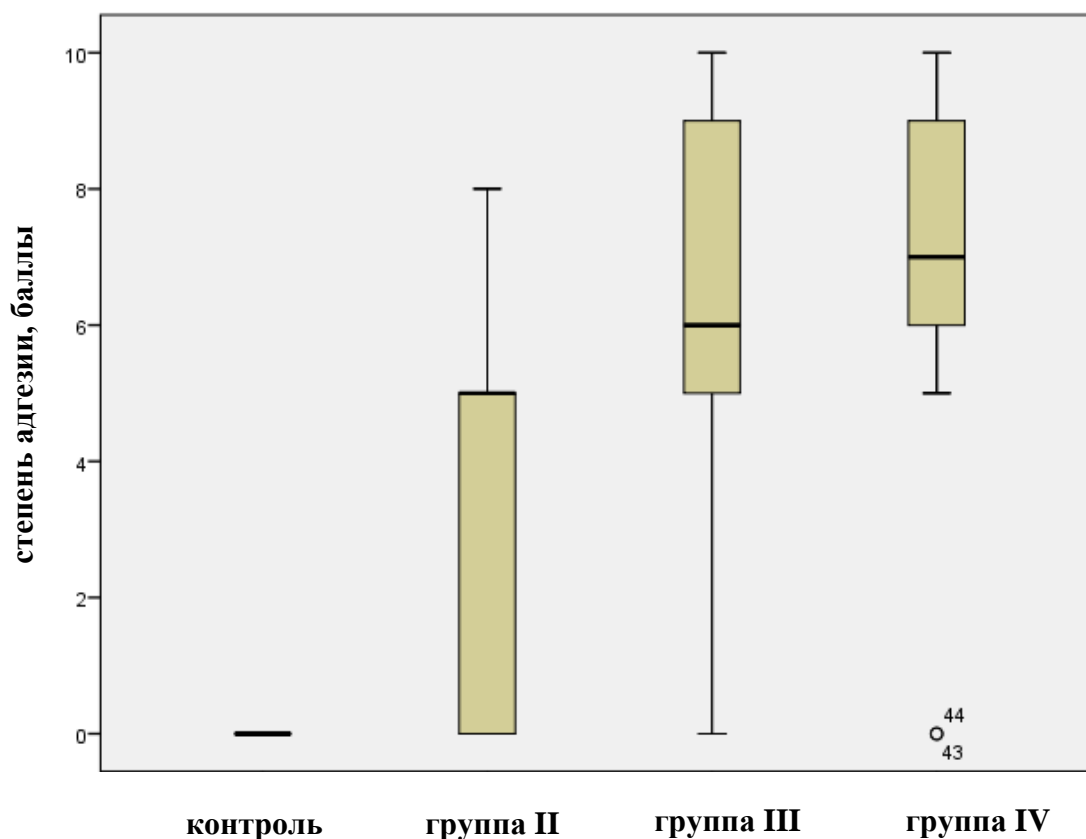


Рисунок 10 - Параметры распределения спаечного процесса в группах

### 3.2 Результаты исследования гемостаза крови крыс

Поддержание оптимального функционального состояния эндотелия сосудов и жидкого состояния крови в сосудистом русле – одно из ведущих условий сохранения постоянства внутренней среды организма, функционирования органов и систем, нарушение которого ведет к различным патологическим состояниям.

Физиологическое функционирование системы гемостаза происходит по принципу динамичности и надежности биологических систем при взаимодействии всех ее звеньев. Так, активация коагуляционного звена и тромбоцитов этой системы сочетается с одновременным повышением фибринолитического потенциала крови, по принципу механизма отрицательной обратной связи. Это взаимодействие обеспечивает жидкое состояние крови в

сосудистом русле, целостность его стенок и надежный гемостаз в месте повреждения сосудов брюшины, что в совокупности составляет гемостатический гемостаз [27; 28; 32; 119; 169; 177].

Система гемостаза имеет многоуровневую регуляцию, которая включает в себя вегетативную нервную систему. И в ответ на операцию, являющуюся стрессом для системы гемостаза, последняя отвечает единой универсальной реакцией повышения свертывания крови. Катаболические сдвиги, представляющие собой стресс-реакцию, характеризуются возникновением и усилением протеолитических процессов, сопровождающихся выбросом в кровь лизосомальных ферментов [119; 169; 177].

Активация каскада комплемента во время операции инициирует образование анафилотоксинов и терминальных комплексов комплемента, которые повреждают сосудистый эндотелий и также приводит к выработке цитокинов. Функция последних в данном случае заключается в стимулировании эндотелиальными клетками и моноцитами выработки тканевого фактора, в снижении содержания гликозаминогликанов в эндотелиальных клетках и в ингибировании тромбомодулиновой активности. Стенка сосуда при этом является матрицей для всех реакций коагуляционного и клеточного звеньев системы гемостаза. Активация тромбоцитов является следствием их адгезии, в результате происходит выделение тромбоксана, аденозиндифосфата, адреналина, серотонина, которые потенцируют в месте повреждения вазоконстрикцию и дальнейшее развитие процесса агрегации тромбоцитов. В результате в месте повреждения мезотелия брюшины в конечном итоге происходит образование первичной гемостатической пробки. В последующем происходит активизация структур тромбоцитарных мембран, что способствует образованию тромбина на их фосфолипидной поверхности, оседанию активированных комплексов и отложению фибрина. Расщепление последнего происходит тромбином до образования фибрин-мономера и фибринопептидов А и В.

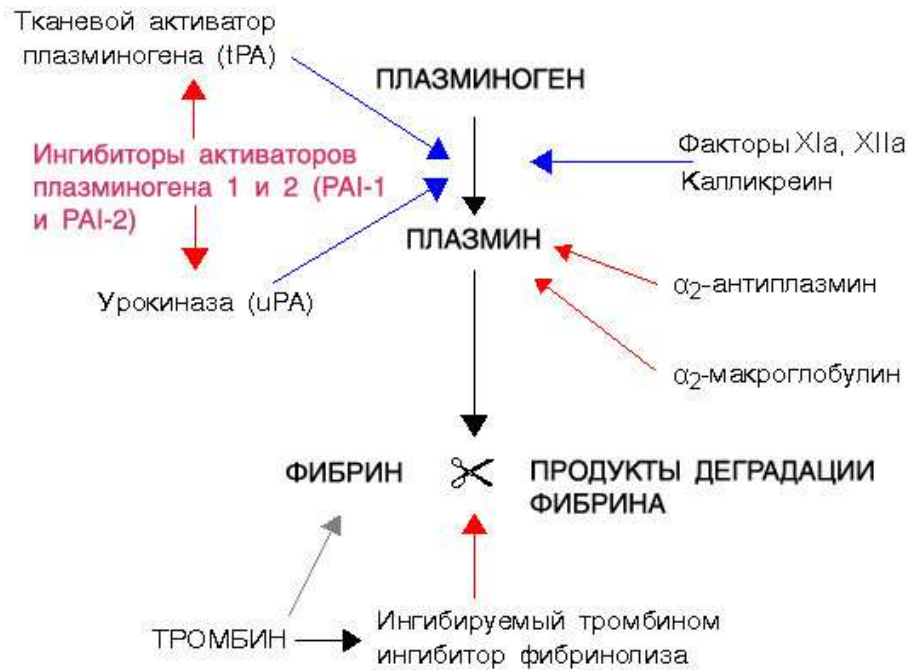


Количество образования тромбина напрямую зависит от травматичности операции: чем травматичнее операция, тем больше тромбина. Тканевая фибриназа содержится почти во всех тканях, поэтому при абдоминальных операциях усиление процесса фибринолиза большинством авторов связывается с высоким содержанием плазминогена в тканях органов брюшной полости. В физиологических условиях брюшина ускоряет фибринолиз на 23%, и замедляет его на 4,5% при воспалении. При тромбозе микроциркуляторного русла в участках повреждения отмечается снижение процесса фибринолиза разными тканями. Поэтому во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде, как системный ответ на стресс, происходит активация фибринолиза. Выброс в кровь катехоламинов, вазопрессина, брадикинина, гистамина, каллидина в ответ на боль влияет на выделение активатора плазминогена.

Резкая потеря функции активаторов фибринолиза тканевой жидкости при поступлении из поврежденных тканей в кровоток по причине разведения ведет к образованию малых количеств плазмина, способного растворить фибриноген и факторы свертывания крови. Тканевой тромбопластин, для сравнения, при разведении в десятки и сотни тысяч раз не теряет своей функциональной активности, тогда как активаторы фибринолиза (ТАП-1, ТАП-2) уже при разведении в 10-100 раз утрачивают свою функцию (рисунок 11).

Таким образом различная степень тяжести и длительности воздействия интраоперационной травмы приводит к различной степени нарушений, развивающихся в физиологических системах организма. Для того, чтобы установить степень выраженности изменений в показателях коагулянтного, антикоагулянтного потенциалов и фибринолитической активности крови, развивающихся во время операции и продолжающихся в послеоперационном периоде, нами были исследованы показатели гемостаза и фибринолиза у двух групп животных: у крыс с развившимся послеоперационным спаечным процессом (первая группа) и крыс, у которых произошло заживление

травмированной брюшины без формирования спаек (вторая группа) (таблица 12).



Примечание: синие стрелки - активаторы; красные стрелки – ингибиторы.

Рисунок 11 - Схема фибринолиза (<https://ru.wikipedia.org>).

Таблица 12 – Изменение показателей коагуляционного каскада крови крыс в послеоперационном периоде (3-сутки)

Наименование	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=9)	P
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	23,00 [9,00;36,00]	7,30 [4,50;9,00]	0,009
РФМК, мг %	4,00 [3,00;9,50]	5,00 [3,00;8,50]	0,969
Фибриноген, г/л	1,86 [1,44;2,67]	2,39 [1,91;3,16]	0,113
АЧТВ, с	21,85 [18,05;27,25]	26,2 [20,50;28,10]	0,101
ПВ, с	38,90	34,20	0,637

	[28,92;64,02]	[22,45;69,35]	
ТВ, с	63,85 [37,50;100,0]	78,70 [34,7;100,0]	0,969
Антитромбин %	103,35 [99,40;111,02]	102,39 [80,95;109,1]	0,101
Плазминоген %	1,10 [1,00;2,00]	3,50 [3,00;4,60]	0,0001

Для оценки состояния внутреннего и внешнего путей образования протромбиназы рассмотрим результаты серии тестов крыс со спаечным процессом и без него. Для определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) мы использовали основной тест оценки образования протромбиназы по внутреннему механизму, а для оценки внешнего пути необходимо было определение протромбинового времени (ПВ). Изменения в коагуляционном звене системы гемостаза на 3-и сутки послеоперационного периода выявлены во 2-й группе крыс, что проявилось статистически значимым увеличением АЧТВ по сравнению с группой интактных животных. Это свидетельствует о патологическом изменении во внутреннем пути образования протромбиназы, хотя межгрупповые различия с животными 2 группы были не значимы. АЧТВ составило 21,85 и 26,2 сек.

Протромбиновое время в обеих группах крыс имело статистически значимое увеличение и составило 38,90 и 34,20 сек., что свидетельствует о нарушениях во внешнем каскаде образования протромбиназы. Описанные изменения во внутреннем и внешнем механизмах образования протромбиназы сопровождалось статистически значимым увеличением тромбинового времени, которое характеризует III фазу гемокоагуляции и составило в группах 63,85 и 78,70 сек. (таблица 14).

Таким образом, снижение активности факторов протромбинового комплекса у крыс на 3-и сутки послеоперационного периода

свидетельствуют о дефиците компонентов внешнего и внутреннего механизмов свертывания крови. Присутствие в системном кровотоке антикоагулянтов, компонентов с фибринолитическим потенциалом, а также антитромбогенное свойство поверхности эндотелия способствуют сохранению постоянства реологических свойств крови, несмотря на присутствие вышеупомянутых факторов для формирования тромба.

Основным критерием, характеризующим антикоагулянтную активность крови, является наличие естественного прогрессирующего первичного антикоагулянта – антитромбина III. В нашем эксперименте он составил 103,35 и 102,39 %. Полученные данные крови крыс к 3-м суткам после операции свидетельствуют о полном восстановлении антикоагулянтной системы организма животных.

Для изучения состояния системы фибринолиза крови крыс в нашем эксперименте мы использовали наиболее распространенные в клинической практике методы: XIIa-зависимый фибринолиз, определение концентрации плазминогена, его активаторов и ингибиторов, а также выявление растворимых фибрин-мономерных комплексов [46].

Определение активности эуглобулиновой фракции плазмы крови (время лизиса эуглобулиновых сгустков) является основным методом, позволяющим оценить как внешний, так и внутренний пути образования плазмина. Так, в первой группе экспериментальных животных, у которых развился спаечный процесс, было зафиксировано время удлинения эуглобулинового сгустка (тест на Хагеман-зависимый фибринолиз) с 10 до 23 минут. А концентрация плазминогена снизилась до 1,30% (рисунок 12). В то время, как во второй группе животных, у которых произошло заживление брюшины без формирования спаек, показатели фибринолиза были более высокими и приближены к физиологическим (рисунок 13). Так, время теста на определение ХЗФ составило 7,5 минут, что соответствует показателям интактных животных. Концентрация плазминогена была на уровне 3,5% и

имела статистически значимые различия в сравнении с первой группой крыс. Поэтому в нашем эксперименте на 3-и сутки послеоперационного периода было зафиксировано более выраженное угнетение фибринолитической активности системы крови крыс со спаечным процессом в сравнении с животными, у которых произошла полная ремезотелизация брюшины.

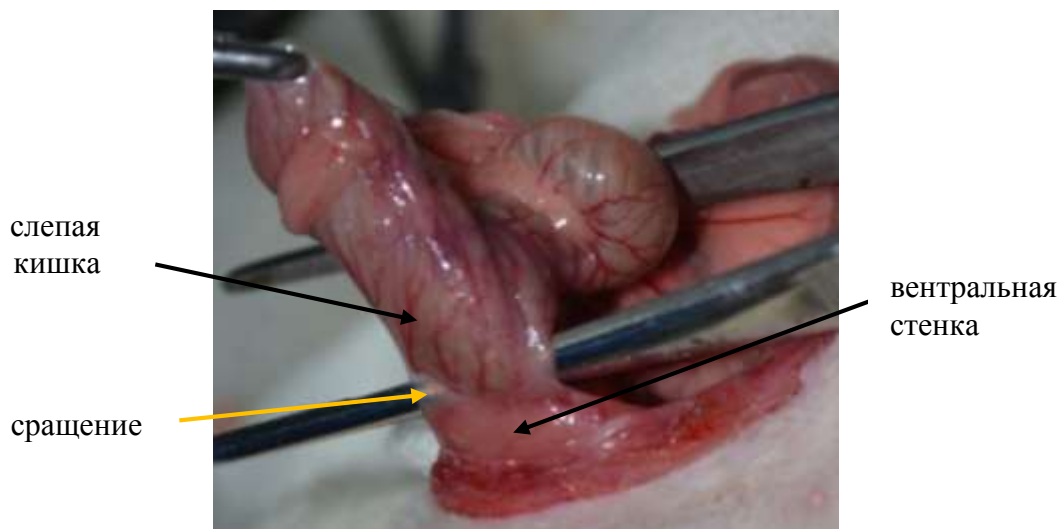


Рисунок 12 - Формирование висцеро-висцеральной спайки (1 группа крыс)

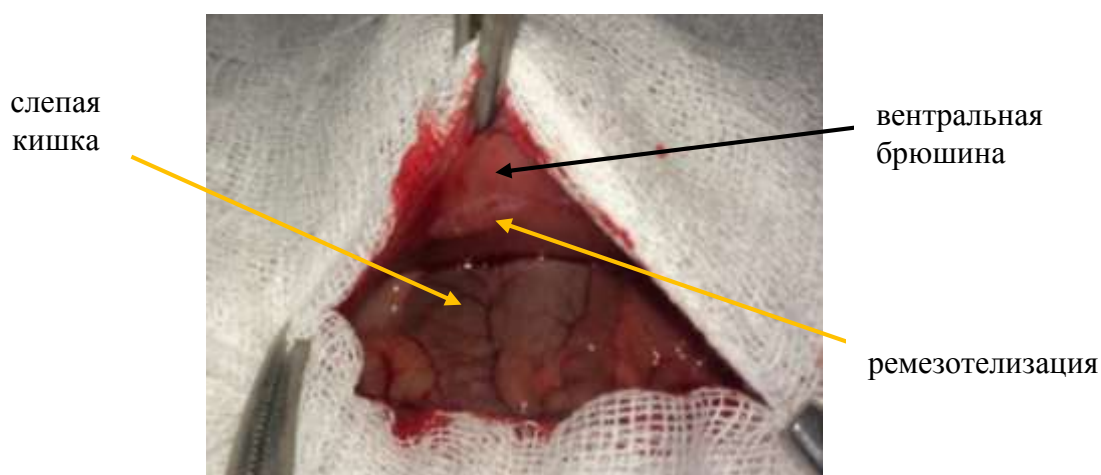


Рисунок 13 - Заживление брюшины без формирования спаек (2 группа животных)

В ходе эксперимента статистически значимых межгрупповых различий у крыс обеих групп в концентрациях растворимых фибрин-

мономерных комплексов выявлено не было, и их лабораторные показатели располагались на уровне интактных животных. В процессе исследования выявлены послеоперационные изменения во всех фазах процесса свертывания крови и угнетения ее фибринолитической способности. Основная теория, способная объяснить развитие послеоперационного спаечного процесса, построена на антагонизме процессов организации и деградации фибрина, который выпадает при повреждении мезотелия брюшины и склеивает соседние органы, формируя спайки. Ключевая роль фибринолитической системы крови обусловлена растворением выпавшего фибрина и регенерацией поврежденного мезотелия брюшины без формирования адгезий [15; 41; 97; 128; 138; 142; 165].

Таким образом, угнетение тканевого фибринолиза в послеоперационном периоде является причиной низкой деградации выпавшего фибрина брюшины и способствует формированию спаек. Снижение уровня содержания плазминогена крови ниже 2% и увеличение времени Хагеманзависимого фибринолиза выше 10 мин. на 3-и сутки послеоперационного периода являются объективными диагностическими индикаторами угнетенного фибринолиза крови крыс и следствием патологического образования спаечного процесса брюшины. Для оценки прогностической ценности показателей плазминогена и хагеманзависимого фибринолиза произведен ROC-анализ (рисунки 14,15).

Метод ROC – анализа позволяет определить количественную величину достоверности различий наших показателей, чтобы предсказать по ним о развитии или отсутствии спаек. Для этого вычисляют площадь под кривыми. Принято считать, что коэффициент площади кривой, находящийся в интервале 0,9-1,0, следует рассматривать как показатель наивысшей информативности диагностического метода 0,8-0,9 хорошей прогностической ценностью.

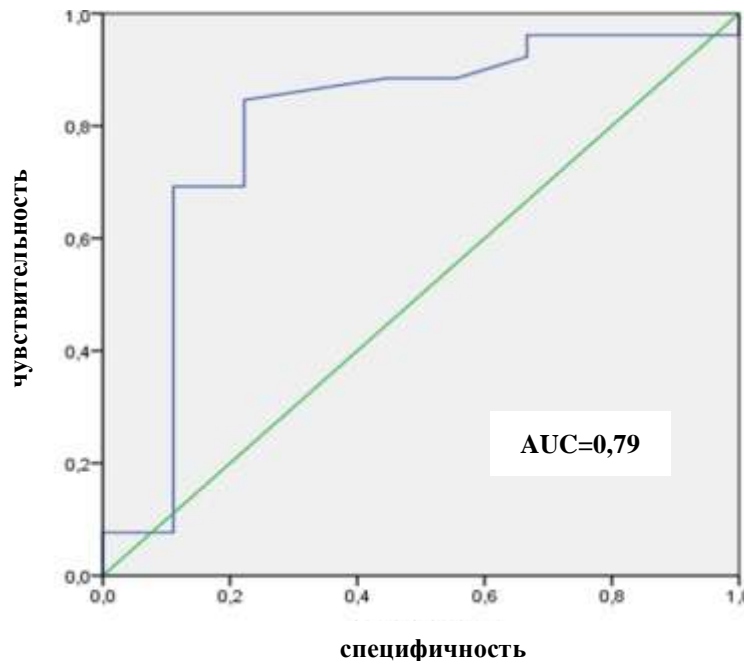


Рисунок 14 – ROC -кривая Хагеман-зависимого фибринолиза

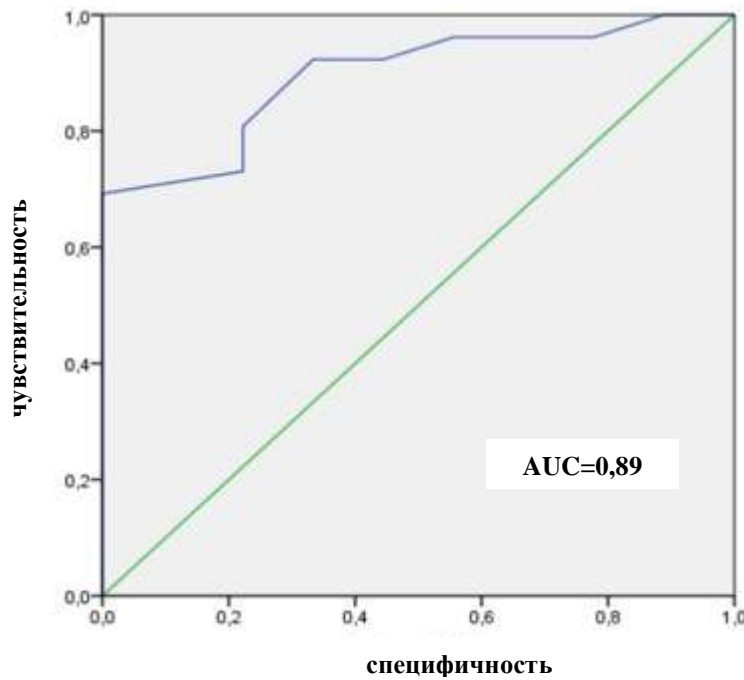


Рисунок 15 – ROC-кривая плазминогена крови крыс на 3-и сутки после операции

Следовательно, исследуемые показатели обладают высокой диагностической ценностью. Предложенный способ прогнозирования вероятности формирования послеоперационного спаечного процесса позволяет,

во-первых, перейти к клиническим исследованиям, во-вторых, предсказать развитие данного осложнения, провести целенаправленную патогенетическую профилактику образования спаек и тем самым препятствовать развитию спаечной болезни брюшины.

### **3.3 Морфологические изменения в брюшной полости после адгезиолизиса**

Перед практикующим хирургом в момент оперативного лечения ОКН спаечного генеза всегда стоит вопрос: нужно ли разделить все имеющиеся спаечные сращения в брюшной полости, которые потенциально могут стать причиной нарушения пассажа кишечного содержимого? Или же достаточно ограничиться разделением спайки, непосредственно определяющей уровень обструкции просвета кишки? В литературе по данной проблеме содержатся противоречивые данные, основанные на мнении отдельных специалистов по результатам собственного опыта. Исследований, изучающих взаимосвязь выполнения методик частичного и тотального адгезиолизиса с развитием рецидива болезни, нами не найдено. Для решения этой задачи нами была проведена 3-я серия эксперимента, результаты которого могли наглядно или поддержать, или опровергнуть необходимость выбора одной из перечисленных тактик хирурга во время операции.

Из 60 лабораторных животных у 39 крыс развился послеоперационный спаечный процесс (СП)  $Me=5,00$ ,  $[5,00;7,00]$ . В 21 случаях произошло полное восстановление десерозированного мезотелия. При аутопсии животных СП развился между париетальным и висцеральным листками брюшины правой мезогастральной области. Деформация слепой кишки сочеталась с геморрагическими изменениями висцеральной брюшины. В 17 (43%) случаях плоскостные спайки умеренной толщины не превышали 1,5 см. в длину. У 7 (18%) животных адгезиогенез был представлен тонкими перепончатыми прозрачными тяжами. В оставшихся 15 (38,5%) случаях купол слепой кишки был сращен с вентральной брюшиной (рисунок 16). Одинаковый срок развития



адгезиогенеза характеризовался различной степенью зрелости сращений от тонких перепончатых (n=7), лишенных сосудистого рисунка, плоскостных тяжей (n=17), пристеночных сращений (n=2) до умеренно и обильно васкуляризованных адгезий (n=13) слепой кишки с париетальной брюшиной. Патологические изменения ограничивались областью предшествующего оперативного вмешательства в 32 случаях, у 7 животных он распространялся на соседнюю тонкую кишку, ранее не подвергавшуюся интраоперационной травме. Образованные спайки тяжело поддавались ручному разделению тупым способом (n=25) с формированием глубоких десерозированных участков висцеральной брюшины, с обильным капиллярным кровотечением. В 7-х случаях из-за угрозы разрыва стенки слепой кишки адгезиолизис выполнен острым способом. Висцеролиз в случаях изолированной фиксации сальника к слепой кишке, которая наблюдалась у 23 животных, а также разделение перепончатых и плоскостных спаек производились тупым способом, сопровождались меньшей технической трудностью и степенью повреждения серозы.

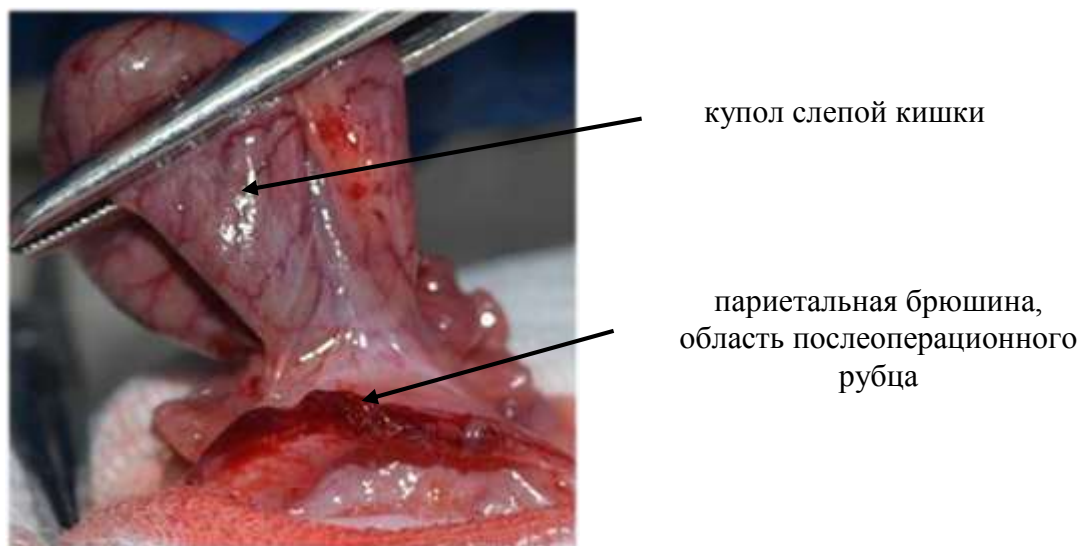


Рисунок 16 - Спаечный процесс до разделения слепой кишки и послеоперационного рубца

На 2 этапе, спустя 21 день, при аутопсии лабораторных животных спаечный процесс развился у 39 крыс (100%)  $Me=7,00$ ,  $[6,00;8,00]$  и был представлен

сращениями в виде конгломератов, состоящих из слепой, тонкой кишок, сальника и вентральной стенки брюшины, что сопровождалось более тяжелой деформацией слепой кишки. У других животных (n=12) сформировались шнуровидные и плоскостные спайки от вентральной брюшины к слепой кишке (рисунок 17), тогда как у 15 крыс наблюдалось интимное сращение слепой кишки с париетальным листком.

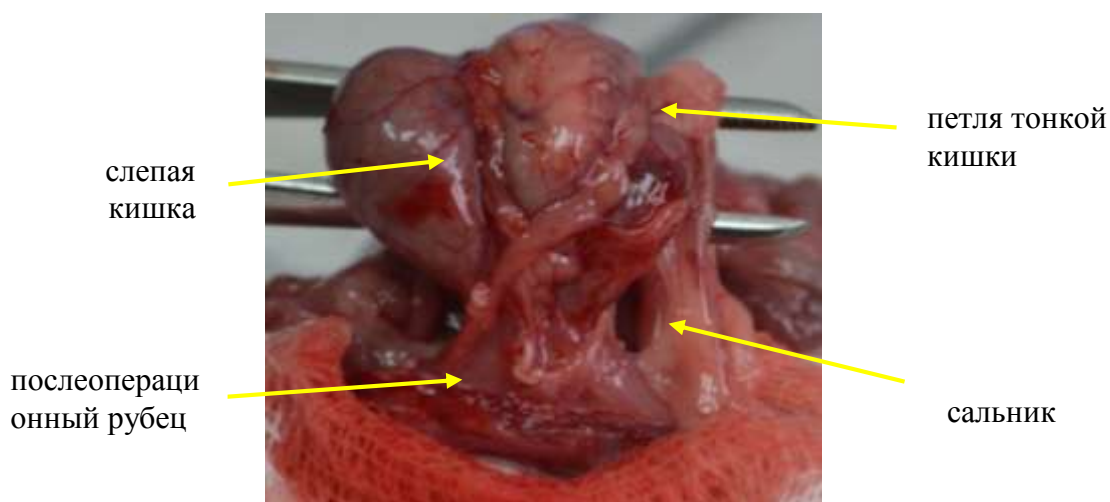


Рисунок 17 - Выраженные адгезивные изменения после предшествующего адгезиолизиса

Сравнив результаты распространенности спаек до и после адгезиолизиса, получено статистически значимое различие ( $p=0,001$ ) (рисунок 18).

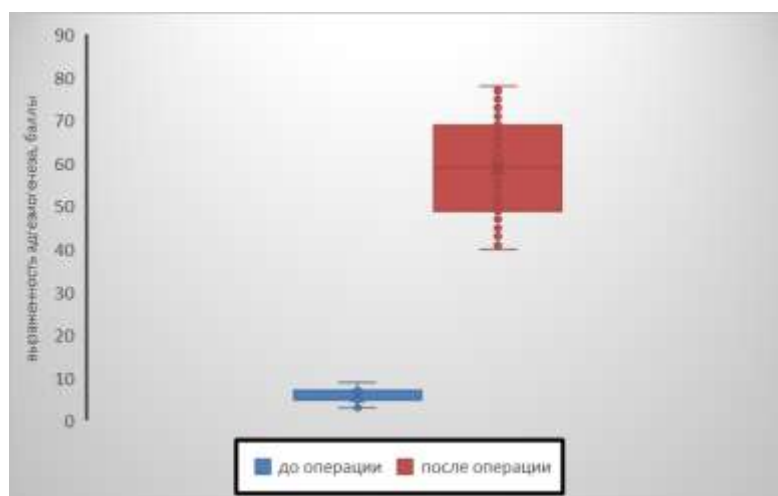


Рисунок 18 - Распределение спаечного процесса у крыс до и после операции

### 3.4 Оценка эффективности средств профилактики адгезиогенеза

Произведено моделирование спаечного процесса с использованием сетчатого эндопротеза по вышеописанной методике 80 лабораторным животным, из которых только у 69 (86%) крыс развились адгезивные изменения брюшины, у других 11 животных (14%) произошел физиологический адгезиолизис десерозированных участков брюшины, сопровождающийся полным восстановлением мезотелия.

На втором этапе: при аутопсии **в первой группе (контрольная)**  $n=23$ ;  $Me=8,00$ ,  $[5,00;8,00]$  лабораторных животных спаечный процесс в области моделирования развился у всех животных и был представлен спаечными сращениями в форме конгломератов, состоящих из тонкой кишки и сальника, фиксированных к вентральной стенке в месте расположения сетчатого эндопротеза ( $n=13$ ). Слепая кишка была деформирована, подвздута, ее поверхность была геморрагически изменена и вместе с сальником была плотно фиксирована к краям эндопротеза и узловым швам, с помощью которых сетка прикреплялась к париетальной брюшине. У других животных ( $n=5$ ) послеоперационный адгезиогенез был представлен шнуровидными и плоскостными спайками от сетчатого эндопротеза к слепой кишке. В оставшихся случаях ( $n=4$ ) произошла изолированная фиксация сальника к проленовой сетке и к слепой кишке (рисунок 19).

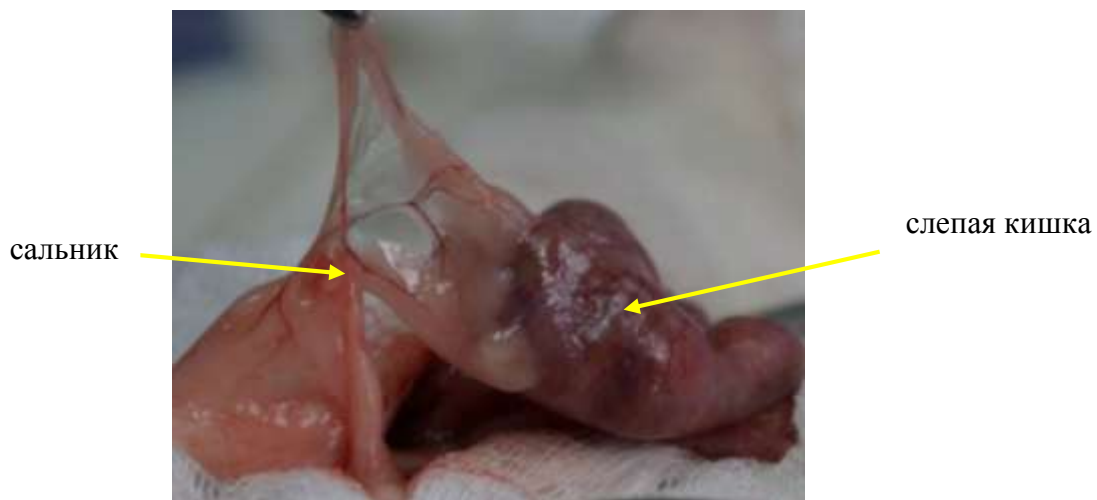


Рисунок 19 - Адгезия сальника к слепой кишке

Несмотря на одинаковый срок развития спаек, их степень зрелости носила неоднородный характер. Так, если шнуровидные спайки были обильно васкуляризованы ( $n=3$ ), то плоскостные спайки ( $n=2$ ) сосудов не имели. В случае формирования спаечных сращений 6 из них были умеренно васкуляризованы, в 3 случаях была отчетливо развита сосудистая сеть и в оставшихся 9 случаях развития сосудов не наблюдалось (рисунок 20).

При ревизии брюшной полости у 13 животных спаечный процесс был ограниченным и не распространялся за пределы области предшествующего оперативного вмешательства. В 7 случаях спаечным процессом были охвачены смежные анатомические области с вовлечением в процесс толстой и тонкой кишок, занимающим более половины пространства брюшной полости. Более того, массивный распространенный спаечный конгломерат с вовлечением паренхиматозных органов и сальника отмечался у 3 лабораторных животных. Спаечные сращения тяжело поддавались ручному разделению тупым способом с формированием глубоких десерозированных участков висцеральной брюшины, сопровождающихся обильным капиллярным кровотечением. В 5-ти случаях соседние органы удалось разделить только посредством разрыва стенки слепой кишки. Адгезиолизис в случаях с изолированной фиксацией сальника к сетчатому эндопротезу, а также разделение шнуровидных и плоскостных спаек производились тупым способом, сопровождались меньшей технической трудностью и степенью травматизации брюшины.

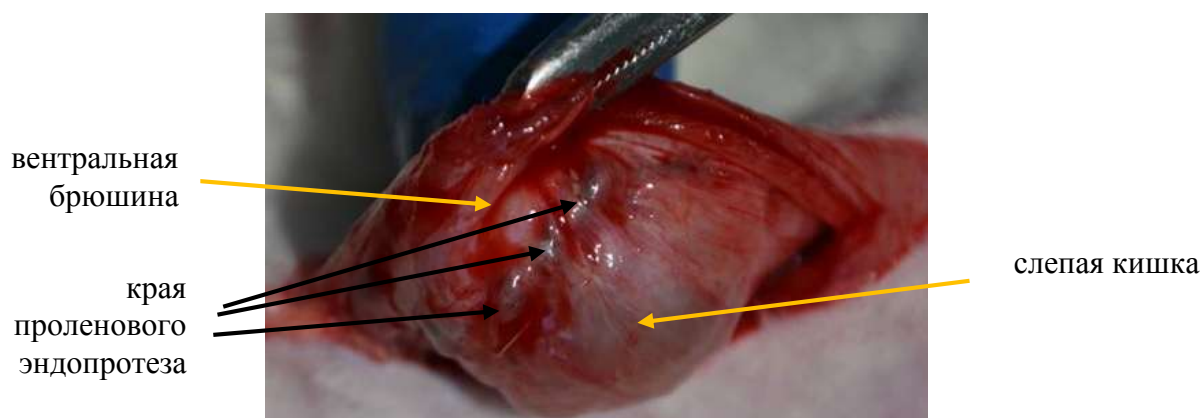


Рисунок 20 – Сращение слепой кишки с пролезовым эндопротезом (21 сут.)

Из числа описанных случаев участие сальника в послеоперационном адгезиогенезе отмечалось у 14 животных. Parietalная брюшина в спаечный процесс, за исключением области нанесения травмы, не вовлекалась. Степень ремезотелизации поврежденных участков составила около 20%.

Во **второй группе**  $n=23$ ;  $Me=5,00$ ,  $[0,00;8,00]$  лабораторных животных развитие послеоперационного спаечного процесса в области моделирования травмы было различным как по выраженности и распространенности процесса, так и по характеру морфологических изменений брюшины. В результате патологический процесс развился у 14 (61%) животных и был представлен сращениями, состоящими из тонкой кишки и сальника, фиксированных к вентральной стенке в месте сетчатого эндопротеза ( $n=7$ ) (рисунок 21).

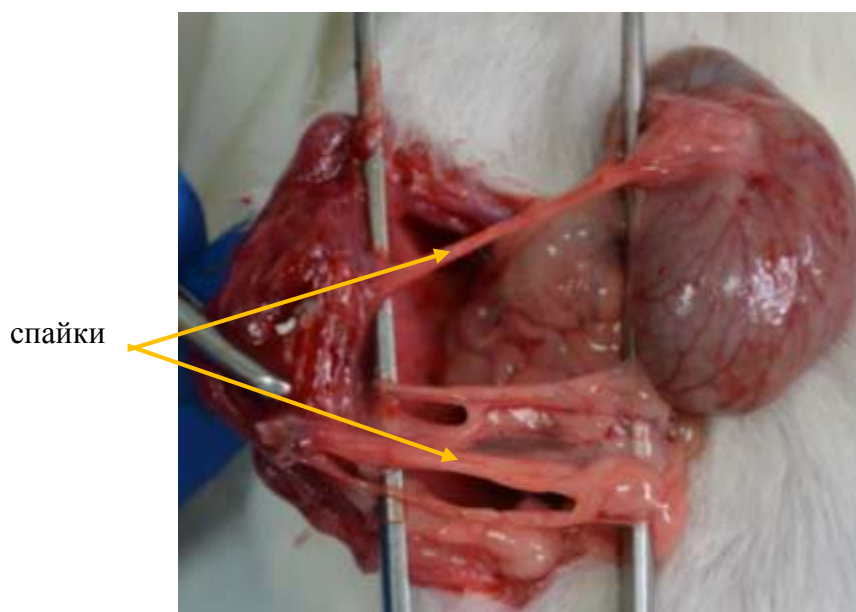


Рисунок 21 - Шнуровидные зрелые спайки от эндопротеза к слепой и тонкой кишке

Спустя 3 недели после имплантации, мембрана КолГара у большинства животных продолжала визуализироваться (рисунок 22). В отдельных случаях отмечалась миграция барьера с места первичного расположения ( $n=5$ ). Слепая кишка и сальник были плотно фиксированы к краям эндопротеза и узловым швам. У других животных ( $n=4$ ) сформировались массивные шнуровидные и плоскостные спайки от эндопротеза к слепой кишке. В оставшихся случаях ( $n=3$ ) патологические изменения были представлены изолированной фиксацией сальника к проленовой сетке.

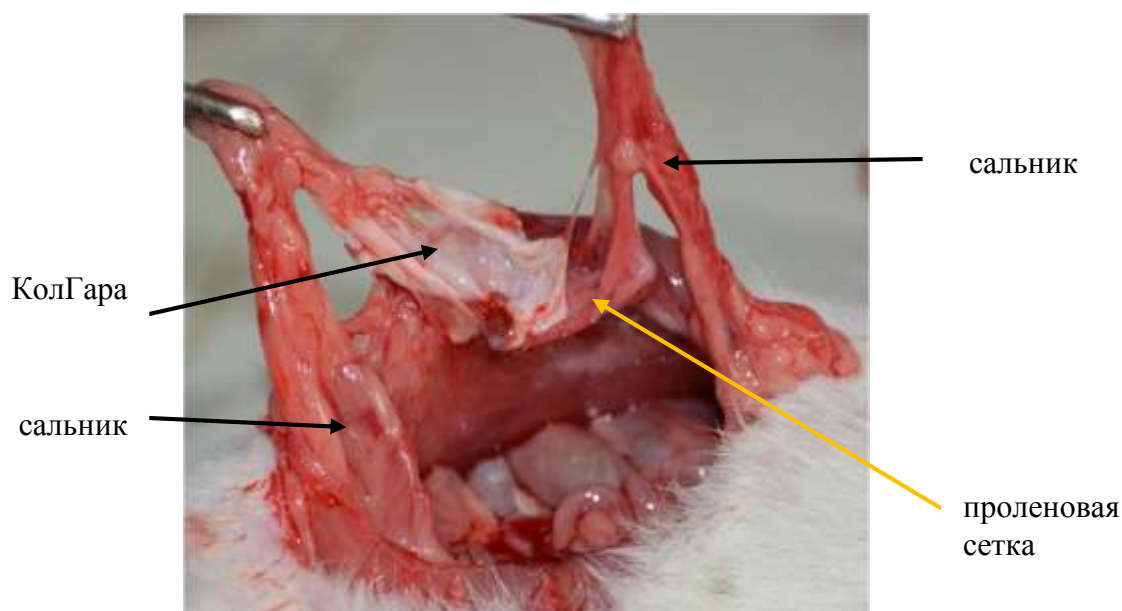


Рисунок 22 - Адгезия сальника к сетчатому эндопротезу на фоне фрагментов мембраны КолГара

Степень зрелости спаек была различной: от аваскуляризованных плоскостных ( $n=3$ ) (рисунок 22) сращений слепой кишки с вентральной стенкой ( $n=8$ ) до обильно васкуляризованных шнуровидной спайки ( $n=1$ ) и сращений слепой кишки с вентральной стенкой ( $n=2$ ). Спаечный процесс ограничивался областью предшествующего оперативного вмешательства лишь в 3 случаях, у 11 животных он распространялся на соседние тонкую и толстую кишки, ранее не подвергавшихся интраоперационной травме. Спаечные сращения слепой кишки к вентральной стенке, интимная фиксация сальника к проленовой сетке, а также шнуровидные и плоскостные спайки поддавались разделению тупым способом. Сальник был вовлечен в патологический процесс у 10 животных. В 4 случаях между слепой кишкой и эндопротезом образовался абсцесс. Степень ремезотелизации поврежденных участков в среднем составила 45%.

В третьей группе  $n=23$ ;  $Me=4,00$ ,  $[0,00;5,00]$  (таблица 13) лабораторных животных спаечный процесс развился у 13 (57%) и был представлен сращениями, состоящих из слепой, петель тонкой кишки и сальника, фиксированных к вентральной стенке в месте расположения эндопротеза ( $n=7$ ). У других крыс ( $n=4$ ) образовались тонкие плоскостные спайки от сетчатого эндопротеза к слепой кишке. В оставшихся случаях ( $n=2$ )

патологические изменения были представлены изолированной фиксацией сальника к сетчатому эндопротезу. Степень зрелости спаек варьировала от аваскуляризованных плоскостных спаек (n=4) и спаечных сращений слепой кишки с вентральной стенкой (n=6) до умеренно васкуляризованных сращений слепой кишки с вентральной стенкой (n=3). Спаечный процесс лишь в 10 случаях ограничивался областью предшествующего оперативного вмешательства, в 3 случаях он распространялся на соседнюю тонкую кишку, ранее не подвергавшуюся интраоперационной травме (рисунок 23).

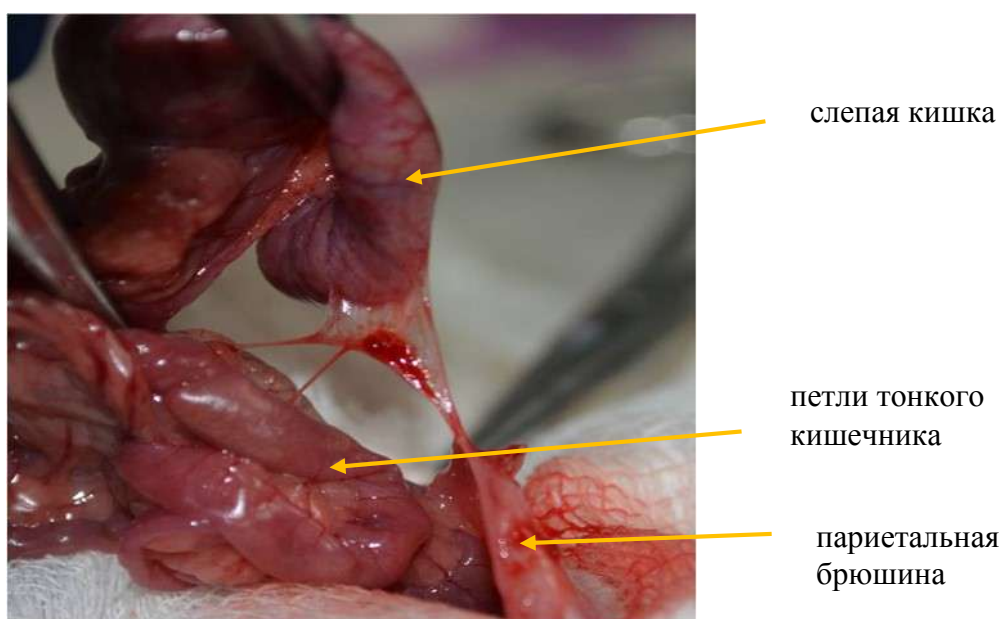


Рисунок 23 - Плоскостная спайка между слепой и петлями тонкой кишок

Сращения слепой кишки с вентральной стенкой, интимная фиксация сальника к сетчатому эндопротезу, а также плоскостные спайки легко поддавались разделению тупым способом. Сальник был вовлечен в спаечный процесс в 6 случаях. Степень ремезотелизации поврежденных участков составила не более 58% (таблица 13).

Гипотеза об отсутствии межгрупповых различий (1,2,3-й групп) с использованием критерия Крускала-Уоллиса была отвергнута,  $p=0,000$ .

Таблица 13 – Распространенность спаечного процесса

	Контроль	КолГара	Икодекстрин
Количество животных	n=15	n=14	n=14
Число случаев развития спаечного процесса	0/23(100%)	14/23 (61%)	13/23 (56%)
Распространенность адгезии в брюшной полости			
< 25%	10/10*	3/3	10/10
< 50%	3/6	7/14	3/6
< 75%	7/21	4/12	0
> 75%	3/12	0	0
Степень зрелости спаек			
Перепончатые, аваскуляризованные	2/2	3/3	4/4
Средней толщины, аваскуляризованные	9/18	8/16	7/14
Плотные спайки, ограниченно кровообеспечены	7/21	2/6	2/6
Плотные, обильно васкуляризованные	5/20	1/4	0
Степень адгезии соседних органов			
Отделяются спонтанно	0	0	0
Разделяются тупым путем	17/34	11/22	13/26
Требуют рассечения острым путем	6/18	3/9	0
Вовлечение сальника	14	10	6
Всего баллов	162	89	66
		p=0,001	p=0,000

Примечание: \* абсолютные значения в баллах по шкале Diamond et al.;  $x/y^*$  – где, x – количество животных, y – сумма баллов;



При попарном сравнении статистически значимое различие ( $p=0,001$ ) было выявлено между 1-й и 2-й группами, 1-й и 3-й группами ( $p=0,000$ ). Между 2 и 3-й группами различий не выявлено ( $p=0,148$ ) (рисунок 24).

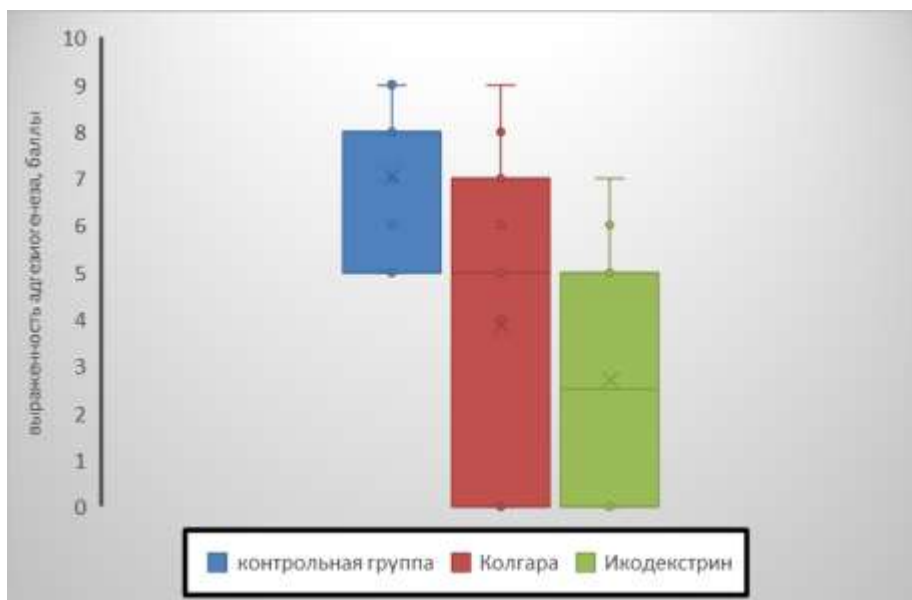


Рисунок 24 - Распределения спаечного процесса по группам животных

### 3.5 Характеристика больных клинической группы (одномоментное ретроспективное клиническое исследование)

#### 3.5.1 Клинико-anamнестические данные

Попытки дать исчерпывающую классификацию острой кишечной непроходимости (ОКН) совершались на протяжении многих столетий. В создании современной классификации наиболее важным этапом стало предложение Э. Валя (Wahl E., 1989) - поделить клинические формы ОКН на 2 основные: обтурационную и странгуляционную. Наиболее удобной в клинической практике, использованная нами, признана следующая классификация ОКН [13]:

#### I. По морфофункциональной природе:

##### 1. Динамическая (функциональная) кишечная непроходимость:

- а) паралитическая;
- б) спастическая.

## 2. Механическая кишечная непроходимость:

- а) странгуляционная (узлообразование, ущемление, заворот);
- б) обтурационная (сдавление извне, обтурация опухолью, закупорка инородным телом, каловым и желчным камнем, клубком аскарид, копростаз);

## II. По уровню обструкции:

### 1. Тонкокишечная непроходимость:

- а) высокая (обструкция в тощей кишке);
- б) низкая (обструкция в подвздошной кишке).

### 2. Толстокишечная непроходимость.

Помимо этого, по развитию патологического процесса выделяют следующие стадии:

I – стадия острого нарушения пассажа кишечного содержимого (стадия «илеусного крика») – длится до 12-14 часов.

II – стадия острых расстройств внутрстеночной кишечной гемодициркуляции (стадия интоксикации) – 12-36 ч.;

III – стадия перитонита (свыше 36 ч.).

В соответствии с клинко-морфологической классификацией, предложенной Р.А. Женчевским (1989) выделены группы клинического течения спаечной болезни брюшины [15] (рисунок 25).

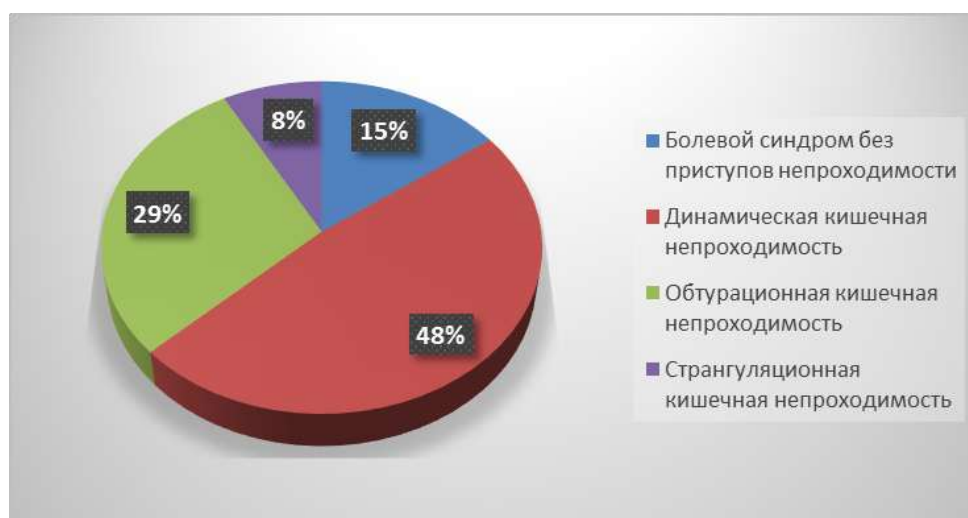


Рисунок 25 - Распределение пациентов по клиническим формам болезни

Всего на стационарном лечении за данный период находилось 168 больных. Впервые по поводу этого заболевания обратились 112 (69%) человек, количество повторно обратившихся было меньшим – 56 (31%) пациентов. Большинство больных обращались за медицинской помощью в течение первых суток от начала заболевания (47%), причём 14% из них попадали в хирургический стационар не позднее 6 часов с момента первого приступа. 35% больных доставлялись в больницу после 24 часов от начала заболевания, как правило, с выраженными клиническими проявлениями острой кишечной непроходимости (таблица 14).

Таблица 14 – Распределение больных по клиническому течению болезни

Наименование параметра	I группа	II группа	III группа	IV группа	Всего
Кол-во больных, чл.	26	81	46	15	168
Средний возраст	50,3±16,2	60,7±16,6	61,5±14,7	53,3±21	58,8±16,8
Мужчины	7	25	23	5	60
Женщины	19	56	23	10	108
Первичное обращение	23	45	29	15	112
Вторичное	3	36	17	0	56
Время от начала заболевания	3,7±5,9	3,3±3,9	1,9±1,6	1,4±0,9	2,8±3,7
Количество перенесенных операций	1,2±1,2	2,5±1,2	1,9±1,6	2,3±1,1	2,1±1,3

Причиной развития заболевания в 152 (90%) случаях были предшествующие абдоминальные операции, причем из них одну операцию перенесли 53 (35%) больных, а у 99 пациентов (65%) в анамнезе было 2 и более вмешательств на органах брюшной полости и малого таза (таблица 15). У 13

пациентов в анамнезе абдоминальных операций не было. В 2-х случаях причиной развития спаечной болезни стала тупая травма живота, у 1 больного – пупочная грыжа. В предшествующих операциях на брюшной полости, явившихся причиной развития спаечной болезни, профилактика послеоперационного адгезиогенеза с использованием барьерных противоспаечных средств не проводилась.

Таблица 15 – Предшествующие абдоминальные операции

Предшествующие операции	Количество больных	%
Аппендэктомия	30	29
Холецистэктомия	21	14
Гинекологические	27	18
Колоректальные	24	16
Операции на желудке и ДПК	13	9
Травматические повреждения	10	7
Грыжесечение	13	8
Плановая спленэктомия	2	< 1
Диагностическая лапаротомия (перитонит)	3	< 1
Мезентериальный тромбоз	2	< 1
Острая кишечная непроходимость	1	< 1
Аорто-бифemorальное шунтирование	1	< 1
Перфорация подвздошной кишки	1	< 1
Пересадка почки и мочеточника	1	< 1

Из числа больных, имевших в анамнезе абдоминальную операцию, 131 человек смогли указать точную дату предшествующего вмешательства, которое в среднем было 6,7 лет тому назад (рисунок 26).

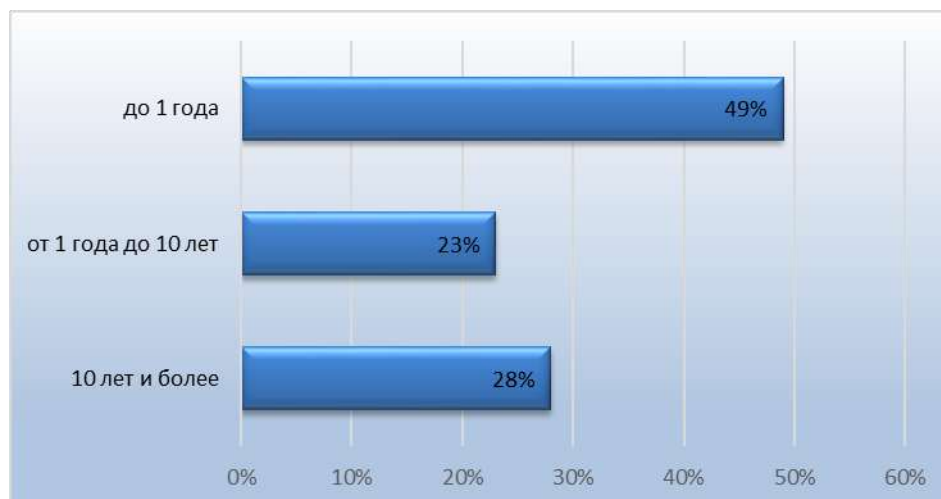


Рисунок 26 - Время от предшествующей операции до развития клинических симптомов болезни

### 3.5.2 Диагностика заболевания

Жалобы больных и время появления первых симптомов зависели, от клинического течения болезни, выраженности спаечного процесса брюшной полости, уровня непроходимости кишечника, вовлечения в процесс брыжейки кишки, компенсаторных возможностей организма. Время с момента появления первых признаков заболевания до госпитализации составило  $2,8 \pm 3,7$  дней (рисунок 27). Болевой синдром – ранний и постоянный признак, который обнаружен у всех больных и специфической картины не имел. Наиболее частыми симптомами функциональных нарушений были рвота, запор, метеоризм, затрудненное отхождение газов.

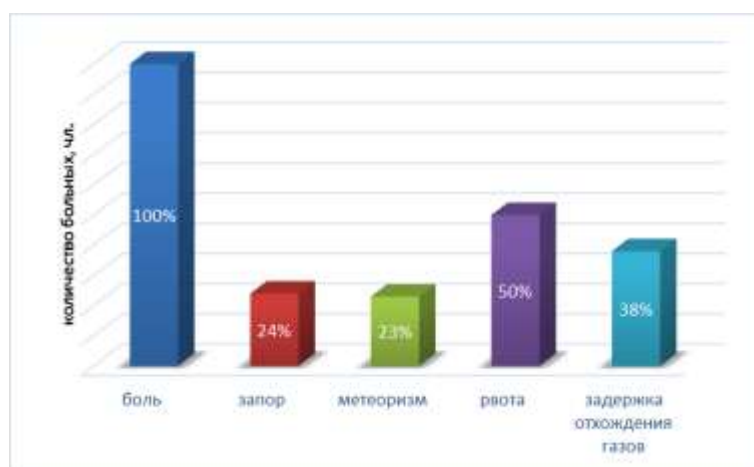


Рисунок 27 - Распространенность симптомов болезни

Менее постоянный симптом ОКН в ее начальной стадии - задержка стула и газов. Больные отмечали, что с момента появления болей газы отходили и стул сохранялся, но чувства полного опорожнения не наступало. Также общее состояние больных характеризовалось постепенным ухудшением. Рвота, как ранний признак непроходимости, отмечалась у половины больных, ее выраженность зависела от общей тяжести состояния больного и уровня препятствия. Характер рвотных масс постепенно изменялся от съеденной пищи до «каловой». Решение об операции выносилось только после комплексной оценки клинико-инструментальных данных и нередко после динамического наблюдения на фоне консервативной терапии.

Для определения тактики дальнейшего лечения решалось 2 принципиально важных вопроса:

- существует ли механическое препятствие продвижению кишечного содержимого;
- какова степень нарушения мезентериального кровотока;

Классическая методика обзорной рентгенографии органов брюшной полости не потеряла своей значимости, оставаясь, пожалуй, главным диагностическим критерием. Она была выполнена 119 больным, из которых у 84 (71%) пациентов были выявлены абсолютные признаки и уровень кишечной непроходимости. Основным рентгенологическим признаком ОКН считали симптом Клойбера. Основной характеристикой симптома является преобладание ширины уровня жидкости над высотой газового пузыря, данные изменения были более выражены на более поздних сроках развития синдрома непроходимости.

При неясной клинической картине кишечной непроходимости прибегали к рентгенконтрастному исследованию кишечника с дачей больному per os 150 – 200 мл. взвеси бария сульфата. Данное исследование выполнялось с одновременным проведением консервативной терапии [81].

УЗИ органов брюшной полости позволило оценить функциональное состояние кишечника. С помощью данного метода исследования удалось определить основные УЗИ-признаки ОКН [189, 190]:

- внутрипросветное депонирование жидкости и маятникообразные движения кишечного содержимого;
- дилатацию петель кишки с увеличением ее диаметра на протяжении более 10 см;
- изменение перистальтики кишки;
- отечность кишечной стенки;
- свободную жидкость в брюшной полости;
- наличие симптома мишени;

Данное исследование было выполнено 150 пациентам, из них у 95 (63%) больных были выявлены относительные признаки острой кишечной непроходимости, а у 3 больных удалось идентифицировать локальный спаечный процесс (таблица 16).

Таблица 16 – инструментальные исследования и операции

Наименование параметра	I группа	II группа	III группа	IV группа	Всего
Диагностическая лапароскопия	13	1	-	-	14
Обзорная R-гр.	0/6*	46/71	31/34	7/8	84/119
УЗИ брюшной полости	4/23	51/75	31/39	9/13	95/150
Адгезиолизис	8	6	33	11	58
Резекция тонкой кишки		1	3	4	8
Участие в процессе п/о рубца	11	5	27	13	56
Вовлечение сальника	4	4	11	3	22
Срок госпитализации, дней	7±3,6	7,3±5	13,8±7,4	17,2±13,6	9,9±7,6

Примечание: x/y\* – где, x – больные с выявленным исследуемым признаком, y – общее количество больных, кому проводилось диагностическое исследование;

После проведения указанных диагностических мероприятий, если данные клинического наблюдения отражали появление более демонстративных

признаков ОКН, то они имели решающее значение в определении дальнейшей хирургической тактики лечения больного.

### **3.5.3 Интраоперационная характеристика больных**

Всем больным проводилось консервативное лечение, которое подразумевало проведение спазмолитической, дезинтоксикационной терапии, постановку очистительных и сифонных клизм. После чего в 88 (53%) случаях произошло улучшение, другим 80 (47%) больным выполнено оперативное вмешательство, объем и цели которого были различными. Показаниями к экстренной операции считали:

- установление диагноза механической непроходимости;
- подозрение на нарушение мезентериального кровотока с угрозой некроза кишечной стенки;

С диагностической целью выполнено 14 (17%) лапароскопий и 1 лапаротомия. У 58 (72,5%) пациентов объем вмешательства ограничился разделением спаечных сращений. Из них в 7 случаях произведен лапароскопический адгезиолизис, а у других 51 больных разделение спаек производилось открытым доступом с дренированием брюшной полости и назогастроинтестинальной интубацией. 8 (10%) оперированным больным произведена резекция участка кишки с формированием обходного анастомоза. В одном случае из-за перфорации кишечной стенки потребовалось наложение илеостомы с последующей реконструктивной операцией. В зависимости от уровня препятствия прохождению кишечного содержимого, который удалось установить у 89 пациентов, выделяют тонкокишечную и толстокишечную непроходимости. Толстокишечная непроходимость выявлена у 10 (11%) больных, в то время, как первая форма была в 78 (88%) случаев. Эта форма требует особых приемов диагностики и лечебной тактики, направленных на коррекцию развившихся нарушений гемостаза и устранения морфологического субстрата непроходимости [40].



### 3.5.4 Характеристика патологических изменений в брюшной полости

По результатам оперативного лечения характер и топографию спаек удалось установить у 80 больных. Таким образом, у 21 (26%) оперированного пациента непосредственной причиной непроходимости стала шварта – шнуровидная парието-висцеральная спайка. Кишечная петля либо была завернута вокруг спайки, либо была передавлена ею. Перечисленные морфологические изменения были характерны для групп пациентов со странгуляционной и обтурационной кишечной непроходимостью. У 25 пациентов были выявлены плоскостные, а в 5 случаях – перепончатые спайки, которые характеризовались различными размерами и были обильно васкуляризованы. У 33 больных интраоперационно выявлены спаечные сращения соседних органов, в разной степени нарушающие обычное топографическое расположение, из этих больных в 11 (33%) случаях наблюдалась деформация тонкой кишки в виде «двустволки», которая вызывала непроходимость, а у 8 (24%) больных причиной прекращения пассажа кишечного содержимого был массивный спаечный конгломерат.

Определенной закономерности характера вовлечения в спаечный процесс органов при диффузном и местном распространении спаек нам отметить не удалось. По топографо-анатомическому виду вовлеченных соседних органов спайки, являющиеся непосредственной причиной боли или обструкции, были разделены: на парието-висцеральные 71% (58) случаев с вовлечением париетальной брюшины, из которых в 97% случаев в процесс был вовлечен послеоперационный рубец, у 12% (10) больных были обнаружены висцеро-висцеральные с вовлечением соседних органов, и в (17%) 14 случаях морфологическим субстратом являлся массивный спаечный конгломерат с вовлечением обоих листков брюшины. У 22 (30%) больных в спаечный процесс был вовлечен большой сальник.

### 3.6 Клиническое обоснование применения противоспаечной мембраны КолГара

На заключительном этапе нами было проведено проспективное клиническое рандомизированное открытое слепое исследование (таблица 17).

Таблица 17 - Предоперационная характеристика больных

Наименование параметра	I группа контроль	II группа сравнения
Количество больных, чел.	10	10
Средний возраст	55,1	54,3
Мужчины	5	6
Женщины	5	4
Время от начала заболевания	3,9±1,5	3,3±1,7
Количество перенесенных операций	1,5±1,2	1,4±1,2
Индекс коморбидности (Charlson)	3±1	3±1

Все пациенты были прооперированы в 1 и 2-м хирургических отделениях ГБУЗ Челябинской областной клинической больницы. В ходе операции мы руководствовались принципами минимальной травматизации брюшины; определяли наличие или отсутствие спаечного процесса в брюшной полости, его локализацию и выраженность, рассечение спаек преимущественно острым путем, тщательный гемостаз; оценивали среднюю продолжительность операции (таблица 18).

Характер выполненных вмешательств был различным, 2-м больным выполнена лапаротомия, гепатикоеюностомия по РУ, 4-м лапароскопическая эзофагокардиотомия, фундопликация по Дору, по одному больному лапаротомия, загрудинная пластика пищевода толстой кишкой, лапароскопическая пластика пищевода желудочным стеблем, лапароскопическая паховая герниотомия.

Таблица 18 – Интраоперационная характеристика больных

Наименование параметра	I группа контроль	II группа сравнения	Оперативный доступ
Время операции, минут	149	156	
Наличие спаечного процесса*, Кол-во больных	7 (2+)	7 (2+)	
Выполненное оперативное вмешательство			
Загрудинная пластика пищевода толстой кишкой	1	1	лапаротомия
Экстирпация пищевода, формирование желудочного стебля, пластика пищевода.	1	1	лапароскопия
Паховая герниотомия	1	1	лапароскопия
Гепатикоеюностомия по Ру	3	3	лапаротомия
Эзофагокардиотомия, фундопликация по Дору	4	4	лапароскопия

Примечание: \*определяли в соответствии с балльной системой В.В. Плечева;

Общим для всех больных группы сравнения являлось размещение мембраны КолГара для предотвращения спаечного процесса в области операции перед ушиванием раны (рисунок 28).

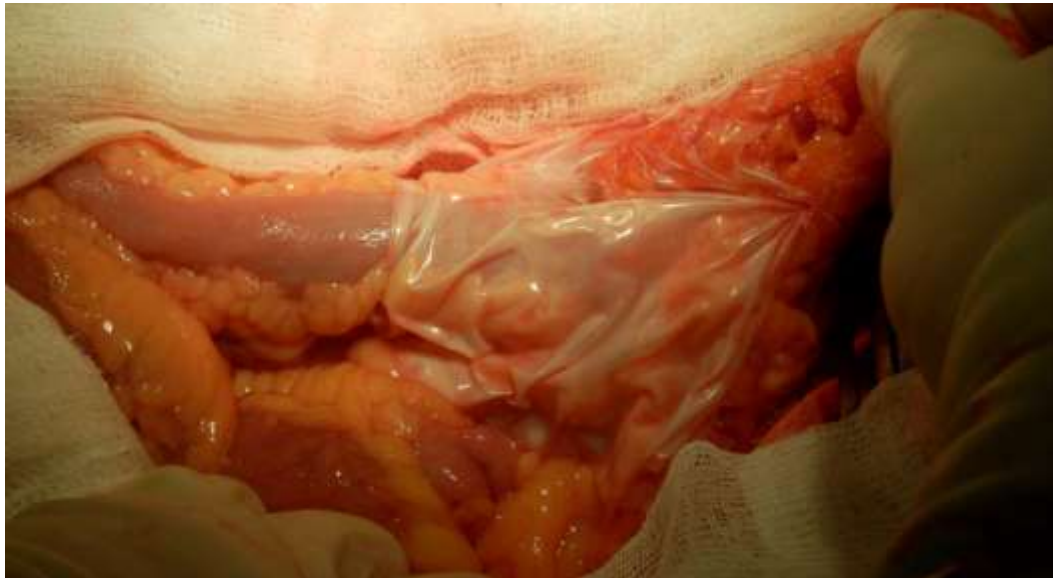


Рисунок 28 - Разобщение десерозированных участков брюшины гепатикоеюноанастомоза и послеоперационного рубца мембраной КолГара

Всем больным интраоперационно проводилась профилактика пареза введением в корень брыжейки тонкой кишки 100 мл 0,25% раствора новокаина,

которая в послеоперационном периоде была продолжена применением ганглиоблокаторов и антихолинэстеразных препаратов. Средние сроки восстановления перистальтики по данным аускультации составили  $2,5 \pm 0,1$  суток. Послеоперационный период протекал без особенностей, заживление послеоперационных ран в обеих группах больных происходило первичным натяжением. Средний срок нахождения в стационаре после операции составил  $12 \pm 0,75$  койко-дней.

Для оценки результатов профилактики послеоперационного спаечного процесса больные приглашались однократно на повторный осмотр через 12 месяцев после операции. Им производилось физикальное обследование и оценка качества жизни путем письменного анкетирования. При сравнении гастроинтестинального индекса (GIQLI) односторонним точным критерием Фишера отмечается статистически значимое межгрупповое различие в увеличении случаев развития послеоперационной спаечной болезни в группе пациентов, которым вторичная профилактика не производилась (контрольная) (таблица 19).

Таблица 19 – Частота развития симптомов спаечной болезни

Группа	Наличие симптомов спаечной болезни		
	Есть	Нет	Всего
Контрольная, чл	6	4	10
Сравнения, чл (КолГара)	3	7	10
Всего, чл	9	11	20

Увеличение качества жизни в группе сравнения происходило за счет показателей шкалы «симптомы»  $p < 0,05$ , в то время, как статистически значимых различий между шкалами эмоционального статуса, социальных функций, физического состояния и стрессового фактора медицинского вмешательства не обнаружено (таблица 20).

Таблица 20 – Уровень качества жизни прооперированных больных по анкете GIQLI от 7 до 12 месяцев после оперативного лечения

от 7 до 12 месяцев после оперативного лечения			Р
	Контрольная группа	Группа сравнения (КолГара)	
Симптомы	42,4 ± 7,9	64,5 ± 7,2	0,034
Эмоциональный статус	10,9 ± 1,5	12,3 ± 1,3	-
Социальные функции	9,4 ± 2,7	12,8 ± 1,2	-
Физическое состояние	16,7 ± 3,2	19,6 ± 3	-
Стрессовый фактор медицинского вмешательства	2,1 ± 0,8	2,7 ± 0,8	-
Общий балл	81,5 ± 9,4	120,2 ± 7,8	0,027

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Изучение развития спаек у людей и оценка эффективности средств профилактики данного осложнения представляется трудной задачей, сложность, которой обусловлена отсутствием высокоточных неинвазивных диагностических методов исследования брюшины, стоимостью существующих методов и невозможностью использования инвазивных методик для оценки распространенности послеоперационного спаечного процесса по этическим соображениям. Поэтому лучшим способом изучения влияния интраоперационной травмы на брюшину является эксперимент.

Важным аспектом в изучении свойств брюшины в эксперименте является создание оптимальной экспериментальной модели. Последняя должна быть легко воспроизводима. Преимуществом экспериментального моделирования является то, что время операции, метод анестезии и условия проведения операции равны для всех животных, что способствует одинаковой степени травматизации брюшины. Общие стандартные условия содержания животных позволяют приблизить общее состояние крыс к одинаковому, а также позволяют избежать заболеваний животных, которые могли бы влиять на процесс заживления травмированной брюшины.

В первой серии нашего эксперимента были изучены морфологические изменения в брюшной полости после применения разных способов повреждения мезотелия. Интраоперационная травма брюшины, нанесенная с одинаковой степенью тяжести при прочих равных условиях (время операции, способ нанесения, в одной операционной, одним хирургом, с едиными правилами асептики и антисептики) вызывает разную степень заживления брюшины и, соответственно, различную распространенность и выраженность адгезивных процессов. В основе такой неоднородной реакции организмов на травму брюшины лежит различие в способности к физиологическому адгезиолизису поврежденных участков мезотелия и его репаративной регенерации.

По результатам аутопсии животных первой группы, которым повреждался только пристеночный мезотелий, можно судить о недостаточности изолированного повреждения париетальной брюшины для развития спаек (0%). Учитывая тот факт, что в 3-х других группах в спаечный процесс вовлекались участки тонкого и толстого кишечника, предварительно не подвергавшиеся скарификации, можно предположить, что висцеральная брюшина более подвержена послеоперационному адгезиогенезу в сравнении с париетальной. Установленные различные свойства листков брюшины в способности регенерации мезотелия обусловлены топографо-анатомическими особенностями кровоснабжения и согласуются с данными литературы.

Развитие хирургии последних лет позволило выполнять лапароскопическую пластику вентральных грыж (IPOM), в результате чего происходит расположение сетчатого эндопротеза в брюшной полости. Поэтому мы решили рассмотреть процесс влияния эндопротеза на брюшину с позиций экспериментальной хирургии. В группах животных, где применялась методика протезирующей пластики брюшной стенки правой мезогастральной области с использованием проленовой сетки и у крыс с фиксацией узловых проленовых швов, мы получили статистически значимые различия в увеличении спаечного процесса в сравнении со стандартной методикой моделирования спаек (2 группа животных). Следовательно, сетчатый эндопротез и узловые швы из полипропилена (Prolene, Ethicon) в брюшной полости увеличивают степень повреждения брюшины, тяжесть воспаления и развитие спаечного процесса. Поэтому, с одной стороны, использование данной методики пластики вентральных грыж (IPOM) в клинической практике без использования противоспаечных средств, решая основную задачу протезирования, приведет к развитию адгезии брюшины к сетке [42; 69; 89], с другой стороны, данный способ позволяет создать и изучить экспериментальную модель спаечного процесса, а также оценить эффективность барьерных противоспаечных средств. В то же время каждой группе животных, несмотря на одинаковую степень

травматизации брюшины, были лабораторные животные, уровень физиологических резервов организма которых позволил произойти полной регенерации поврежденного мезотелия, минуя образование спаек.

Неоднородность распределения спаечного процесса как в экспериментальных условиях, так и клинической практике, подтвержденная данными литературы и результатами собственного исследования, создает предпосылки для более детального изучения патофизиологических основ развития данного осложнения и поиска ключевого механизма, который определяет либо заживление мезотелия, либо формирование адгезии в месте травмы.

2. В свете современных представлений о патологических изменениях в организме при проведении оперативного вмешательства не вызывает сомнений тот факт, что в основе их развития лежит стресс-фактор, обусловленный не только травматическим компонентом, но и гуморальной реакцией организма. Операционный стресс и послеоперационная боль инициируют выброс в кровь катехоламинов, кортизола и кортикотропина. Данный процесс является важным фактором активации гемостаза. В ряде работ прошлых лет было наглядно продемонстрировано изменение в системе гемокоагуляции, проявляющееся в виде гиперкоагуляции и изменении активности фибринолиза как в момент операции, так и в послеоперационном периоде [5; 169; 177].

Физиологическим смыслом этих преобразований является эволюционно выработанная, реализация гемостатической функции крови. Но чрезмерная выраженность этих сдвигов при одновременном механизме ауторегуляции становится самостоятельным патогенетическим механизмом, сопровождающим ход операции и сохраняющимся в последующем, что ведет к развитию целого ряда послеоперационных осложнений.

В основе неоднородной реакции на травму брюшины и развития послеоперационного спаечного процесса лежит различие в способности



организма к физиологическому адгезиолизису поврежденных участков мезотелия и его регенерации. Основная теория, способная объяснить развитие послеоперационного спаечного процесса, построена на антагонизме процессов организации и деградации фибрина, который выпадает при повреждении мезотелия брюшины и склеивает соседние органы, формируя спайки. Ключевая роль фибринолитической системы крови обусловлена растворением выпавшего фибрина и регенерации поврежденного мезотелия брюшины без формирования адгезии соседних органов [15; 41; 97; 129; 138; 142; 165].

Таким образом, во 2-й серии эксперимента продемонстрированное угнетение тканевого фибринолиза в послеоперационном периоде является причиной низкой деградации выпавшего фибрина брюшины и способствует формированию спаек. Снижение уровня содержания плазминогена крови ниже 2% и увеличение времени, Хагеман-зависимого фибринолиза, выше 10 мин. на 3-и сутки послеоперационного периода являются объективными диагностическими индикаторами угнетенного фибринолиза крови крыс и следствием патологического образования спаечного процесса брюшины.

Зафиксированное критическое падение концентрации плазминогена со всеми вытекающими отсюда патофизиологическими эффектами, главным образом, обусловлено достижением максимальных концентраций ингибиторов активатора плазминогена (ИАП-1, ИАП-2) на 3-и сутки послеоперационного периода. По данным литературы, последние достигают наиболее высоких показателей в крови через 24 - 48 часов после развития воспалительного процесса [41].

С другой стороны, при изучении патоморфологических особенностей воспаления брюшины и формирования спаек установлено, что критический период организации фибринового матрикса происходит через 48 – 72 часа после операции и фибринолитическая активность брюшины на данном этапе послеоперационного периода предопределит дальнейшую судьбу сформированных адгезий. В случае восстановления уровня концентрации активного плазминогена в крови в течение первых 3 – 4-х суток происходит адгезиолизис выпавшего фибрина и заживление десерозированных участков

брюшины без формирования спаечных сращений [41]. И наоборот, неуклонное снижение содержания активного плазминогена на поверхности брюшины является началом спайкообразования.

Исследование состава перитонеальной жидкости после операций по поводу острых хирургических заболеваний через 2, 6, 24 и 48 часов позволило установить, что через 6-12 часов от начала воспаления в брюшной полости концентрация ингибиторов ИАП-1, ИАП-2 резко нарастает, угнетая активный плазминоген, и создает предпосылки для образования спаечных сращений [41]. Это подтверждает теорию плазминогенной активности патогенеза спаек. Раннее снижение активного плазминогена может быть вторичным, связанным со снижением непосредственно ТАП, что способствует резкому повышению ингибиторов ИАП-1, ИАП-2 [41]. Таким образом, угнетение тканевого фибринолиза после хирургических вмешательств на органах брюшной полости происходит в результате образования воспалительных цитокинов и высвобождения ИАП-1, ИАП-2, что способствует отложению фибрина на поверхности брюшины, угнетению адгезиолизиса и формированию зрелых спаек. Лапаротомия, являясь хирургической стресс-реакцией на организм, отрицательно воздействует на активный плазминоген. Длительное его блокирование приводит к исчезновению ТАП, что провоцирует нарушение фибринолиза.

3. В 3-й серии эксперимента нами установлено, что последующее оперативное вмешательство увеличивает распространенность и выраженность дегенеративно-дистрофических изменений в брюшине. Поскольку париетальная брюшина вовлекалась в спаечный процесс исключительно в местах нанесения травмы и области послеоперационного рубца, а висцеральная брюшина тонкой и толстой кишки, не подвергавшаяся механическому повреждению и находящаяся в анатомических областях брюшной полости, удаленных от зоны оперативного вмешательства, в ряде случаев, участвовала в адгезиогенезе.

Отсюда следует, что оба листка брюшины неодинаково устойчивы к интраоперационному повреждению.

С этих позиций становится очевидным, что хирургическая тактика острой кишечной непроходимости должна предусматривать последовательное решение следующих задач:

- установления причины и уровня непроходимости;
- устранение морфологического субстрата ОКН.

В случае, если для профилактики рецидива спаечного процесса использование барьерных средств не предполагается, то необходимо ограничиться рассечением спайки, непосредственно препятствовавшей пассажу содержимого кишечной трубки. Так как тотальный адгезиолизис высоковероятно ( $p=0,001$ ) чреват рецидивом болезни, поэтому, в случае наличия антиадгезивных препаратов, возможно выполнение множественного рассечения спаек с приданием кишечнику среднефизиологического положения.

- определение показаний к дренированию кишечной трубки и выбор метода дренирования.

4. В экспериментальных условиях равной степени травматизации брюшины развитие послеоперационного спаечного процесса характеризуется неоднородным распределением среди лабораторных животных. Крысам, у которых не удалось добиться развития спаечного процесса на первом этапе ( $n=11$ ), повторно было проведено десерозирование брюшины, и эти модели составили 4-ю экспериментальную группу. По результатам аутопсии этих животных спаечных сращений выявить также не удалось, и поврежденные участки брюшины были полностью ремезотелизированы.

Использование для профилактики адгезиогенеза барьерной противоспаечной мембраны КолГара и 4% раствора икодекстрина хотя и имело приблизительно одинаковый эффект в общем снижении случаев спайкообразования ( $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ), но также имело принципиальное отличие по характеру,

распространенности и выраженности морфологических изменений брюшины. Вероятность возникновения ожидаемых различий предполагалась на стадии планирования эксперимента. Так как профилактическое действие противоспаечной мембраны основано на разобщении смежных десерозированных областей брюшины, положительного результата удалось достигнуть только в области применения [4; 39; 52], тогда как в соседних анатомических областях брюшной полости уровень развития спаечного процесса был сопоставим с таковым контрольной группы. В третьей группе крыс действие 4% икодекстрина было обусловлено равномерным распределением по всей полости брюшины, поэтому на одинаковую частоту снижения случаев спаечного процесса в сравнении с группой КолГары приходилось снижение распространенности и выраженности адгезиогенеза за пределами области предшествующего травматического повреждения в сравнении с первыми двумя группами. Учитывая частоту случаев вовлечения в спаечный процесс органов, не подвергавшихся предшествующей механической травме и расположенных в соседних анатомических областях брюшной полости, данный факт имеет важное профилактическое значение. Принимая во внимание распространенность случаев вовлечения послеоперационного рубца и сальника в спаечный процесс, являющийся непосредственной причиной спаечной болезни брюшины в форме острой кишечной непроходимости, установленную по результатам исследований, использование барьерных противоспаечных средств имеет свою специфическую область применения.

Данные собственного исследования имеют отличия от литературных данных эффективности используемых противоспаечных средств. В нашем эксперименте барьерная противоспаечная мембрана и раствор 4% икодекстрина продемонстрировали меньшую эффективность, хотя и были достигнуты статистически значимые различия в случаях снижения образования спаек в сравнении с контрольной группой крыс, где специфических средств профилактики не использовалось. На наш взгляд, изучив дизайн подобных

исследований, такая разница была обусловлена тем, что животные, у которых не развивался спаечный процесс после первичного моделирования, мы выводили из исследования. А межгрупповые различия изучались только у оставшихся крыс. Данные мероприятия были основаны на гипотезе неравномерного распределения послеоперационного спаечного процесса среди животных, формирование которой произошло на основе анализа обзора литературы эпидемиологии спаечной болезни, клинических и экспериментальных исследований оценки распространенности послеоперационного адгезиогенеза с высоким уровнем доказательности. Подтверждение тому получено нами в последующем при собственном исследовании.

5. Острая кишечная непроходимость при спаечной болезни брюшины имеет различные механизмы развития. За счет перегибов в зоне «двустволок» спайки могут обтурировать просвет кишечной трубки и тогда создают «окна» в брюшной полости, обуславливающие странгуляцию отдельных петель тонкой кишки [40]. В отдельных случаях в генезе развития данного синдрома ключевое значение имеет динамический компонент непроходимости особенно в том случае, если нарушение пассажа кишечного содержимого развивается постепенно. Существующие годами сращения брюшины постоянно создают компенсированное нарушение проходимости кишечника, но в условиях повышенной функциональной нагрузки, когда возникает переполнение петель кишечника выше уровня препятствия, происходит развитие ОКН.

Спаечная болезнь брюшины, будучи самым частым послеоперационным осложнением в абдоминальной хирургии, является причиной повторной госпитализации больных в стационар. По результатам нашего исследования группой риска являются люди среднего, пожилого и старческого возрастов  $Me = 58,8 \pm 16,8$  (по классификации ВОЗ). Женщины госпитализируются в 2 раза чаще, чем мужчины.

Наиболее частой клинической формой течения болезни по классификации Р.А. Женчевского (1989) является динамическая кишечная непроходимость (48%). Обращает на себя внимание болевая форма спаечной болезни брюшины, знание клинического течения которой имеет огромное практическое значение, поскольку данная форма болезни может симулировать острую хирургическую патологию и помимо неоправданной госпитализации в стационар, является причиной напрасных лапаротомий [30].

Так, в нашем исследовании в I группе больных с изолированным болевым синдромом (8%) причиной госпитализации, отраженной в предварительном диагнозе, послужила острая хирургическая патология. Но по результатам диагностической лапароскопии предварительный диагноз был исключен, причиной боли явились парието-висцеральные спайки, расположенные в той же топографической области брюшной полости предшествующего оперативного вмешательства. Время с момента появления первых симптомов болезни в среднем составило 3,7 суток для данной группы. Особенности межгрупповых различий по этому показателю необходимо отметить сокращение времени до обращения. Так, если при динамической форме кишечной непроходимости время составило 3,3 суток, то при обтурационной кишечной непроходимости – 1,9 суток, а при странгуляционной – 1,4 дня. Минимальное время обращения больных за медицинской помощью с момента первых симптомов болезни было в группе странгуляционной непроходимости. Острое начало клинического течения с выраженным болевым синдромом обусловлено сосудистым компонентом патогенеза. В экспериментах на животных установлено, что острая ишемия кишечника в течение 1 часа вызывает обратимые изменения, 2 часа – являются критическим сроком, а позже 3-х часов развиваются необратимые изменения [13]. Количество ранее перенесенных абдоминальных операций имеет важное прогностическое значение для постановки диагноза. В нашем исследовании во всех группах клинического течения болезни, манифестировавшей разными причинами нарушения пассажа

кишечного содержимого, у всех больных в анамнезе было не менее 2-х операций, и лишь только в случае болевой формы СББ пациенты указывали на единичное оперативное вмешательство ранее. Изучив характер предшествующих операций, каких-либо особенностей или закономерностей установлено не было. Частота предшествующих острых хирургических заболеваний у исследуемых пациентов была пропорциональна общей распространенности острой абдоминальной патологии, где в нашем случае на первый план выступили аппендэктомии - 29% и холецистэктомии - 14%, которые так же, как и остальные операции, были выполнены из открытого доступа. С практической точки зрения необходимо отметить, что отсутствие в анамнезе полостных операций не гарантирует отсутствия спаек в брюшной полости. Так, у 10 (6%) больных в анамнезе не было ни операций, ни травмы живота.

Удовлетворительные результаты оперативного лечения спаечной болезни, основанные на исчезновении болевого синдрома и восстановление пассажа кишечного содержимого, еще не гарантируют, что рецидив заболевания не наступит. В нашем исследовании более чем у половины больных симптомы болезни возникали через 1 год и более – после предшествующей операции, а в четверти случаев – свыше 10 лет. Данный факт должен быть учтен при оценке эффективности лечения болезни и использовании барьерных противоспаечных средств, так как бессимптомное течение спаечной болезни может быть расценено как положительный результат вторичной профилактики спаек. Поэтому оценка результатов лечения может иметь смысл только в сочетании с результатами высокоинформативных визуальных диагностических методов исследования органов брюшной полости [69].

Классическая методика обзорной рентгенографии, дополненная пробой Напалкова и УЗИ брюшной полости, на сегодняшний день остаются главными рутинными диагностическими методами выявления ОКН. В разных сочетаниях они выполнялись всем больным, что позволило избежать диагностических ошибок и определить показания к оперативному лечению.

Применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии в условиях неотложной помощи, несмотря на высокую чувствительность и специфичность метода, не получило широкого применения, хотя их использование в диагностике спаечного процесса брюшной полости, по оценкам ряда исследователей, высоко информативно [69; 81; 88; 94; 109; 170; 189; 190].

Несмотря на то, что 47% больным было выполнено оперативное лечение, цели его были различными. Из них у 17% больных операция носила исключительно диагностический характер, 72% пациентов произведен адгезиолизис, из них только 7 пациентам удалось выполнить операцию лапароскопическим способом.

Оперативный адгезиолизис, являясь вынужденной мерой, призванной устранить острую хирургическую патологию, наносит дополнительную травму брюшине, что может послужить причиной последующего обострения болезни. Как показало исследование, пациенты со спаечной болезнью в форме острой кишечной непроходимости (II-IV группы) в анамнезе имели 2 и более абдоминальных операций. Решением данной проблемы может быть применение барьерных противоспаечных средств с доказанной эффективностью, способное снизить послеоперационные сращения. Но их использование нецелесообразно по экономическим соображениям для профилактики спаек у всех больных с острой хирургической патологией, так как послеоперационный адгезиогенез брюшины не является обязательным осложнением операции.

Таким образом, предложенный способ прогнозирования вероятности формирования послеоперационного спаечного процесса позволяет перейти от экспериментального исследования к клиническим, во-вторых, предсказать развитие самого распространенного послеоперационного осложнения в абдоминальной хирургии, провести целенаправленную патогенетическую профилактику образования спаек и тем самым препятствовать развитию спаечной болезни брюшины, требующей повторной госпитализации в стационар.



## ВЫВОДЫ

1. Интраоперационная травма брюшины, нанесенная с одинаковой степенью тяжести, в 67% случаев вызывает различную распространенность и выраженность спаечного процесса. Присутствие пролезового сетчатого эндопротеза и узловых швов в брюшной полости увеличивает выраженность адгезивных изменений брюшины и может быть использовано для моделирования спаечного процесса.
2. Третьи сутки послеоперационного периода являются критическим моментом в физиологической регенерации мезотелия и формирования спаек, данные процессы находятся в обратно пропорциональной зависимости и определяются степенью угнетения фибринолитического потенциала крови. Диагностическим критерием вероятности развития спаечного процесса является увеличение времени ХПа – Хагеман-зависимого фибринолиза выше 10 минут ( $p=0,009$ ) и снижение концентрации плазминогена крови ниже 2% ( $p=0,001$ ).
3. Оперативное рассечение спаек без использования барьерных средств профилактики в последующем вызывает более массивный спаечный процесс.
4. Применение барьерной противоспаечной мембраны КолГара позволяет снизить частоту послеоперационного адгезиогенеза брюшины на 35% ( $p=0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическая техника во время операции должна исключать расположение в брюшной полости проленовых швов и сетчатых материалов.
2. Для прогнозирования спаечного процесса необходимо определение фибринолитического потенциала крови на третьи сутки послеоперационного периода.
3. Объем операции адгезиолизиса должен быть ограничен рассечением спаек, непосредственно препятствующих пассажу кишечного содержимого. Проведение тотального адгезиолизиса допустимо только при использовании барьерных средств профилактики, преимущественно растворов.
4. Использование барьерной противоспаечной мембраны КолГара может быть рекомендовано как средство с доказанной эффективностью, которое позволяет снизить частоту послеоперационного спаечного процесса.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- СББ – спаечная болезнь брюшины  
ОА – оперативный адгезиолизис  
ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 - интерлейкины  
ОКН – острая кишечная непроходимость  
СП – спаечный процесс  
ПАБ – послеоперационный адгезиогенез брюшины  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ТАП, уТАП – тканевой и урокиназный активаторы плазминогена  
ИАП-1, ИАП-2 – ингибиторы активатора плазминогена  
ВБД – внутрибрюшное давление.  
ГАГ – гликозаминогликаны  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
ЦОГ – циклооксигеназа  
ГК – гиалуроновая кислота  
ПТФЭ – политетрафлюорэтилен  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ПВ – протромбиновое время  
ТВ – тромбиновое время  
РКМФ – растворимые комплексы мономерного фибрина  
ХЗФ – хагеманзависимый фибринолиз  
АТ – антитромбин  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЖКБ – желчекаменная болезнь  
БДС – большой дуоденальный сосочек

**Библиографический указатель:**

1. Багненко, С.Ф. Лапароскопическая диагностика и лечение острой спаечной кишечной непроходимости / С.Ф. Багненко, Г.И. Синенченко, В.Г. Чуприс // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2009. - Т. 168, № 1. – С. 27-30.
2. Беженарь, В.Ф. Спаечная болезнь органов малого таза у гинекологических больных: от патогенеза к профилактике / В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева, Е.Н. Байлюк // Онкогинекология. - 2014. - № 4. - С. 68-74.
3. Бондарев, Р.В. Лапароскопические вмешательства при острой спаечной кишечной непроходимости / Р.В. Бондарев, А.А. Орехов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2008. - Т. 9, № 3. – С. 335-337.
4. Вариант применения коллагеновой пластины при вентральных грыжах / В.А. Горский, А.С. Сивков, М.Д. Поливода [и др.] // Практическая медицина. - 2016. - № 5.- С. 67-72.
5. Влияние различных методов анестезии на систему гемостаза у проктологических больных / С.М. Дадэко, Е.Г. Рипп, В.Е. Шипаков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - № 2. – С. 95-99.
6. Возможные пути профилактики спаечного процесса в брюшной полости после протезирующей пластики (экспериментальное исследование) / В.В. Паршиков, А.А. Самсонов, В.А. Ходак [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 206-213. DOI: 10.18499/2070-478X-2015-8-2-206-213.
7. Высокий уровень гликозаминогликанов сыворотки крови как независимый предиктор развития спаечной болезни брюшины / И.Ф. Суфияров, А.Г. Хасанов, М.А. Нуртдинов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 48-52. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-2-48-53.
8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. - М.: Практика, 1998. – 459 с.
9. Гржибовский, А.М. Анализ трех и более независимых групп / А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2008. - № 3. - С. 50-58.
10. Гржибовский, А.М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез / А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2011. - № 11. - С. 48-57.

11. Гржибовский, А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2008. - № 1. – С. 52-60.
12. Данилов, Р.К. Руководство по гистологии: в 2-х т. – СПб.: Спецлит, 2010. - Т. 1. – 190 с.
13. Ерюхин, И.А. Кишечная непроходимость / И.А. Ерюхин, В.П. Петров, М.Д. Ханевич. - СПб.: Питер, 1999. - 443 с.
14. Жебровский, В.В. Осложнения в хирургии живота: руководство для врачей / В.В. Жебровский, А.Д. Тимошин, С.В. Готье. - М.: Медицинское информационное агенство, 2006. – 448 с.
15. Женчевский, Р.А. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1989. – 191 с.
16. История развития лапароскопической хирургии / И.Е. Хатьков, Ю.А. Барсуков, А.О. Атрощенко [и др.] // Онкологическая колопроктология. - 2012. - № 2. - С. 35-39.
17. Кинзерский, А.А. Алгоритм получения референсных значений коагулограммы общего и биохимического анализа крови крыс-самцов Wistar при заборе ее из сонной артерии / А.А. Кинзерский, М.С. Коржук, В.Т. Долгих // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 293-303.
18. Клиническая эффективность внутрибрюшной имплантации противоспаечного средства «Мезогель» / Б.С. Суковатых, А.И. Бежин, В.А. Липатов [и др.] // Вестник новых медицинских технологии. - 2012. – Т. 17, № 3. – С. 16.
19. Комаров, И.Г. Эндовидеохирургия в онкологии / И.Г. Комаров, А.В. Волобуев, С.Ю. Слетина // Эндоскопическая хирургия. — 2009. - №1, - С. 219-220.
20. Коссович, М.А. Особенности лапароскопического адгезиолизиса при спаечном процессе в брюшной полости / М.А. Коссович, С.Н. Коршунов, В.В. Кузовахо // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2008. - № 1 (19). – С. 97-102.
21. Кызласов, П.С. Реакция тканей брюшины при экспериментальном повреждении на фоне применения мирамистина / П.С. Кызласов, С.Э. Восканян,

- О.В. Паклина // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2013. – Т. 8, № 1. – С. 72-75.
22. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Черновол [и др.]. - М.: Литтера, 2011. – 136 с.
23. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. - М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
24. Лапароскопия в лечение детей со спаечной болезнью / А.В. Гераськин, С.Г. Врублевский, В.О. Трунов [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2012. - Т. 2, № 1. – С. 15-18.
25. Липатов, В.А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Липатов Вячеслав Александрович. – Курск, 2004. – 30 с.
26. Лобанов, Ю.С. Влияние пневмоперитонеума на периферическую микроциркуляцию / Ю.С. Лобанов, К.Г. Шаповалов // Эндоскопическая хирургия. - 2016. - Т. 22, № 5. - С. 28-31.
27. Любошевский, П.А. Влияние области операции и метода анестезии на нарушение гемостаза / П.А. Любошевский, А.В. Забусов, Н.И. Артамонова // Общая реаниматология. - 2009. – Т. 5, № 4. - С. 13-17.
28. Любошевский, П.А. Нарушения гемостаза как компонент хирургического стресс-ответа и возможности их коррекции / П.А. Любошевский, Н.И. Артамонова, А.М. Овечкин // Анестезиология и реаниматология. - 2012. - № 3. - С. 44-48.
29. Мананникова, Т.Н. Применение противоспаечных средств у гинекологических больных со спаечным процессом / Т.Н. Мананникова, А.А. Попов // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конгр. - М., 2010. – С. 202-203.
30. Михин, И.В. Лечение болевых форм спаечной болезни брюшной полости лапароскопическим способом / И.В. Михин, А.Г. Бебуришвили, А.В. Гушул // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2010. - № 2. - С. 40-44.

31. Морфология формирования послеоперационных внутрибрюшных спаек / В.И. Петлах, В.А. Липатов, Е.С. Елецкая, А.В. Сергеев // Детская хирургия. - 2014. - № 1. - С 42-46.
32. Нарушения системы гемостаза в колоректальной хирургии / Э.А. Хачатурова, А.В. Савушкин, А.В. Губко [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2015. - № 2. – С. 54-63.
33. Наследов, А.Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. - СПб.: Питер, 2005. - 416 с.
34. Острая неопухоловая кишечная непроходимость: национальные клинические рекомендации / С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, А.В. Сажин [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: матер. XII съезда хирургов России. – Ростов-н/Д, 2015. – С. 36.
35. Плечев, В.В. Разработка и внедрение методов диагностики лечения и профилактики спаечной болезни в Республике Башкортостан (50-летний опыт) [Электронный ресурс] / В.В. Плечев, Н.Г. Гатауллин, С.Н. Хунафин // Креативная онкология и хирургия. - 2013. - № 2. – Режим доступа: <http://archive.li/q0vzA#selection-155.0-155.41>.
36. Плечев, В.В. Хирургия спаечной болезни: руководство / В.В. Плечев, В.М. Тимербулатов, Р.З. Латыпов. – Уфа, 2015. – 738 с.
37. Применение противоспаечных средств в профилактике спаечной болезни живота / С.А. Степанян, В.Т. Апоян, Р.Н. Месропян [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2012. - Т. 171, № 1. – С. 45-49.
38. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы / В.А. Самарцев, М.В. Кузнецова, В.А. Гаврилов [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2017. - Т. 34, № 2. – С. 87-93.
39. Силуянов, С.В. Первый опыт применения противоспаечной коллагеновой мембраны при операциях на органах брюшной полости и малого таза / С.В. Силуянов, С.Р. Алиев // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 13. – С. 789-795.
40. Синенченко, Г.И. Хирургия острого живота. Руководство / Г.И. Синенченко, А.А. Курыгин, С.Ф. Багненко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. - 512 с.

41. Спаечная болезнь: профилактика и лечение / Б.П. Филенко, В.П. Земляной, И.И. Борсак, А.С. Иванов. – СПб., 2013. – 171 с.
42. Спаечный процесс в брюшной полости после ненатяжной пластики ультралегкими синтетическими и титаносодержащими эндопротезами / В.В. Паршиков, А.А. Миронов, А.А. Казанцев, А.И. Алехин // Современные технологии в медицине. - 2017. – Т. 9, № 3. – С. 45–54. DOI: 10.17691/stm2017.9.3.06.
43. Сравнительный анализ биологической инертности и скорости деградации пленчатых имплантантов на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы / А.И. Бежин, В.А. Липатов, А.Н. Майстренко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2010. – Т. 17, № 4. – С. 115.
44. Тактические вопросы профилактики и лечения спаечной болезни / Б.П. Филенко, В.П. Земляной, И.И. Борсак, Д.А. Вязников // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2014. - № 2(46). – С. 40-43.
45. Технические особенности натяжного и не натяжного способов протезирования передней брюшной стенки при больших и гигантских послеоперационных вентральных грыжах / И.В. Михин, Ю.В. Кухтенко, А.С. Панчишкин, А.И. Михин // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С. 28-29.
46. Третьякова, О.С. Патология коагуляционного звена гемостаза: методы диагностики, интерпретация результатов / О.С. Третьякова // Дитячий лікар. – 2010. – № 5. – С. 22–29.
47. Унгуряну, Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в публикациях / Т.Н. Унгуряну, А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2011. - № 5. - С. 55-60.
48. Филенко, Б.П. Профилактика спаечной болезни / Б.П. Филенко, С.М. Лазарев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2012. - Т. 171, № 1. – С. 70-72.
49. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
50. Чекмазов, И.А. Спаечная болезнь брюшины. Руководство. – М., 2008. – 173 с.



51. Шевченко, Ю.Л. Хирургия – XXI век: соединяя традиции и инновации / Ю.Л. Шевченко // *Материалы Всерос. конгр. с междунар. участием, посвящ. 115-й годовщине 1-го Съезда хирургов России.* – М., 2016. – С. 5.
52. Экспериментальное исследование биосовместимости противоспаечных мембран при окологердечной имплантации / Д.К. Шишкова, Ю.А. Кудрявцева, М.В. Насонова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал.* – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 111-115.
53. Экспериментальное обоснование использования противоспаечного барьера на основе коллагена / М.В. Кузнецова, М.П. Кузнецова, Е.В. Афанасьевская, В.А. Самарцев // *Современные технологии в медицине.* – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 66-75. DOI: 10.17691/stm2018.10.2.07.
54. Юшков, Б.Г. Понятие нормы в физиологии. (физиологические константы лабораторных животных) / Б.Г. Юшков, В.А. Черешнев. – М., 2016. – 616 с.
55. A bioabsorbable membrane (Septraflm®) may prevent postoperative mediastinal adhesions following mediastinoscopy: an experimental study in rats / S. Büyükkale, N. Çıtak, O. İşgörücü, A. Sayar // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 11544-48.
56. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions / E. Topal, E. Ozturk, G. Sen [et al.] // *Acta Chir. Belg.* – 2010. – Vol. 110. – P. 71-75.
57. A modified sidewall adhesion model: hypothesis-building and testing tool for a surgical experimental research / O.A. Mynbaev, M.Y. Eliseeva, A. Tinelli [et al.] // *Clin. Mother Child Health.* – 2014. – Vol. 11. – P. e101. DOI: 10.4172/2090-7214.1000e101.
58. A multicentre, randomised, controlled trial to assess the safety, ease of use, and reliability of hyaluronic acid/carboxymethylcellulose powder adhesion barrier versus no barrier in colorectal laparoscopic surgery / S.V Berdah, C. Mariette, C. Denet [et al.] // *Trials.* – 2014. – Vol. 15. – P. 413.
59. A neurokinin-1 receptor antagonist that reduces intra-abdominal adhesion formation decreases oxidative stress in the peritoneum / K.L. Reed, S.J. Heydrick, C.B.

Aarons [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. 544–51.

60. A protocol for the management of adhesive small bowel obstruction / T. Loftus, F. Moore, E. VanZant [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2015. – Vol. 78. – P. 13–21. DOI:10.1097/TA.0000000000000491.

61. A randomized controlled experimental study of the efficacy of platelet-rich plasma and hyaluronic acid for the prevention of adhesion formation in a rat uterine horn model / M. Oz, N. Cetinkaya, S. Bas [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 294. – P. 533–40. DOI: 10.1007/s00404-016-4079-9.

62. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity / N. Tabibian, E. Swehli, A. Boyd [et al.] // *Ann. Med. Surg.* – 2017. – Vol. 15. – P. 9–13. DOI:10.1016/j.amsu.2017.01.021.

63. Adhesion awareness: a national survey of surgeons / M.H. Schreinemacher, R.P. ten Broek, E.A. Bakkum [et al.] // *World J. Surg.* – 2010. – Vol. 34, № 12. – P. 2805–12. DOI:10.1007/s00268-010-0778-8.

64. Adhesion prevention agents for gynaecological surgery: an overview of Cochrane reviews / A. Hindocha, L. Beere, S. Dias [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 8. – CD011254. DOI: 10.1002/14651858.CD011254.

65. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study / H. Ellis, B.J. Moran, J.N. Thompson [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, № 9163. – P. 1476–80. DOI:10.1016/S0140 6736(98)09337-4.

66. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients / A.M. Lower, R.J. Hawthorn, D. Clark [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19, № 8. – P. 1877–85. DOI:10.1093/humrep/deh321.

67. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity / K. Okabayashi, H. Ashrafian, E. Zacharakis [et al.] // *Surg. Today.* – 2014. – Vol. 44. – P. 405–420.

68. Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial / G.W. Taylor, D.G. Jayne, S.R. Brown [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97. – P. 70–8. DOI:10.1002/bjs.6742.
69. Adhesions to mesh after ventral hernia mesh repair are detected by MRI but are not a cause of long term chronic abdominal pain / O. Langbach, S.H. Holmedal, O.J. Grandal, O. Røkke // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2016. – Vol. 2016. – ID 2631598.
70. Adhesive small-bowel obstruction: value of CT in identifying findings associated with the effectiveness of nonsurgical treatment / I. Millet, A. Ruyer, Ch. Alili [et al.] // *Radiology.* – 2014. – Vol. 273. – P. 425-32.
71. Administration of intravenous infliximab for prevention of peritoneal adhesions formation in rats / S. Nikeghbalian, H. Vafaei, F. Moradian [et al.] // *Bull. Emerg. Trauma.* – 2015. – Vol. 3. – P. 97-103. DOI: 10.7508/beat.2015.03.005.
72. Advances in the pathogenesis of adhesion development: the role of oxidative stress / A.O. Awonuga, J. Belotte, S. Abuanzeh [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21. – P. 823-36.
73. Anjum, H. Comparative efficacy of Prolene and Prolene-Vicryl composite mesh for experimental ventral hernia repair in dogs / H. Anjum, S.G. Bokhari // *IJVR.* – 2016. – Vol. 17. – P. 78-83.
74. Arung, W. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions / W. Arung, M. Meurisse, O. Detry // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, № 41. – P. 4545–53. DOI:10.3748/wjg.v17.i41.4545.
75. Atta, H.M. Prevention of peritoneal adhesions: A promising role for gene therapy / H.M. Atta // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(46). – P. 5049-58. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5049.
76. Attard, J.P. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention / J.P. Attard, A.R. MacLean // *Can. J. Surg.* – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 291-300.
77. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis / R.P.G. Ten Broek, M.W.J. Stommel, C.J. van Laarhoven [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 48–59.

78. Binda, M.M. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention / M.M. Binda, C.R. Molinas, P.R. Koninckx // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 2503-507.
79. Bolnick, A. Postoperative adhesions as a consequence of pelvic surgery / A. Bolnick, J. Bolnick, M.P. Diamond // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2014. – Vol. 22, № 4. – P. 549-63.
80. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2010 evidence-based guidelines of the World society of emergency surgery / F. Catena, S. Di Saverio, M.D. Kelly [et al.] // *World J. Emerg. Surg.* – 2011. – Vol. 6. – P. 5. DOI: 10.1186/1749-7922-6-5.
81. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group / S. Di Saverio, F. Coccolini, M. Galati [et al.] // *World J. Emergency Surg.* – 2013. – Vol. 8. – P. 42. DOI: 10.1186/1749-7922-8-42.
82. Bowel obstruction after laparoscopic and open colon resection for cancer: results of 5 years of follow-up in a randomized trial / J. Scholin, M. Buunen, W. Hop [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25. – P. 3755–60. DOI:10.1007/s00464-011-1782-2.
83. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis / R.P. ten Broek, Y. Issa, E.J. van Santbrink [et al.] // *BMJ.* – 2013. - № 347. – P. f5588. DOI: 10.1136/bmj.f5588.
84. Cell-based therapy for preventing postoperative adhesion and promoting regeneration after hepatectomy / F.N. Inagaki, F.F. Inagaki, N. Kokudo [et al.] // *J. Hepatobil. Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol. 22. – P. 524-30. DOI: 10.1002/jhbp.247.
85. Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy / M. Schietroma, F. Carlei, A. Mownah [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1090-96.
86. Chapelle, S.L. Understanding and approach to treatment of scars and adhesions. Introduction / S.L. Chapelle // *Manual physical therapy for non-surgical treatment of*

adhesion-related small bowel obstructions: two case reports. - 2016. - Ch. 51. - P. 1-16.

87. Characterization and fibrinolytic properties of human omental tissue mesothelial cells. Comparison with endothelial cells / V.W. van Hinsbergh, T. Kooistra, M.A. Scheffer [et al.] // *Blood*. – 1990. – Vol. 75. – P. 1490–7.

88. Cine-MRI detection of intraabdominal adhesions: correlation with intraoperative findings in 89 consecutive cases / R.A. Lang, S. Buhmann, A. Hopman [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22. – P. 2455-61. DOI: 10.1007/s00464-008-9763-9.

89. Coated meshes for hernia repair provide comparable intraperitoneal adhesion prevention / M.H.F. Schreinemaker, K.W.Y. van Barneveld, R.E.G. Dikmans [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27. – P. 4202-209. DOI: 10.1007/s00464-013-3021-5.

90. Comparison of hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model / S. Demirbag, S. Cetinkursun, U. Tasdemir [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2021-24. DOI:10.1093/humrep/deh846.

91. Conservative management of adhesive small bowel obstructions in patients previously operated on for primary colorectal cancer / W.K. Jeong, S.B. Lim, H.S. Choi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12. – P. 926–932.

92. Decreased peritoneal tissue plasminogen activator during prolonged laparoscopic surgery / W.J. Brokelman, L. Holmdahl, I.M. Janssen [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 151. – P. 89–93.

93. Deeken, C.R. Comparison of contracture, adhesion, tissue ingrowth, and histologic response characteristics of permanent and absorbable barrier meshes in a porcine model of laparoscopic ventral hernia repair / C.R. Deeken, B.D. Matthews // *Hernia*. – 2012. – Vol. 16. – P. 69–76. DOI: 10.1007/s10029-011-0854-5.

94. Detection of recurrent hernia and intraabdominal adhesions following incisional hernia repair: a functional cine MRI-study / S. Kirchhoff, R. Ladurner, C. Kirchhoff [et al.] // *Abdom. Imaging*. – 2010. – Vol. 35. – P. 224–231. DOI: 10.1007/s00261-009-9505-z.

95. Dexamethasone and sodium carboxymethyl cellulose prevent postoperative intraperitoneal adhesions in rats / X.H. Du, J.Q. Liu, K. Xin, G.H. Liu // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2015. – Vol. 48. – P. 344-348. DOI.10.1590/1414-431X20144211.
96. diZerega, G.S. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation / G.S. diZerega, J.D. Campeau // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – № 7. – P. 547–555.
97. Duron, J.J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology / J.J. Duron // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. 14–24.
98. Effect of previous surgery on abdominal opening time / D.E. Beck, M.A. Ferguson, F.G. Opelka [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1749–53.
99. Effects of immunosuppressive agents on the postoperative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model / P. Ulug, G. Oner, I. Sayar [et al.] // *Int. J. Acad. Res. Part A.* – 2014. – Vol. 6. – P. 145-150. DOI: 10.7813/2075-4124.2014/6-4/A.19.
100. Effects of selective and non-selective cyclooxygenase (COX) inhibitors on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model / T. Guvenal, O. Yanar, Y. Timuroglu [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* - 2010. – Vol. 37. – P. 49-52.
101. Elixhauser, A. Readmissions to U.S. hospitals by diagnosis, 2010: Statistical Brief #153 / A. Elixhauser, C. Steiner // *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs.* - Rockville (MD), 2013. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154385/pdf/Bookshelf\\_NBK154385.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154385/pdf/Bookshelf_NBK154385.pdf).
102. Estrogen effects on wound healing / H. Horng, W. Chang, C. Yeh [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 2325. DOI:10.3390/ijms18112325.
103. Evaluation of SprayShield™ Adhesion Barrier in a single center: randomized controlled study in 15 women undergoing reconstructive surgery after laparoscopic myomectomy / G. Tchartchian, A. Hackethal, A. Herrmann [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 290. – P. 687-704.
104. Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing / A.J. Foley-Comer, S.E. Herrick, T. Al-Mishlab [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2002. – Vol. 115. – P. 1383–9.

105. Expression of CD68 positive macrophages in the use of different barrier materials to prevent peritoneal adhesions - an animal study / C. Brochhausen, V.H. Schmitt, A. Mamilos [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2017. – Vol. 28. – P. 15. DOI: 10.1007/s10856-016-5821-3.
106. Fibrinolytic and coagulation pathways after laparoscopic and open surgery: a prospective randomized trial / N. Tsiminikakis, E. Chouillard, T. Christos [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2009. – Vol. 23. – P. 2762-69. DOI: 10.1007/s00464-009-0486-3.
107. Fortin, C.N. Predisposing factors to post-operative adhesion development / C.N. Fortin, G.M. Saed, M.P. Diamond // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21. – P. 536-51. DOI:10.1093/humupd/dmv021.
108. Fredriksson, F. Outcome and prevention strategies in peritoneal adhesion formation. – Uppsala, 2016. – 65 p.
109. Functional cine MRI of the abdomen for the assessment of implanted synthetic mesh in patients after incisional hernia repair: initial results / T. Fischer, R. Ladurner, A. Gangkofer [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 3123-29. DOI: 10.1007/s00330-007-0678-y.
110. Gastrointestinal quality of life index: development, validation and application of a new instrument / E. Eypasch, J.I. Williams, S. Wood-Dauphinee [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 216-222.
111. Hellebrekers, B.W.J. Pathogenesis of postoperative adhesion formation / B.W.J. Hellebrekers, T. Kooistra // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98. – P. 1503-16. DOI: 10.1002/bjs.7657.
112. Herrmann, A. Adhesions are the major cause of complications in operative gynecology / A. Herrmann, R.L. De Wilde // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 35. – P. 71-83. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2015.10.010.
113. Hyaluronic acid and oxidized regenerated cellulose prevent adhesion reformation after adhesiolysis in rat models / Y. Zhang, Q. Liu, N. Yang [et al.] // *Drug Des. Develop. Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 3501-7. DOI: 10.2147/DDDT.S103824.

114. Hypoxia-generated superoxide induces the development of the adhesion phenotype / N.M. Fletcher, Z.L. Jiang, M.P. Diamond [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 45. – P. 530–6.
115. Influence of 4% icodextrin solution on peritoneal tissue response and adhesion formation / C.D. Klink, P. Schickhaus, M. Binnebösel [et al.] // *BMC Surgery.* – 2013. – Vol. 13. – P. 34. DOI:10.1186/1471-2482-13-34.
116. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents intra-abdominal adhesions by decreasing activity of peritoneal fibroblasts / G. Wei, X. Chen, G. Wang [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2015. – Vol. 9. – P. 3083-98. DOI:10.2147/DDDT.S80221.
117. In-hospital costs of an admission for adhesive small bowel obstruction / P. Krielen, B.A. van den Beukel, M.W.J. Stommel [et al.] // *World J. Emerg. Surg.* – 2016. – Vol. 11. – P. 49. DOI 10.1186/s13017-016-0109-y.
118. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options / D. Bruggmann, G. Tchertchian, M. Wallwiener [et al.] // *Deuts. Arzteblatt Int.* – 2010. – Bd. 107, № 44. – S. 769–75. DOI:10.3238/arztebl.2010.0769.
119. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery / O. Ahlers, I. Nachtigall, J. Lenze [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 101. – P. 781-87.
120. Kössi, J. Laparoscopic and open colorectal surgery in previously operated patients is associated with considerable need for adhesiolysis / J. Kössi, M. Luostarinen, M. Laato // *Open Surgery Journal.* – 2010. – Vol. 4. – P. 7-10.
121. Kravik, A. Adhesion formation after laparoscopic and open liver surgery. – Oslo, 2017. – 20 p.
122. Kwon1 Application of hyaluronic acid/sodium alginate-based microparticles to prevent tissue adhesion in a rabbit model / J.H. Back, W.J. Cho, J.H. Kim [et al.] // *Surg. Today.* – 2016. – Vol. 46. – P. 501-8. DOI: 10.1007/s00595-015-1186-3.
123. Laparotomy for small-bowel obstruction: first choice or last resort for adhesiolysis? A laparoscopic approach for small-bowel obstruction reduces 30-day complications / N.K. Kelly, J.C. Iannuzzi, A.S. Rickles [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2014. – Vol. 28. – P. 65–73. DOI: 10.1007/s00464-013-3162-6.



124. Macrophage and T-lymphocyte infiltrates in human peritoneal adhesions indicate a chronic inflammatory disease / M. Binnebösel, U. Klinge, R. Rosch [et al.] // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 296–304. DOI: 10.1007/s00268-007-9330-x.
125. Mais, V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery / V. Mais // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 4917-25. DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4917.
126. Martín-Cartes, J. Use of hyaluronidase cream to prevent peritoneal adhesions in laparoscopic ventral hernia repair by means of intraperitoneal mesh fixation using spiral tacks / J. Martín-Cartes, S. Morales-Conde, J. Suarez-Grau // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22. – P. 631-34. DOI: 10.1007/s00464-007-9423-5.
127. Martínez, C.E. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update / C.E. Martínez, P.C. Smith, V.A. Palma Alvarado // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 290. DOI: 10.3389/fphys.2015.00290.
128. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis / S.E. Mutsaers, C.M. Prêle, S. Pengelly, S.E. Herrick // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106. – P. 1018-24. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.09.005.
129. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis / S.E. Mutsaers, K. Birnie, S. Lansley [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 113. DOI: 10.3389/fphar.2015.00113.
130. Mesothelial morphology and organisation after peritoneal treatment with solid and liquid adhesion barriers – a scanning electron microscopical study / C. Brochhausen, V.H. Schmitt, T. K. Rajab [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1931-39. DOI 10.1007/s10856-012-4659-6.
131. Minimalaccess colorectal surgery is associated with fewer adhesion-related admissions than open surgery / E.M. Burns, A. Currie, A. Bottle [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol. 100. – P. 152–9. DOI:10.1002/bjs.8964.
132. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions / M. Binnebösel, U. Klinge, R. Rosch [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 393. – P. 59–66. DOI 10.1007/s00423-007-0198-x.

133. Mutsaers, S.E. Stimulation of mesothelial cell proliferation by exudate macrophages enhances serosal wound healing in a murine model / S.E. Mutsaers, D. Whitaker, J.M. Papadimitriou // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 160. – P. 681–92.
134. Mutsaers, S.E. Structure and function of mesothelial cells / S.E. Mutsaers, S. Wilkosz // *Cancer Treat. Res.* – 2007. – Vol. 134. – P. 1–19.
135. NELA Project team. The second patient report of the National Emergency Laparotomy Audit (NELA) / M. Grocott [et al.]. - London: The Royal College of Anaesthetists, 2016. - 15 p.
136. Oner, G. A systemic review of randomized controlled studies about prevention with pharmacologic agents of adhesion formation in the rat uterine horn model / G. Oner, P. Ulug // *Arch. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 274-81. DOI: 10.5114/aoms.2014.47875.
137. Optimal sutures for use in the abdomen: an evaluation based on the formation of adhesions and abscesses / K. Ishikawa, S. Sadahiro, Y. Tanaka [et al.] // *Surgery today.* – 2013. – Vol. 43. – P. 412–7. DOI:10.1007/s00595-012-0249-y.
138. P.O.P.A. study: prevention of postoperative abdominal adhesions by icodextrin 4 % solution after laparotomy for adhesive small bowel obstruction. A prospective randomized controlled trial / F. Catena, L. Ansaloni, S. Di Saverio [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 382–8.
139. Patients with adhesive small bowel obstruction should be primarily managed by a surgical team / Ch.T. Aquina, A.Z. Becerra, C.P. Probst [et al.] // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 264, № 3. – P. 437-47. DOI:10.1097/sla.0000000000001861.
140. Peritoneal fibrinolytic activity and adhesiogenesis / S.G. Fometescu, M. Costache, A. Coveneya [et al.] // *Chirurgia.* – 2013. – Vol. 108. – P. 331-340.
141. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation / Y.C. Cheong, S.M. Laird, T.C. Li [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – Vol. 7. – P. 556–66.
142. Peritoneal response to abdominal surgery: the role of equine abdominal adhesions and current prophylactic strategies / M. Alonso Jde, A.L. Alves, M.J.

Watanabe [et al.] // *Vet. Med. Int.* – 2014. – № 2. – ID279730.  
DOI:10.1155/2014/279730.

143. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue / L. Holmdahl, M. Falkenberg, M.L. Ivarson, B. Risberg // *APMIS.* – 1997. – Vol. 105. – P. 25-30.

144. Postoperative abdominal adhesions: clinical significance and advances in prevention and management / D. Moris, J. Chakedis, A.A. Rahnemai-Azar [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2017. – Vol. 21. – P. 1713-22. DOI: 10.1007/s11605-017-3488-9.

145. Predictors of intra-abdominal adhesions / F. Shehata, A. Zarei, E. Shalom, P.G. Tulandi // *Gynecol. Surg.* – 2011. – Vol. 8. – P. 405-408. DOI: 10.1007/s10397-011-0669-5.

146. Preoperative predictors of postsurgical adhesion formation and the Prevention of Adhesions with Plasminogen Activator (PAPA-study): results of a clinical pilot study / B.W.J. Hellebrekers, T.C. Trimbos-Kemper, L. Boesten [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 1204-214.

147. Prevention of intra-abdominal adhesions using the antiangiogenic COX-2 inhibitor celecoxib / A.K. Greene, I.P. Alwayn, V. Nose [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 242. – P. 140-46.

148. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence / G. Pados, C.A. Venetis, K. Almaloglou, B.C. Tarlatzis // *Reprod. BioMed. Online.* – 2010. – Vol. 21. – P. 290-303.

149. Prevention of peritoneal adhesions / M. Canis, R. Botchorishvili, A. Wattiez [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2001. – Vol. 30. – P. 305–24.

150. Prevention of postoperative peritoneal adhesions by administration of estrogen / S. Bozkurt, M. Gul., M.F. Yuzbasioglu [et al.] // *J. Invest. Surg.* – 2009. – Vol. 22. – P. 263–267. DOI: 10.1080/08941930903040122.

151. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: effects of lysozyme, polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid / L. Nenez, D. Vodros, J.

- Axelsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 1118-23. DOI: 10.1080/00365520510023332.
152. Raftery, A.T. Method of measuring fibrinolytic activity in a single layer of cells / A.T. Raftery // *J. Clin. Pathol.* – 1981. – Vol. 34. – P. 625–9.
153. Raftery, A.T. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study / A.T. Raftery // *Br. J. Surg.* – 1973. – Vol. 60. – P. 293–9.
154. Rapidly in situ forming platelet-rich plasma gel enhances angiogenic responses and augments early wound healing after open abdomen / B. Zhou, J. Ren, C. Ding [et al.] // *Gastroent. Res. Pract.* – 2013. - № 2013. - ID926764. DOI:10.1155/2013/926764.
155. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by continuous release of streptokinase from a drug delivery system / A. Yagmurlu, M. Barlas, I. Gursel, I.H. Gokcora // *Eur. Surg. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 46-49. DOI: 10.1159/000067035.
156. Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients / M.T. Kassin, R.M. Owen, S.D. Perez [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2012. – Vol. 215, № 3. – P. 322-330.
157. Rokitansky, C. A manual of pathological anatomy. – London: Sydenham Society, 1849. – Vol. 2: The abdominal viscera. – 39 p.
158. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation / H. Sulaiman, L. Dawson, G.J. Laurent [et al.] // *Biochem. Soc. Trans.* – 2002. – Vol. 30. – P. 126-31.
159. Role of the plasminogen system in basal adhesion formation and carbon dioxide pneumoperitoneum–enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice / C.R. Molinas, O. Elkelani, R. Campo [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 184-92.
160. Schrufnagel, D. How many sunsets? Timing of surgery in adhesive small bowel obstruction: a study of the Nationwide Inpatient Sample / D. Schrufnagel, S. Rajae, F. Millham // *J. Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 74. – P. 181-87.

161. Seriau, L. Abdominal adhesions: from formation to prevention – part one / L. Seriau, A. Lauretta, A. Infantino // *Soc. Ital. Chir. ColoRettale.* – 2012. – Vol. 34. – P. 275-288.
162. Sisodia, V. Clinical profile of patients with postoperative adhesive intestinal obstruction and its association with intraoperative peritoneal adhesion index / V. Sisodia, S.K. Sahu, S. Kumar // *Chirurgia.* – 2016. – Vol. 111, № 3. – P. 251–8.
163. Small bowel obstruction and incisional hernia after laparoscopic and open colorectal surgery: a meta-analysis of comparative trials / N. Pecorelli, G. Massimiliano, A. Salvatore, M. Braga // *Surg. Endosc.* – 2017. – Vol. 31. – P. 85-99. DOI:10.1007/s00464-016-4995-6.
164. Small bowel obstruction due to postoperative adhesions: treatment patterns and associated costs in 110 hospital admissions / D. Menzies, M. Parker, R. Hoare [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2001. – Vol. 83. – P. 40-46.
165. Small bowel obstruction is a surgical disease: patients with adhesive small bowel obstruction requiring operation have more cost-effective care when admitted to a surgical service / P.A. Bilderback, J.D. Massman, R.K. Smith [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2015. – Vol. 221, № 1. – P. 7-13.
166. Small-bowel obstruction secondary to adhesions after open or laparoscopic colorectal surgery / S. Smolarek, M. Shalaby, G.P. Angelucci [et al.] // *JLSLS.* – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. e2016.00073.
167. Stalin, R. A study on post operative adhesions / R. Stalin, D. Gopikrishna, J. Badhrinath // *J. Dent. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 15, № 6. – P. 01-07. DOI: 10.9790/0853-15060140107.
168. Standardised models for inducing experimental peritoneal adhesions in female rats / B. Kraemer, C. Wallwiener, T.K. Rajab [et al.] // *BioMed Res. Int.* – 2014. – № 4. – ID435056.
169. Stress response to surgery, anesthetics role and impact on cognition / A. Paola, L. Carlo, D.L. Cinzian [et al.] // *J. Anesth. Clin. Res.* – 2015. – Vol. 6. – ID1000539. DOI: 10.4172/2155-6148.1000539.

170. Surgical indicators for the operative treatment of acute mechanical intestinal obstruction due to adhesions / T. Eren, S. Boluk, B. Bayraktar [et al.] // *Ann. Surg. Treat. Res.* – 2015. – Vol. 88. – P. 325-33. DOI:10.4174/astr.2015.88.6.325.
171. Tensile strength testing for resorbable mesh fixation systems in laparoscopic ventral hernia repair / E. Reynvoet, F. Berrevoet, F. De Somer [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 2513-20. DOI: 10.1007/s00464-012-2224-5.
172. The effect of pneumoperitoneum on intravascular fibrinolytic activity in rats / K. Dikmen, A.U. Dikmen, H. Bostanchi [et al.] // *Turk. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 46. – P. 1528-33. DOI:10.3906/sag-1501-53.
173. The impact of adhesions on operations and postoperative recovery in colon cancer surgery / R. Amri, H.S. den Boon, L.G. Bordeianou [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2013. – Vol. 206. – P. 166-71. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.018.
174. The influence on abdominal adhesions and inflammation in rabbits after exposure to differently charged polypeptides / D. Akerberg, C. Grunditz, M. Posaric-Bauden [et al.] // *J. Biomed. Sci. Engineer.* – 2012. – № 5. – P. 432-438. DOI:10.4236/jbise.2012.58055.
175. The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US / V. Sikirica, B. Bapat, S.D. Candrilli [et al.] // *BMC Surg.* – 2011. – Vol. 11. – P. 13.
176. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures / M.C. Parker, M.S. Wilson, D. Menzies [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2005. – Vol. 7. – P. 551–8. DOI:10.1111/j.1463-1318.2005.00857.x.
177. The surgically induced stress response / C.C. Finnerty, N.T. Mabvuure, A. Ali [et al.] // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2013. – Vol. 37. – P. 21S-29S. DOI:10.1177/0148607113496117.
178. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response / G.S. Ashcroft, T. Greenwell-Wild, M.A. Horan [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 1137-46. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65217-0.

179. Treatment decision-making for localized prostate cancer: what younger men choose and why / A. Sidana, D.J. Hernandez, Z. Feng [et al.] // *Prostate*. – 2012. – Vol. 72. – P. 58–64. DOI:10.1002/pros.21406.
180. Tumour necrosis factor mediated release of plasminogen activator inhibitor-1 by human peritoneal mesothelial cells / S.A. Whawell, D.N. Scott-Coombed, M.N. Vipond [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 214–6.
181. Urologic surgery: improved outcomes with early intervention / R.H. Blackwell, A.H. Kothari, A. Shah [et al.] // *Curr. Urol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 175-81. DOI: 10.1159/000447215.
182. Use of national burden to define operative emergency general surgery / J.W. Scott, O.A. Olufajo, G.A. Brat [et al.] // *JAMA Surg.* – 2016. – Vol. 151, № 6. – P. e160480.
183. Validation of peritoneal adhesion index as a standardized classification to universalize peritoneal adhesions definition / P. Fugazzola, F. Coccolini, G.E. Nita [et al.] // *J. Peritoneum*. – 2017. – Vol. 2. – P. 61-69. DOI:10.4081/joper.2017.61.
184. Villarroel, L.A.H. Meloxicam decreases the formation of peritoneal adhesions in an experimental surgical model in rats / L.A.H. Villarroel, H. Fernandez, L. Cesin // *Int. J. Med. Students*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 6-13.
185. Williams, J.R.B. The fibrinolytic activity of urine / J.R.B. Williams // *Br. J. Exp. Biol.* – 1951. – Vol. 32. – P. 530-537.
186. Wilson, M.S. Practicalities and costs of adhesions / M.S. Wilson // *Colorectal Dis.* – 2007. – № 9, Suppl. 2. – P. 60–5. DOI:10.1111/j.1463-1318.2007.01360.x.
187. Wiseman, D.M. Adhesion prevention: past the future / D.M. Wiseman // *Peritoneal surgery* / ed. by G.S. DiZerega. – NY: Springer-Verlag, 2000. – P. 401-417.
188. Wiseman, D.M. Advances, retreats and challenges in adhesions research / D.M. Wiseman // *INNOVA*. – 2017. – № 2 (3). – P. 7-29. DOI: 10.21626/innova/2016.2/01.
189. Zinther, N.B. Functional cine MRI and transabdominal ultrasonography for the assessment of adhesions to implanted synthetic mesh 5–7 years after laparoscopic

ventral hernia repair / N.B. Zinther, P. Wara, H. Friis-Andersen // *Hernia*. – 2010. – Vol. 14. – P. 499–504. DOI: 10.1007/s10029-010-0676-x.

190. Zinther, N.B. Noninvasive detection and mapping of intraabdominal adhesions: a review of the current literature / N.B. Zinther, J. Fedder, H. Friis-Andersen // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 24. – P. 2681-86. DOI: 10.1007/s00464-010-1119-6.