

На правах рукописи

Шалмагамбетов Марат Салимжанович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО АДГЕЗИОГЕНЕЗА БРЮШИНЫ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Уфа – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Бондаревский Илья Яковлевич**

Официальные оппоненты:

Самарцев Владимир Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии №1.

Паршиков Владимир Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «3» июля 2019 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу 450008, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://www.bashgmu.ru//dissertatsii>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Федоров Сергей Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на бурное развитие хирургии последних лет, внедрение лапароскопической техники, способствующей минимальной травматизации брюшины и сокращению времени операции, спаечная болезнь (СБ) остается самым частым послеоперационным осложнением в абдоминальной хирургии (Жебровский В.В. и др., 2000; Catena F. et al., 2012; Herrmann A. et al., 2016; Blackwell R.H. et al., 2018). Консервативное лечение малоэффективно, а хирургическое лечение спаек практически у каждого второго больного приводит к рецидиву болезни (Михин И.В. и др., 2010; Филенко Б.П. и др., 2014; Плечев В.В. и др. 2015; Самарцев В.А. и др. 2017). Так, 51 % всех экстренных лапаротомий проводится по поводу острой кишечной непроходимости (ОКН), из которых в 60% случаев причиной является спаечная болезнь (Millet I. et al., 2014; Grocott M. et al., 2016; Krielen P. et al., 2016).

В поисковых базах e-library и PubMed представлены результаты многих отечественных и зарубежных исследований, предложены десятки способов профилактики послеоперационного спаечного процесса. С одной стороны, огромный интерес исследователей в поиске универсального противоспаечного средства подтверждает высокую актуальность данной проблемы. С другой, рост количества оперативных вмешательств и затраты здравоохранения на лечение таких больных свидетельствуют об отсутствии оптимальной методики профилактики (Филенко Б.П. и др., 2013; Плечев В.В. и др., 2015; Самарцев В.А. и др. 2017; Wisseman D.M. 2016; Catena F. et al., 2016; Moris D. et al., 2017). К примеру, при использовании противоспаечных средств стоимостью 200 долларов США, способных снизить риск развития данного послеоперационного осложнения на 25%, экономическая польза от такого применения у всех оперированных больных составила бы свыше 55 миллионов долларов за 10 лет.

На современном уровне развития научного знания назрела необходимость построения более точной, патогенетически обоснованной теории развития самого распространенного осложнения в абдоминальной хирургии и ее экспериментального подтверждения.

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. Впервые предложена оптимальная управляемая экспериментальная модель спаечного процесса с использованием синтетических материалов, впервые изучены морфологические особенности заживления брюшины после оперативного рассечения спаек, предложен эффективный способ профилактики спаечного процесса (патент на изобретение № 2018121904). 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).

Теоретическая и практическая значимость. 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.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры факультетской хирургии (протокол №9 от 21.02.2018 г) и кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №7 от 21.02.2018 г). Практические рекомендации внедрены в практическую работу хирургического отделения НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД» (акт о внедрении от 19.02.2018 г.); внедрены в практическую работу хирургических отделений №1 и №2 ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница (акт о внедрении от 28.02.2018).

Положения, выносимые на защиту:

1. Спаечный процесс не является неминуемым послеоперационным осложнением. Сетчатые эндопротезы и узловы 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 третьи 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% ($p=0,001$);

Степень достоверности результатов проведенного исследования.

Диссертация написана автором. Достоверность результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций основаны на достаточном числе экспериментальных и клинических наблюдений, использовании современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Статистическая обработка полученных данных произведена с помощью пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics», версия 20.0 с применением непараметрических методов. Проведенная 03.04.2018 г. комиссией ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России проверка первичной документации и материалов кандидатской диссертации подтвердила достоверность полученных данных, личное участие автора и правомочность основных положений, выводов и практических рекомендаций, вытекающих из полученных результатов.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы изложены на заседании кафедры факультетской хирургии ЮУГМУ, на 83-Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа 2018), XVI итоговой научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Челябинск 2018), международной конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Челябинск 2018). Предварительная экспертиза диссертационной работы проведена 19.10.2018 проблемной комиссией «Хирургические болезни» ФГБОУ ВО БашГМУ Минздрава России.

Публикации по материалам диссертации. Опубликовано 14 печатных работ, из них: 3 статьи в рекомендованных ВАК журналах, 1 статья – в издании, входящем в международные реферативные базы (Scopus). Получены патент на изобретение (№ 2018121904) и справка о приоритете (№2018115022).

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.

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 26 рисунков и 20 таблиц. Указатель литературы представлен 190 источниками, из которых 55 – отечественных авторов, 135 – зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы. Исследование выполнено на половозрелых крысах линии Wistar обоих полов массой 200-250 г. 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 одинаковых стандартных лабораторных условиях ЦНИЛ Южно-Уральского Государственного медицинского университета (при комнатной температуре $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, влажностью $55\% \pm 10\%$, 12:12 часовом световом режиме). Исследование составило 4 серии экспериментов (таблица 1).

Таблица 1 – 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 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

Лабораторные животные содержались и выводились из эксперимента с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), 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.).

Операции проводились в асептических условиях с использованием общего обезболивания, достигнутого однократным, внутривенным введением раствора тилетамина и золазепам (Zoletil, Virbac) в дозировке 20-40 мг/кг. Моделирование спаечного процесса осуществлялось асептическим травматическим способом (Липатов В.А. 2004). 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. Париеальная брюшина правой мезогастральной области подвергалась гидравлической препаровке 3 мл 0,9% NaCl, отсекалась и иссекалась на площади 1,5 см² поверхности с помощью хирургических ножниц до появления капиллярного кровотечения. Слепая кишка на всем протяжении подвергалась скарификации сухой марлевой салфеткой до появления «крово́вой росы». По завершении операции в брюшную полость вводилось 2 мл. теплого физиологического раствора, послеоперационная рана послойно ушивалась 3/0 Prolen, Ethicon. Дальнейшее вмешательство определялось планом рандомизации. Время операции у всех лабораторных животных составляло не более 20 минут, вмешательство выполнялось одним хирургом.

В 1-й серии эксперимента для моделирования спаечного процесса все крысы по способу нанесения травмы были поделены на (таблица 2):

Таблица 2 – Распределение животных по группам

№ группы	Способ моделирования спаечного процесса	Количество животных
1	Десерозирование только париеальной брюшины	15
2	Десерозирование обоих листков брюшины	15
3	Десерозирование обоих листков брюшины и фиксация 4-х швов на париеальную стенку (3/0 Prolen, Ethicon) (рисунок 1)	15
4	Десерозирование обоих листков брюшины и фиксация на париеальный листок сетчатого эндопротеза (Ethicon Physiomesh) (рисунок 2)	15

Через 21 день производилась аутопсия животных. Изучались патологические изменения в брюшной полости. Полученные данные подвергались статистической обработке.

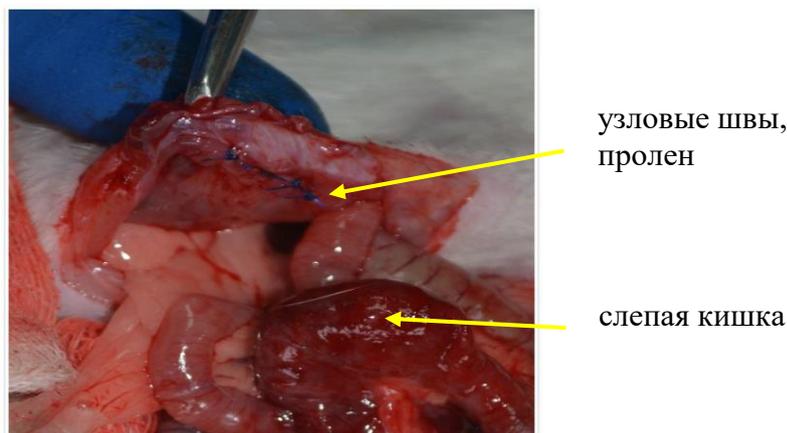


Рисунок 1 – Наложение швов на париетальную брюшину (III группа крыс)

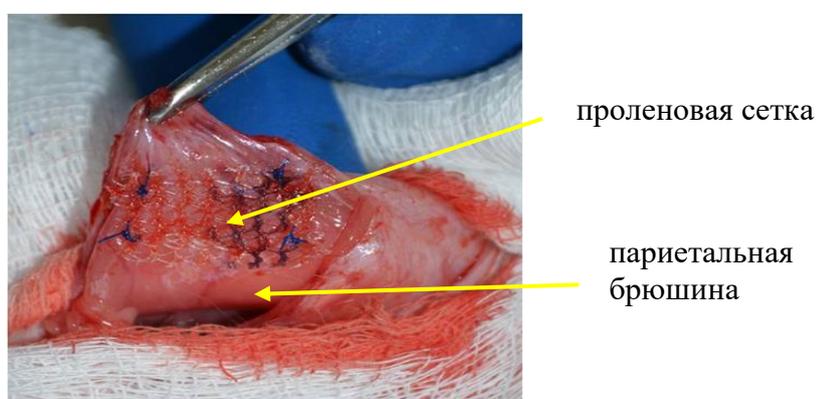


Рисунок 2 – Размещение эндопротеза в брюшной полости (IV группа)

Во 2-й серии эксперимента для изучения особенностей гемостаза 35 животным выполнялась лапаротомия и моделировался спаечный процесс. На 3-и сутки производился забор крови путем транскутанной пункции сердца. Оценку коагуляционного гемостаза и фибринолиза проводили по 8 параметрам (таблица 6). Через 21 день с момента предшествующей лапаротомии производилась аутопсия животных, изучались морфологические изменения брюшной полости. Крысы были поделены на 2 группы. 1-ю группу составили животные, у которых развился спаечный процесс, 2-ю группу составили крысы, у которых спаек не было.

В 3-й серии эксперимента для изучения патологических изменений брюшины после адгезиолизиса производилась срединная лапаротомия и моделирование спаечного процесса по стандартной методике, 21 день спустя, 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. Через 3 недели производилась аутопсия животных, изучались патологические изменения брюшины.

В заключительной 4-й серии эксперимента, для оценки эффективности противоспаечных средств производилось моделирование спаечного процесса по вышеописанной методике, дополненной фиксацией сетчатого эндопротеза к париетальной брюшине (рисунок 2) (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение животных по способу профилактики спаек

№ группы	Способ профилактики адгезии	Кол-во крыс
1 (контроль)	Перед послойным ушиванием послеоперационной раны интраперитонеально вводилось 10 мл/кг раствора 0,9% NaCl	23
2	Мембрана КолГара размером 2,5*3 см	23
3	Раствор 4% икодекстрина	23
4	Крысам, у которых спаяк не было, выполнялось повторное десерозирование брюшины	11

Через 21 день производилась релапаротомия. Крысы, у которых спаек не было, составляли отдельную группу. Остальным животным производилось повторное десерозирование брюшины и вторичная профилактика спаек.

Методика оценки морфологических изменений брюшины. По окончании каждой серии эксперимента 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 (Nicon D5100). Показатели распространенности процесса в соответствии с классификацией Diamond et al. (1989) (таблица 4) оценивались двумя экспертами, не информированными о сути эксперимента, но владеющими методикой оценки выраженности спаек. Полученные баллы суммировались и подвергались статистической обработке.

Таблица 4 – 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

Материалы и методы клинической части исследования. На первом этапе нами было проведено одномоментное ретроспективное исследование. Больные находились на лечении 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 с окончательным диагнозом K56.5 в соответствии с МКБ-10 (таблица 5). Был изучен анамнез пациентов: соматические и хирургические заболевания, особенности преморбидного фона. Особое внимание мы уделяли изучению предшествующих абдоминальных операций. Из дополнительных методов обследования изучался стандартный спектр обследования для госпитализации в оперативное отделение. Особое внимание уделялось рентгенологическому (обзорная рентгенография, проба Напалкова) и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

Таблица 5 – Характеристика клинических групп исследования

Дизайн исследования	Характеристика клинической группы	Кол-во больных
Ретроспективное	Пациенты с установленным диагнозом «послеоперационная спаечная болезнь»	168
Проспективное	Пациенты, прооперированные по поводу хирургических заболеваний, которым проводилась вторичная профилактика спаечного процесса	20

На 2-м этапе нами было проведено проспективное рандомизированное открытое 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 (рисунок 3). По завершении операции в соответствии с планом рандомизации (методом конвертов) проводилась вторичная профилактика спаек.

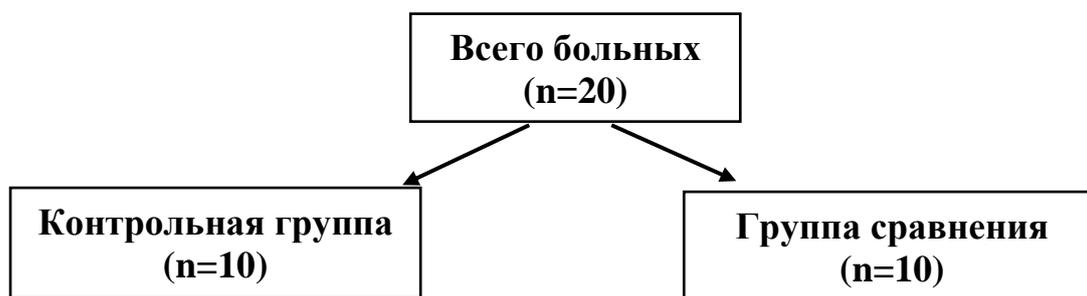


Рисунок 3 – Распределение больных по группам профилактики спаек

Для чего 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 см² и является временным полностью биodeградируемым барьером (Силуянов С.В. и др. 2015; Горский В.А. и др. 2016; Самарцев В.А. и др. 2017). Гемостаз происходит, когда кровь вступает в контакт с выделившимися факторами и взаимодействует с эндогенными или ренатурированными коллагеновыми волокнами, схожими с волокнами мембраны КолГара. Барьер размещался таким образом, чтобы отграничить область оперативного 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.

Через 12 месяцев после операции больные приглашались на повторный осмотр. Для исследования качества жизни пациенты заполняли опросник Гастроинтестинального индекса качества жизни (GIQLI). Качественным показателям жизни придавалось количественное значение, и они подвергались статистическому анализу.

Методы статистической обработки данных. Обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ «IBM SPSS for Windows» 20.0 (Наследов А.Д. и др., 2005; Гржибовский А.М. 2008). Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде медиана ± процентиля. Для сравнения групп использовались непараметрические критерии 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментальной части исследования, при сравнении групп животных по разным методикам моделирования мы получили (рисунок 4):

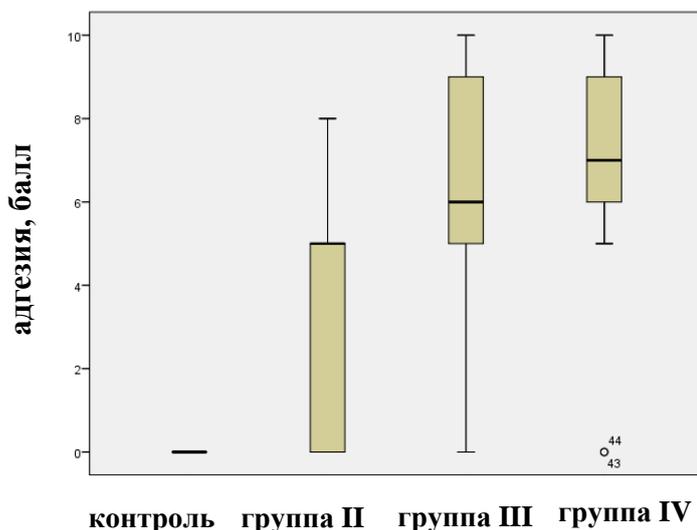


Рисунок 4 – Распределение спаечного процесса в группах животных

в I группе животных с изолированным повреждением париетальной брюшины спаек не было. Во второй группе животных спаечный процесс развился в **67%** ($n=15$, $Me=5,00$ [0,00; 5,00], 95% ДИ 1,65-5,02). Тогда как в III и IV группах его развитие составило **86%** ($n=14$; $Me=6,00$, [5,00;9,00]; 95% ДИ 4,32-7,97) и **86%** ($n=14$; $Me=7,00$, [5,75;9,25]; 95% ДИ 4,88-8,70).

Таким образом, статистически значимое увеличение распространенности и выраженности спаечного процесса произошло в случае использования синтетических эндопротезов и узловых швов из полипропилена в III и IV группах крыс, ($p=0,014$ и $p=0,008$) в сравнении со стандартной методикой моделирования спаек.

При изучении влияния интраоперационной травмы брюшины на изменение показателей системы гемостаза и фибринолиза у крыс **во 2-й серии эксперимента** нами были получены следующие данные (таблица 6):

Таблица 6 – Изменение показателей крови крыс на 3-и сутки

№	Наименование	Группа 1. ($n=26$)	Группа 2. ($n=9$)	P
1.	Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	23,00 [9,00;36,00]	7,30 [4,50;9,00]	0,009
2.	РФМК, мг %	4,00 [3,00;9,50]	5,00 [3,00;8,50]	0,969
3.	Фибриноген, г/л	1,86	2,39	0,113

		[1,44;2,67]	[1,91;3,16]	
4.	АЧТВ, с	21,85 [18,05;27,25]	26,2 [20,50;28,10]	0,101
5.	ПВ, с	38,90 [28,92;64,02]	34,20 [22,45;69,35]	0,637
6.	ТВ, с	63,85 [37,50;100,0]	78,70 [34,7;100,0]	0,969
7.	Антитромбин %	103,35 [99,40;111,02]	2,39 [80,95;109,1]	0,101
8.	Плазминоген %	1,10 [1,00;2,00]	3,50 [3,00;4,60]	0,0001

При межгрупповом сравнении были получены статистически значимые различия в увеличении времени Хагеман-зависимого фибринолиза и снижении концентрации плазминогена в группе крыс со спаечной болезнью в сравнении с животными, у которых спайки не развились. Основная теория, способная объяснить развитие 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 (Женчевский Р.А. и др., 1989; Филенко Б.П. и др. 2013; Catena F. et al., 2012; Alonso J.M. et al., 2014; Mutsaers S.E. et al., 2015; Bilderback P.A. et al., 2015; Stiven E. et al., 2015; Duron J.J. et al., 2007). А угнетение тканевого фибринолиза в послеоперационном периоде является причиной низкой деградации выпавшего фибрина брюшины и способствует формированию спаек.

В 3-й серии эксперимента из 60 лабораторных животных у 39 крыс развился послеоперационный спаечный процесс $Me=5,00$, [5,00;7,00], в других 21 случаях произошло полное восстановление десерозированного мезотелия (рисунок 5).

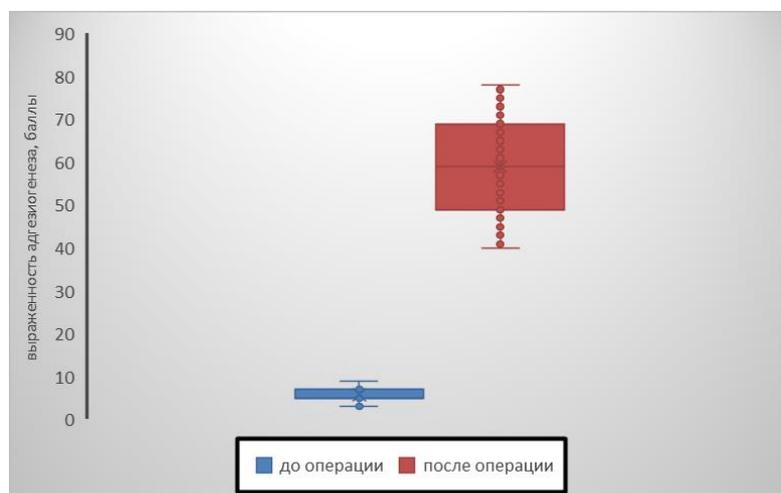


Рисунок 5 – Распределение спаечного процесса у крыс до и после операции

На 2 этапе, спустя 21 день, при аутопсии спаечный процесс развивался у 39 крыс (100%) $M_e=7,00$, [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 (рисунок 5).

Поэтому последующее оперативное вмешательство увеличивает распространенность и выраженность дегенеративно-дистрофических изменений в брюшине.

В 4-й серии эксперимента при сравнении эффективности противоспаечных средств крысам, у которых не удалось добиться развития адгезии на первом этапе ($n=11$), повторно было проведено десерозирование брюшины, и они 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 (рисунки 6, 7). Вероятность возникновения ожидаемых различий предполагалась на стадии планирования эксперимент, так как профилактическое действие противоспаечной мембраны основано на разобщении смежных областей брюшины, то положительного результата удалось достигнуть только в области применения (Шишкова Д.К. и др., 2017; Силуянов С.В. и др., 2015; Горский В.А. и др., 2016),

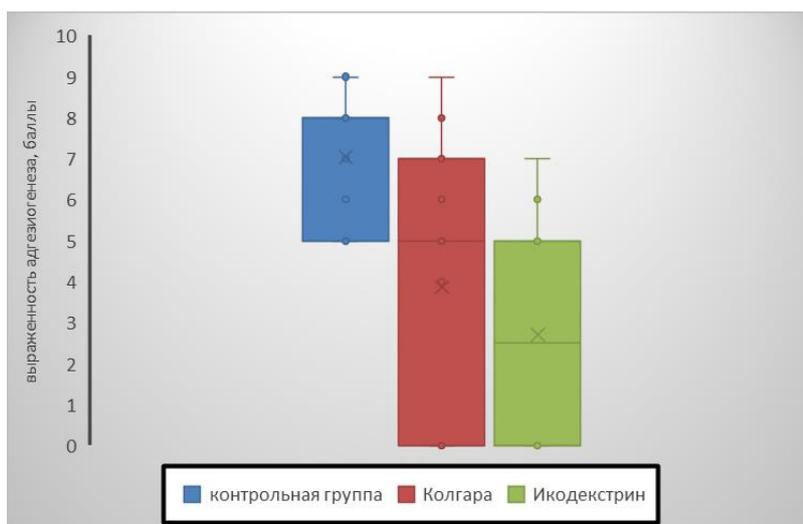


Рисунок 6 – Развитие спаек у крыс через 21 день после операции

тогда как в соседних анатомических областях брюшной полости уровень развития спаечного процесса был сопоставим с таковым в контрольной группе. В III 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 КолГара приходилось снижение распространенности и выраженности адгезиогенеза за пределами области предшествующего травматического повреждения в сравнении с первыми двумя группами.

Таким образом, предложенный способ моделирования спаечного процесса дает возможность изучить эффективность применения противоспаечных средств.

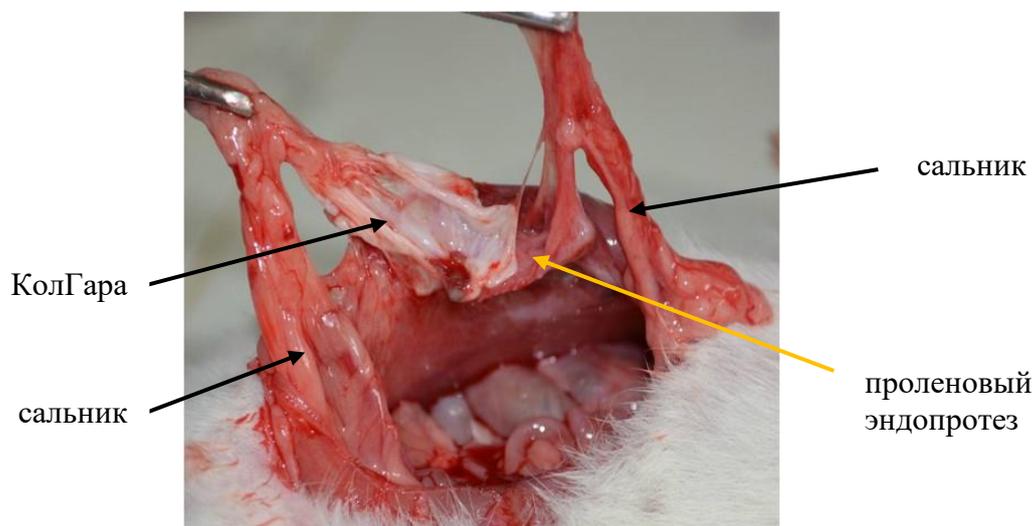


Рисунок 7 – Адгезия сальника к эндопротезу на фоне фрагментов КолГара

А способ прогнозирования спаечного процесса позволяет, во-первых, предсказать формирование спаек, провести целенаправленную патогенетическую профилактику и тем самым препятствовать развитию спаечной болезни, а во-вторых, перейти к клиническим исследованиям.

В клинической части исследования, в соответствии с клинко-морфологической классификацией, предложенной Р.А. Женчевским (1989) пациенты поделены на группы клинического течения (рисунок 8):



Рисунок 8 – Распределение пациентов по клиническим формам болезни

Всего на стационарном лечении находилось 168 больных. Впервые по поводу этого заболевания обратились 112 (69%) чел., количество повторно обратившихся было меньшим – 56 (31%) пациентов. Большинство обращалось за медицинской помощью в течение первых суток от начала заболевания (47%), причём 14% из них попадали в 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. 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. 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. Профилактика адгезиогенеза с использованием барьерных противоспаечных средств всем пациентам ранее не проводилась. Из числа больных, имевших в анамнезе абдоминальную операцию, 131 чел. смогли указать точную дату вмешательства, которое в среднем было 6,7 лет тому назад (рисунок 9).

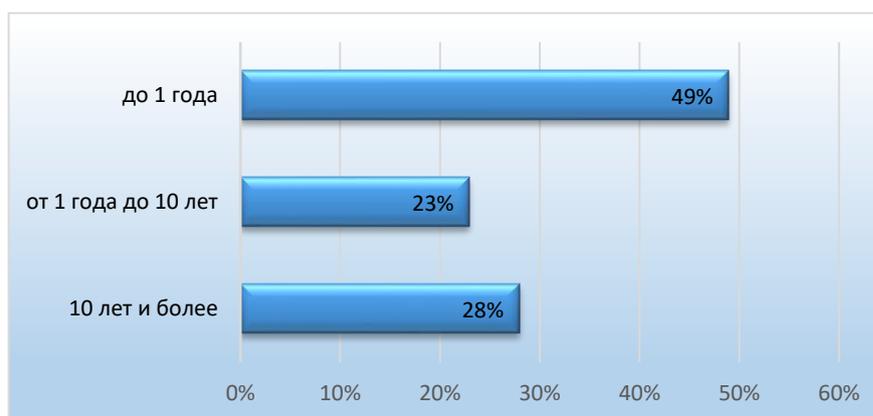


Рисунок 9 - Время от операции до появления симптомов болезни

В I группе больных с изолированным болевым синдромом 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 локализации абдоминальной боли и предшествующего оперативного вмешательства.

Удовлетворительные результаты оперативного лечения спаечной болезни, основанные на исчезновении болевого синдрома и восстановлении пассажа кишечного содержимого, еще не гарантируют, что рецидив болезни не наступит. Так, в нашем

исследовании более чем у половины больных симптомы спаечной болезни возникали через 1 год и более после предшествующей операции, а в четверти случаев – свыше 10 лет.

На заключительном этапе нами было проведено проспективное клиническое рандомизированное открытое слепое исследование (таблица 7). Все пациенты были прооперированы в хирургических отделениях №1, №2 ГБУЗ Челябинской областной клинической больницы.

Критерии включения:

- добровольное согласие на участие;
- отсутствие в анамнезе СБ, 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.

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. Характер выполненных вмешательств был различным (таблица 7). Общим для всех больных группы сравнения являлось размещение мембраны КолГара перед ушиванием раны между операционным полем и сальником с послеоперационным рубцом для предотвращения спаечного процесса (рисунок 11).

Таблица 7 – Интраоперационная характеристика больных

Наименование параметра	I группа контроль	II группа сравнения	Оперативный доступ
Время операции, минут	149	156	
Количество больных (наличие спаечного процесса*)	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 (рисунок 10)	4	4	лапаротомия
Эзофагокардиотомия, фундопликация по Дору	3	3	лапароскопия

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



Рисунок 10 - Больная З. 41 год. Диагноз: ЖКБ, состояние после холецистэктомии (2015). Холедохолитиаз. Стриктура БДС. Сформирован гепатикоеюноанастомоз по Ру

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 в обеих группах пациентов составили $2,5 \pm 0,1$ суток.

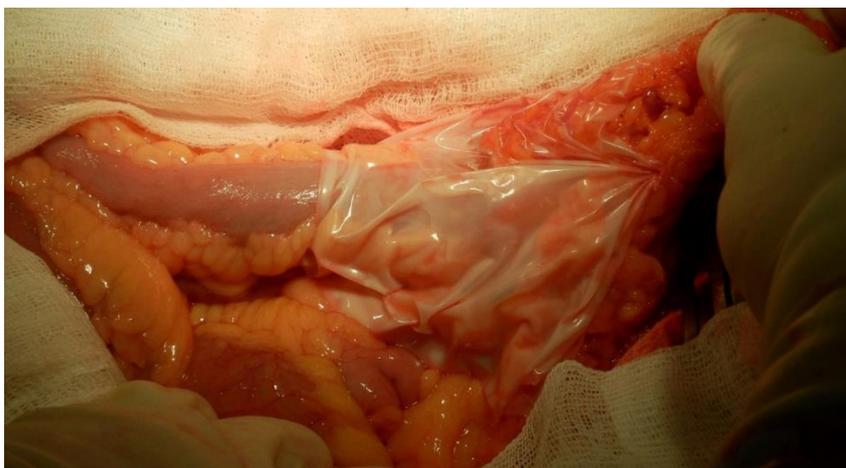


Рисунок 11 – Разобщение десерозированных участков мембраной КолГара

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 спаек больные приглашались на повторный осмотр через 12 месяцев после операции. 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 клинических симптомов спаечной болезни в группе пациентов (контрольная), которым вторичная профилактика не производилась (таблицы 8,9).

Таблица 8 – 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

Таблица 9 – Уровень качества жизни больных по анкете GIQLI

от 7 до 12 месяцев после оперативного лечения			р
Группа	Контрольная	Сравнения	
Симптомы	$42,4 \pm 7,9$	$64,5 \pm 7,2$	0,034
Эмоциональный статус	$10,9 \pm 1,5$	$12,3 \pm 1,3$	-
Социальные функции	$9,4 \pm 2,7$	$12,8 \pm 1,2$	-
Физическое состояние	$16,7 \pm 3,2$	$19,6 \pm 3$	-

Стрессовый фактор медицинского вмешательства	2,1 ± 0,8	2,7 ± 0,8	-
Общий балл	81,5 ± 9,4	120,2 ± 7,8	0,027

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 9).

ВЫВОДЫ

1. Интраоперационная травма брюшины, нанесенная с одинаковой степенью тяжести, в 67% случаев вызывает различную распространенность и выраженность спаечного процесса. Присутствие проленового 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 XIIa – 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 РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Бондаревский, И.Я. Роль фибринолитической системы крови в развитии послеоперационного адгезиогенеза брюшины / И.Я. Бондаревский, В.Н. Бордуновский, М.С. Шалмагамбетов // Лазерные технологии в медицине : сб. науч.-практ. работ / под ред. А.И. Козеля, Р.У. Гиниатуллина. – Челябинск: ПИРС, 2016. – Вып. 6. – С. 152-156.
2. **Бондаревский, И.Я. Оценка эффективности средств профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины в эксперименте / И.Я. Бондаревский, М.С. Шалмагамбетов, В.Н. Бордуновский // Клиническая и экспериментальная хирургия им. Б.В. Петровского. – 2017. – №2. – С. 33-39.**
3. **Бондаревский, И.Я. Современное состояние проблемы прогнозирования и профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины (обзор литературы). / И.Я. Бондаревский, М.С. Шалмагамбетов, В.Н. Бордуновский // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №1(156). – С. 69-78.**
4. **Бондаревский И.Я. Роль полимерных синтетических материалов в развитие послеоперационного адгезиогенеза брюшины / И.Я. Бондаревский, М.С. Шалмагамбетов, В.Н. Бордуновский // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т.3, №3. – С. 181-187.**
5. Оценка распространенности послеоперационного адгезиогенеза брюшины (ретроспективное исследование) / И.Я. Бондаревский, М.С. Шалмагамбетов, В.Н. Бордуновский // Актуальные вопросы хирургии: сб. науч.-практ. Работ / под ред. В.Н. Бордуновского. – Челябинск, 2016. – Вып. 11. – С. 73-77.
6. Оценка распространенности спаечного процесса после экспериментального оперативного адгезиолизиса брюшины / И.Я. Бондаревский, М.С. Шалмагамбетов, В.Н. Бордуновский // Актуальные вопросы современной хирургии: сб. науч.-практ. работ, посвященный 70-летию зав. кафедрой общей хирургии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. – Красноярск, 2018. – С. 355-359.
7. Ретроспективный анализ случаев развития послеоперационной спаечной болезни брюшины / И.Я. Бондаревский, М.С. Шалмагамбетов, В.Н. Бордуновский // Актуальные аспекты лазерной медицины : материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. – Челябинск : ПИРС, 2017. – С. 112-117.

8. Саенко, Н.В. Оценка распространенности спаечного процесса в послеоперационных вентральных грыжах / Н.В. Саенко, А.А. Фаизова, М.С. Шалмагамбетов // Материалы 70-й межвузовской (V Всероссийской) итоговой науч. студ. конф. Южно-Уральского государственного медицинского университета. – Челябинск, 2016. – С. 179-180.
9. Шалмагамбетов, М.С. Морфологические изменения брюшины после экспериментального оперативного адгезиолизиса / М.С. Шалмагамбетов, И.Я. Бондаревский // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского: Материалы второго съезда хирургов Урала. – 2017. – №3. – С. 88-89.
10. Шалмагамбетов, М.С. Способ профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины в эксперименте / М.С. Шалмагамбетов, И.Я. Бондаревский // Неделя науки 2017: материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием. – Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2017. – С. 429-430.
11. Шалмагамбетов, М.С. Профилактика экспериментального послеоперационного адгезиогенеза брюшины / М.С. Шалмагамбетов, И.Я. Бондаревский // Общероссийский хирургический форум – 2018. – Москва, 2018. – Режим доступа : <http://congress.surgeons.ru/forum-2018/posmotret-tezisy> (дата обращения : 03.04.2018).
12. Шалмагамбетов, М.С. Способ профилактики послеоперационного спаечного процесса в эксперименте / М.С. Шалмагамбетов, И.Я. Бондаревский, В.Н. Бордуновский // Актуальные вопросы хирургии сб. науч.-практ. работ – Челябинск, 2018 – С. 47 – 50.
13. Шалмагамбетов, М.С. Экспериментальное обоснование применения коллагеновой мембраны КолГара для профилактики спаечного процесса / М.С. Шалмагамбетов, И.Я. Бондаревский // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. - №3. - С.134 – 140.
14. Shalmagambetov, M.S. Effects of KolGARA on the prevention of postoperative peritoneal adhesions in rats / M.S. Shalmagambetov, I. Y. Bondarevsky // International Scientific Conference «Global Science and Innovations 2018». – Eger, Hungary, 2018. – P. 544-547.

ИЗОБРЕТЕНИЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Оформлены и зарегистрированы в Федеральной службе по интеллектуальной собственности: патент на изобретение № 2677194 от 15.01.2019 «Способ моделирования послеоперационного спаечного процесса брюшины в эксперименте»; заявка на патент №2018115022 от 23.04.2018 г. «Способ прогнозирования послеоперационного спаечного процесса брюшины в эксперименте».

Список сокращений

СБ – спаечная болезнь

ОКН – острая кишечная непроходимость

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

ПВ – протромбиновое время

ТВ – тромбиновое время

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДСТ – синдром соединительнотканной дисплазии

ИАП – ингибитор активатора плазминогена

GIQLI – опросник гастроинтестинального индекса качества жизни

Шалмагамбетов Марат Салимжанович

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО АДГЕЗИОГЕНЕЗА БРЮШИНЫ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать. Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Печать лазерная. Тираж 100 экз. Гарнитура «TimesNewRoman». Отпечатано в типографии «ПЕЧАТНЫЙ ДОМЪ» ИП ВЕРКО. Объем 1,1 п.л. Уфа, Карла Маркса, 12, корп. 5/1