

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Котік Юрій Миколайович

УДК 617.55-007.274-036.65-084

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУ
СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КИШКОВОЮ
НЕПРОХІДНІСТЮ

14.01.03 – хірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Вансович Віталій Євгенович

доктор медичних наук,

професор

Одеса - 2012

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ І СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕЦИДИВУ ПАТОЛОГІЧНОГО СПАЙКОУТВОРЕННЯ У ЧЕРЕВНІЙ ПОРОЖНИНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	11
1.1 Особливості патогенезу рецидивного спайкоутворення у черевній порожнині	11
1.1.1 Місцева реакція очеревини	12
1.1.2 Особливості метаболізму сполучної тканини: спроби визначення маркерних показників його активності	17
1.2. Відомі засоби профілактики та лікування спайкової хвороби та рецидивної спайкової кишкової непрохідності	22
1.3. Фармакологічні властивості та особливості застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти та силімарину	35
1.4. Використання бар'єрних матеріалів для профілактики СХ та рецидивної СКН	40
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1. Клінічна характеристика груп хворих	47
2.2. Методи біохімічних досліджень	57
2.3. Методики оперативних втручань та характеристика післяопераційної медикаментозної терапії	61
2.4. Статистичні методи	69
РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ АКТИВНОСТІ ФІБРОПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ОЧЕРЕВНИНИ ЗА УМОВ УСКЛАДНЕНОЇ СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ	70

3.1. Визначення показників метаболізму сполучної тканини у хворих на СХ, ускладнену гострою СКН (скрінінгове дослідження).....	70
3.2. Порівняльний аналіз змін метаболітів сполучної тканини за умов СХ з гострою та рецидивною СКН.....	77
3.3. Обґрунтування можливості використання змін рівнів метаболітів сполучної тканини у сироватці крові, як діагностико-прогностичного критерію надмірного злукового процесу у черевній порожнині	81
РОЗДІЛ 4 ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОЇ СПАЙКОВОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ	88
4.1 Застосування синтетичного матеріалу „Interseed” для профілактики рецидиву СКН	92
4.2 Обґрунтування ефективності використання синтетичного матеріалу „Interseed” та препаратів α -липоевої кислоти та силімарину у комплексному лікуванні та профілактиці рецидиву СКН	98
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	105
ВИСНОВКИ.....	116
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО ТА ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	119

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗБО – зв’язаний з білком оксипролін;

СКН – спайкова кишкова непрохідність;

СХ – спайкова хвороба;

ВСТУП

Актуальність теми. Питання профілактики рецидивів спайкової хвороби (СХ), незважаючи на величезну кількість наукових і практичних досліджень, продовжує лишатися актуальним. Увага дослідників прикута як до вивчення багатьох ланок патогенезу цього складного патологічного процесу, так і до визначення інтраопераційних засобів, які можна було б запропонувати до широкого практичного використання.

Збільшення кількості оперативних втручань в черевній порожнині висунуло перед хірургами нову проблему – запобігання утворення післяопераційних спайок. Сьогодні вказана проблема постає однією з найважливіших та не до кінця вирішеною в різноманітних галузях хірургії, гінекології, ендоскопії, тощо [101, 175, 307]. Частота виникнення СХ після хірургічних операцій сягає величини 70%, а після гінекологічних операцій - до 95% [7, 19, 76, 160, 207, 214]. За умов повторної лапароскопії виявлено, що після операцій, які були проведені лапаротомним доступом, спайки утворюються у 90%, а при лапароскопічному доступі – у 80% хворих [49, 54, 167, 194, 292]. Кишкова непрохідність розвивається у 50-75% пацієнтів із спайковою хворобою. Загальний стан такого контингенту хворих нерідко дуже важкий, з високою частотою летальних випадків [45, 53]. Надійні засоби профілактики післяопераційного спайкового процесу дотепер відсутні.

На думку більшості хірургів, суттєве значення у виникненні спайок має ушкодження очеревини, вираженість її реакцій на патологічні подразники. Відомо, що на будь-яку агресію очеревина відповідає вираженою ексудативною та серозно-фібринозною реакцією зі схильністю до утворення спайок поміж поверхнями, які стикаються [12, 14, 16, 29]. Ускладнення, які можуть розвинути внаслідок цього, свідчать про необхідність проведення пошуку нових засобів та методичних прийомів лікування [42, 52, 229].

Відомо, що формування спайок відбувається у випадку виникнення під час оперативного втручання десерозованих поверхонь органів черевної

порожнини, що вкриті мезотелієм [299]. На відновлення таких пошкоджених ділянок потрібен певний час, який може складати від 5-7 до 21 доби [16, 138, 150, 209]. Створення та дозрівання сполучно-тканинних структур є дуже важливим та позитивним моментом, що зумовлює репаративні процеси у черевній порожнині. Однак, поряд з цим, невирішеною проблемою є діагностика та запобігання надмірної, патологічної вираженості процесів колагеноутворення у черевній порожнині, оскільки цей фактор вважається головним чинником розвитку рецидиву СХ та ускладнень у вигляді гострої спайкової кишкової непрохідності (СКН) [3, 17, 22, 98, 161].

Природних умов створення „роздільного простору” у черевній порожнині немає. Найбільш перспективним і можливим до широкого практичного використання є застосування засобів, що роз’єднують уражені поверхні [139, 141]. Логічна доцільність використання біологічно-інертних матеріалів, які можна було б встановлювати під час оперативного втручання, забезпечуючи таким чином механічне розділення уражених ділянок вісцеральної та парієтальної очеревини, і, як наслідок, запобігти утворенню та розвитку спайкового процесу [177, 184, 196, 197]. Однак, на нашу думку, найбільш оптимальною є комбінація речовин, що діють локально у черевній порожнині, з препаратами, які корегують системні порушення, притаманні СХ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету і є фрагментом теми кафедри загальної хірургії "Клініка, діагностика та хірургічна тактика у пацієнтів зі спайковою хворобою та перитонітом (у тому числі з ВІЛ-асоційованим комплексом" (№ держреєстрації 0109U008566). Автор дисертаційної роботи є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження. Покращити результати хірургічного лікування хворих із рецидивною спайковою хворобою очеревини, ускладненої гострою кишковою непрохідністю, шляхом визначення діагностично-прогностичного критерію надмірного спайкоутворення та розробки методів комбінованого

лікування із застосуванням синтетичних бар'єрних матеріалів і препаратів α -ліпоєвої кислоти та силімарину.

Задачі дослідження: 1) вивчити деякі біохімічні зміни у сироватці крові хворих із спайковою хворобою, оперованих з приводу гострої спайкової кишкової непрохідності, які супроводжують надмірне колагеноутворення у черевній порожнині; 2) розробити діагностично-прогностичний критерій надмірного спайкоутворення в черевній порожнині на основі визначення у сироватці крові метаболітів сполучної тканини; 3) визначити частоту розвитку рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності у хворих з різними рівнями показників патологічного спайкоутворення; 4) вивчити ефективність застосування синтетичного матеріалу "Interceed" у пацієнтів, що оперовані з приводу рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності; 5) запропонувати спосіб комплексної профілактики рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності, шляхом застосування синтетичного матеріалу "Interceed" у комбінації з медикаментозною корекцією системних патогенетичних порушень.

Об'єкт дослідження: хворі на спайкову хворобу черевної порожнини, ускладнену гострою спайковою кишковою непрохідністю та рецидивною спайковою кишковою непрохідністю, що у минулому були оперовані на органах черевної порожнини, практично здорові особи.

Предмет дослідження: біохімічні порушення у сироватці крові у хворих з гострою спайковою кишковою непрохідністю. Розробка патогенетично орієнтованих методів прогнозування, профілактики та лікування рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності в клінічних умовах.

Методи дослідження: для характеристики перебігу спайкового процесу використовували клініко-лабораторний, біохімічний метод визначення показників обміну біополімерів сполучної тканини (визначення у сироватці крові показників зв'язаного білком оксипроліну, глікозаміногліканів; активності еластази та показника N-ацетилнейрамінової кислоти), з оцінкою можливого використання співвідношення даних показників з метою доопераційного прогнозування активності колагеноутворення у черевній порожнині;

статистичні методи, яким піддавали всі отримані результати. У клінічних умовах обстеження хворих проводили за стандартними методиками.

Наукова новизна одержаних результатів. У результаті проведених клінічних досліджень вперше комплексно визначені особливості змін у сироватці крові показників зв'язаного білком оксипроліну, глікозаміногліканів, активності еластази та показника N-ацетилнейрамінової кислоти, що характеризують метаболізм сполучної тканини.

Проведено порівняльний аналіз змін показників активності колагеноутворення у хворих із гострою СКН, що у минулому перенесли хірургічні втручання на органах черевної порожнини та у хворих на СХ з рецидивом СКН.

Вперше запропоновано діагностично-прогностичний алгоритм, лікування хворих із високою активністю метаболізму сполучної тканини у черевній порожнині, отже – високим ризиком рецидиву СКН.

Доведено, що для профілактики рецидиву СКН найбільш ефективним є комбіноване застосування місцевих бар'єрних матеріалів на основі оксидованої регенерованої целюлози та післяопераційної медикаментозної терапії з використанням препаратів α -ліпоевої кислоти та силімарину.

Практичне значення одержаних результатів та їх впровадження у практику. Розроблено спосіб комбінованої профілактики спайкової хвороби (Патент на корисну модель № 44001 від 10.09.2009 р.). Розроблено спосіб прогнозування рецидиву спайкової хвороби (Патент на корисну модель № 49508 від 26.04.2010 р.).

Отримано достовірний та повністю готовий до практичного застосування у клінічній практиці загальної мережі лікарняно-профілактичних закладів діагностично-прогностичний алгоритм визначення розвитку рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності.

Розроблено та впроваджено у практику вдосконалену методику хірургічного лікування хворих із гострою СКН із використанням сучасних бар'єрних матеріалів, що ефективно запобігає розвитку укладень та рецидивів

захворювання. Використання даної методики є можливим у практиці загально-хірургічних стаціонарів.

За результатами клінічних спостережень, доведено та рекомендовано до впровадження вдосконалену схему післяопераційної медикаментозної терапії хворих із гострою та рецидивною СКН із використанням препаратів α -ліпоєвої кислоти (РП № UA/6426/01/02) та силімарину (РП № UA/2773/01/01), які є ліцензованими та дозволенними до використання в Україні.

Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичну роботу кафедри загальної хірургії Одеського національного медичного університету, міської клінічної лікарні № 9 (м. Одеса), Одеського обласного медичного центру, Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка ОНМедУ, м.Одеса), Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м.Одеса).

Отримані результати впроваджено у навчальний процес на кафедрах загальної хірургії, хірургії № 2, акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеним самостійним науковим дослідженням автора. Здобувачем самостійно проведений патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, обрані напрямки, обсяг і методи дослідження, сформульовані мета та завдання дослідження, проведені науковий аналіз і узагальнення отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки.

Автором самостійно розроблена програма проведення досліджень, проведені відбір і клінічне обстеження хворих. Автор самостійно формував клінічні групи, обстежував хворих, проводив консервативне та оперативне лікування більше 100 хворих з гострою спайковою кишковою непрохідністю.

Автором самостійно проаналізовані отримані клінічні результати, проведена їх статистична обробка; написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки.

Участь автора в підготовці матеріалів, викладених у статтях, тезах і патентах, написаних в співавторстві, є визначною і полягає в проведенні

інформаційного пошуку і узагальненні його результатів, виконанні лабораторних досліджень, спостереженні та лікуванні хворих, статистичній обробці одержаних результатів, участі в обговоренні одержаних результатів і формуванні висновків; написанні тексту статей, тез, патентів.

Основний матеріал опублікованих робіт отриманий автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційного дослідження були викладені та обговорені на XXII З'їзді хірургів України (м. Вінниця, 2010), науковому Конгресі, присвяченому 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова, V Міжнародні Пироговські читання (м.Вінниця, 2010), науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної хірургії», присвяченій 80-річчю з дня народження академіка АМН України М.П. Павловського (м. Львів, 2010), науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина XXI століття», присвяченій 200-річчю з Дня народження М.І. Пирогова (м. Харків, 2010), на засіданнях методичного комітету Одеського національного медичного університету (2011), Одеського науково-практичного товариства гастроентерологів (2011), міжкафедральній методичній нараді ОНМедУ (2011), а також на засіданні Одеської філії Української асоціації хірургів, членом якої є здобувач.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях, які входять до переліку видань, рекомендованих ВАК України, 1 тези, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 150 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалів і методів досліджень, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури, який містить 312 джерел (з них 218 іноземних). Дисертацію проілюстровано 18 таблицями, 15 рисунками.

РОЗДІЛ I

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕЦИДИВУ ПАТОЛОГІЧНОГО
СПАЙКОУТВОРЕННЯ У ЧЕРЕВНІЙ ПОРОЖНИНІ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості патогенезу рецидивного спайкоутворення у черевній
порожнині

Ускладнення спайкової хвороби очеревини у вигляді гострої кишкової непрохідності дослідниками розглядається як наслідок надмірного за проявами адгезивного процесу у черевній порожнині. Дійсно, формування злук між серозними поверхнями (між органами черевної порожнини, очеревиною) є природним захисним фактором, що забезпечує загоєння ушкоджених поверхонь після травм, операцій та, з іншого боку – сприяє можливості загоєння кишкових швів та анастомозів. Однак, за певних умов, процес набуває патологічної активності та стає причиною гострих хірургічних станів, що потребують термінового оперативного втручання.

Однією з невирішених проблем, на думку різних авторів, є ситуації, коли після виконаного адгезіолізісу, нерідко тривалий за часом та не корегований патологічний спайковий процес у черевній порожнині обумовлює виникнення повторної (рецидивної) спайкової кишкової непрохідності (СКН) [3, 17, 22, 98, 161]. На сьогодні відомо, що процес формування спайок у черевній порожнині складається головним чином з двох основних компонентів. По-перше – місцева реакція очеревини, яка обумовлюється фактором механічного подразнення очеревини та системні порушення (біохімічні, гормональні, генетичні), які визначають інтенсивність колагеноутворення з боку мезотеліоцитів очеревини та впливають на ступінь вираженості адгезивного процесу. Комбінацію цих факторів більшість дослідників вважають основою патогенезу спайкової хвороби та рецидивної СКН.

1.1.1 Місцева реакція очеревини.

Надаючи характеристику цієї ланки патогенезу СХ, слід зауважити, що післяопераційна перитонізація (відновлення) пошкоджених поверхонь очеревини розпочинається з ексудації різних біологічних речовин і появи клітин, які і беруть участь в процесі загоєння [134, 137, 263]. У першу чергу це лейкоцити, мезотеліальні клітини, фібрин. До операції в черевній порожнині міститься 20-40 мл перитонеальної рідини з невеликою кількістю лейкоцитів (в основному осілі макрофаги), плазмові білки (включаючи фібриноген) [270]. Відразу ж після травми кількість перитонеальної рідини різко збільшується. У її клітинному складі переважають полімононуклеарні лейкоцити. Але за відсутності інфекції, вони швидко зникають і полімононуклеарні лейкоцити важко знайти в більш пізніх стадіях післяопераційного відновлення. Вміст макрофагів максимально збільшується до 5-го дня післяопераційного перебігу і стають головним компонентом сукупності лейкоцитів. Активність післяопераційних макрофагів значно підвищується, в порівнянні з осілими макрофагами: підвищена фагоцитарна активність, дихальна діяльність. Вони виділяють велику кількість медіаторів запалення і ферментів (циклооксигеназу, ліпооксигеназу, активатор плазміногену, інгібітор активатора плазміногену, колагеназу, еластазу, ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини; підвищуються рівні оксипроліну та глікозаміногліканів і т.д.) [235, 258, 270]. Найбільш важлива функція макрофагів для процесу перитонізації - участь у мобілізації мезотеліальних клітин. Мобілізовані мезотеліоцити формують острівці з клітин на пошкодженій поверхні очеревини. Острівці збільшуються в розмірах і пошкоджені ділянки швидко вкриваються шаром мезотелію, незалежно від розміру ушкодження [255, 272]. Однак, крім епітелізації, паралельно проходить процес утворення фібрину. Фібриновий матрикс формується в кілька етапів. Спочатку фібриноген (розчинний білок) реагує з тромбіном, створюється фібрин-мономер, який потім полімеризується. Полімер-фібрин спочатку розчинний, але потім входить у контакт з фібринстабілізуючим фактором (XIII фактор згортання крові) у присутності іонізованого кальцію стає нерозчинним [275]. Далі вже нерозчинний фібрин-

полімер зв'язується з великими білками (включаючи фібрoneктин) і різними амінокислотами, в результаті чого утворюється гелеподібний матрикс з фібрину. Він може включати в себе лейкоцити, еритроцити, ендотелій, гладкі клітини, продукти розпаду клітин, залишки органічних речовин (волосся, частки марлі і т.п.). Одержаний гель з фібрину може розташовуватися не тільки на пошкоджених поверхнях очеревини, але і на здорових. Отже, коли дві перитонеальні поверхні покриті матриксом з фібрину стикаються, то відбувається склеювання поверхонь. Надалі цей своєрідний "місток" може стати основою для утворення спайки. Важливо, що випотівання фібрину відбувається не тільки під час операції, але і в наступні 3-5 днів [134, 179]. Отримані фібринозні спайки можуть розсмоктуватися протягом кількох днів. За розсмоктування фібринозних спайок відповідає фібринолітична система [293]. Тому фібринолітична система є основним захисним механізмом у боротьбі з утворенням фібринозних зрощень в післяопераційному періоді. Однак, активність фібринолітичної системи може знижуватися в післяопераційному періоді [232], також, в черевній порожнині фібрин може депонуватися в кількостях, які перевищують здатність його деградації. Якщо фібринозні спайки з деяких причин не розсмоктуються, то перетворюються на волокнисті: на 2-3 добу всередині спайки з'являються фіброласти, які починають продукувати колагенові волокна [29]. З 7 по 21 день післяопераційного перебігу утворюються кровоносні капіляри, починають вrostати нервові волокна [159, 160, 256]. На думку Ліпатова В.А. і співавторів (2002) [47], у пошкодженні очеревини можна виділити п'ять фаз адгезіогенеза при пошкодженні очеревини: 1) реактивна фаза (перші 12 годин) - клінічно і морфологічно проявляється ознаками шоку, визначається пошкодження очеревини; 2) фаза ексудації (1-3 доби). Процеси ексудації превалюють над іншими процесами запалення. Підвищується проникність судинного русла, що сприяє виходу у вільну черевну порожнину перитонеальних малодиференційованих поліпотентних клітин, клітин запалення і рідкої частини крові, що містить фібриноген; 3) фаза адгезії (3 доба), випадання фібрину на пошкоджених поверхнях, їх склеювання. Поліпотентні клітини очеревинної ексудату диференціюються у фіброласти, які продукують

колаген; 4) фаза молодих зрощень (7-14 доба). Утворюються пухкі, що містять недостатню кількість колагену, спайки. Відбувається новоутворення судин у спайці і міграція в неї гладком'язових клітин; 5) фаза зрілих зрощень (14-30 діб). Утворюються щільні сполучнотканинні спайки за рахунок продукції і ущільнення колагену, редукція капілярного русла, зміна діаметру судин.

Травма очеревини часто супроводжується внутрішньочеревною кровотечею, що так само є важливим чинником спайкоутворення. Запальна реакція в умовах гемоперітонеума приймає затяжний і прогресуючий характер, а організація кров'яних згустків призводить до формування грубих міжорганних зрощень в місцях скупчення згорнутої крові. Подібної точки зору дотримується Женчевській Р.А. (1989) [29] вважаючи, що за наявності механічної травми очеревини, кров згортається, утворює згустки, які впливають на очеревину як чужорідні тіла, піддаючись організації і викликаючи розвиток спайок [203].

Ще низкою чинників, що приймають участь у розвитку патологічного спайкоутворення черевної порожнини, дослідниками вважаються запалення, ішемія органів черевної порожнини внаслідок порушення кровообігу [67, 121]. Перелічені фактори, у тій чи іншій мірі, присутні під час виконання хірургічних операцій, тому серед безпосередніх причин, які призводять до розвитку спайкового процесу в черевній порожнині, перше місце займають оперативні втручання [236]. Дійсно, спайки після лапаратомій виникають майже у 95 % пацієнтів [267]. Однак, при цьому, відсутня єдина точка зору на вплив різних видів травмування серозної оболонки на інтенсивність і характер спайкоутворення.

Як наслідок запалення, механічного подразнення очеревини під час перенесених у минулому оперативних втручань, розвиваються порушення функції очеревини, що призводить до активації цілої низки патологічних біохімічних порушень. Поглиблення депресії метаболізму в очеревині викликає припинення процесів фібринолізу. Якщо протягом перших 2-3 діб фібринолітична функція мезотелію очеревини не відновлюється, нашарування фібрину, що утворилися та являють собою фізіологічну реакцію організму, починають організовуватися.

Формується колагенова тканина. При чому, чим пізніше ліквідовано запальний процес, тим більша вірогідність розвитку спайкового процесу в черевній порожнині [49, 76, 121].

Тривало існуючі вогнища запальної інфільтрації сприяють сенсibiliзації організму, пролонгуючи запальний процес, який згідно теорії Г. Сельє є одним з видів хронічного стресу [122, 137].

Також спайкоутворення спостерігається при десерозуванні органів черевної порожнини, після діатермокоагуляції очеревини. При використанні звичайного, ультразвукового та плазмового скальпелів не виявлено статистично вірогідних відмінностей виразності спайкоутворення [23]. Суттєво збільшити ризик виникнення надмірного спайкоутворення може потрапляння у черевну порожнину сторонніх тіл, зокрема тальку, лігатур, дренажів, текстильних волокон з серветок, шовного матеріалу [22, 249]. Виявилось, що природа останнього має значення у виразності спайкового процесу. Так, використання синтетичних матеріалів для пластики дефектів черевної стінки при вентральних грижах теж може сприяти адгезіогенезу [246, 247]. Має значення і дія фізичних факторів на очеревину під час виконання лапаротомії, зокрема висихання очеревини сприяє виникненню спайкового процесу [154], збільшення тривалості пневмоперитонеуму при лапароскопічному оперативному втручанні [153, 193, 297], має значення і індивідуальна чутливість організму до впливу пневмоперитонеуму [268].

Нарешті, надмірному спайкоутворенню у черевній порожнині можуть сприяти розчини антисептиків, антибіотиків та інших водорозчинних препаратів, які використовують при лікуванні перитоніту [261]. За експериментальних умов інтраперитонеальне введення розчинів цефазоліну, тетрацикліну, метиленового синього спричиняє статистично достовірно більший адгезіогенез порівняно з використанням фізіологічного розчину за ідентичних умов [22].

Суперечливими є відомості щодо впливу сольових розчинів на процес спайкоутворення. За одними даними інтраабдомінальна іригація розчинами, зокрема Рінгера, за експериментальних умов мінімально впливає на інтенсивність

спайкоутворення [156, 178, 186, 272]. За іншими - перитонеальний діаліз з використанням фізіологічного розчину зменшує утворення спайок, можливо за рахунок механічного видалення з черевної порожнини дрібних сторонніх частинок і ниток фібрину [261]. Однак є відомості про те, що навіть використання фізіологічного розчину може призводити до надмірного спакоутворення [115].

Важливим етіологічним фактором, який сприяє надмірному спайкоутворенню, є внутрішньочеревна кровотеча [29]. Рідина з кістозних утворень при попаданні у черевну порожнину також сприяє надмірному спайкоутворенню [22]. Додаткове ушкодження очеревини виникає при потраплянні до черевної порожнини мікроорганізмів [118, 225] під час проведення оперативних втручань, чи при прориві порожнистих органів. Також процес адгезії можуть спровокувати стиснення пухлиною вен брижі і виникнення венозного стазу [61, 65, 68, 212]. Нарешті, спайкоутворення може супроводжувати тривалі запальні процеси органів черевної порожнини [93, 103, 122].

Усі вищезазначені фактори альтерації очеревини ініціюють послідовні зміни у рамках запально-репаративної реакції, які, у кінцевому результаті, призводять до утворення спайок у черевній порожнині. Пошкодження серозних поверхонь викликає миттєву ексудацію альбуміну, глобуліну і фібриногену в черевну порожнину та строму очеревини [165]. Пошкоджені тканини активують перехід фібриногену у фібрин з утворенням фібринової сітки [21], формування якої завершується впродовж двох годин. Через три години травмована серозна поверхня злипається з оточуючими тканинами. За фазою ексудації відбувається організація фібринових зрощень. На другу добу після ушкодження очеревини у фібринових нашаруваннях з'являються фібробласти, які продукують колагенові волокна та компоненти міжклітинної речовини. Таким чином зрощення перетворюються у фіброзні спайки. Нарешті, на 21-у добу завершується формування на місці фібринових утворень сполучної тканини у вигляді щільних фіброзних спайок з формуванням у них кровоносних судин та нервових волокон із закінченнями [22].

Слід зазначити, що захисні фібринолітичні ферментні системи мезотелію здатні видалити фібриновий гелевий матрикс [135, 237]. Але факт виникнення спайкової хвороби свідчить про неефективність функціонування зазначених фібринолітичних систем і порушення балансу між фібриногенезом та фібринолізом [22]. У разі достатньої активності активатора плазміногену мезотеліоцитів і фібробластів фібриновий ексудат буде розчинено і між прилягаючими поверхнями не виникне жодних сполучень. Пригнічення активатора плазміногену, сповільнення утворення плазміну з плазміногену призводить до зменшення ефективності фібринолізу і трансформації фібринової сітки у сполучнотканинні зрощення [98, 276]. З літературних джерел також відомі спроби проведення оцінки вираженості спайкового процесу за допомогою математичного моделювання [48, 80].

Привертає увагу той факт, що в літературі не приділяється уваги чіткому взаємозв'язку між факторами, які сприяють виникненню спайкової хвороби і окремими ланками механізму утворення зрощень у черевній порожнині. Пошук факторів, який б у більшому чи меншому ступені відображав процес утворення зрощень як сполучнотканинних утворень на різних його стадіях, дозволив би винайти спосіб прогнозування перебігу процесу, з визначенням ризику рецидиву післяопераційного спайкоутворення та ефективні засоби його попередження.

1.1.2 Особливості метаболізму сполучної тканини: спроби визначення маркерних показників його активності

Процес спайкоутворення, по своїй суті, полягає у виникненні сполучнотканинних з'єднань між різними ділянками парієтальної та вісцеральної очеревини. Отже, виразність спайкового процесу залежить від індивідуальних особливостей метаболізму сполучної тканини. При цьому можуть мати значення як функціональна активність клітин сполучної тканини, так і стан волокон та основного аморфного компоненту міжклітинної речовини [216]. Враховуючи гістологічну будову серозних оболонок, за фізіологічних умов та при травматизації очеревини, ключову роль у функціонуванні та регенерації

очеревини відіграють взаємовідносини функціональної активності між мезенхімальним шаром та мезотелієм очеревини [183, 271, 295]. Тому, при дослідженні процесу спайкоутворення доцільним може бути не тільки вивчення окремих показників, що характеризують стан елементів сполучної тканини, а і показників, що характеризують сполучну тканину як систему і, що важливо, як підсистему більш складних органних систем, зокрема очеревини.

Примайючи до уваги складність регуляторних механізмів колагеноутворення, логічно припустити, що оцінку інтенсивності спайкового процесу слід проводити шляхом комплексного аналізу патогенетичних показників та їх співвідношення. Усі ці компоненти утворюють систему локальної клітинної регуляції, яка основана на міжклітинних взаємодіях [82, 185, 212]. У свою чергу, макрофаги, синтезуючи монокіни, впливають на диференцію, міграцію і функції фібробластів, лімфоцитів, тучних клітин [185]. Лімфоцити теж впливають на різні клітинні процеси: стимулюють синтез колагену, утворення колагенази макрофагами та фібробластами [243]. Отже зміни морфофункціональних властивостей лімфоцитів можуть мати велике значення для розвитку спайкової хвороби при травматизації очеревини. [94]. Тучні клітини окрім регуляції мікроциркуляції, впливають на проліферацію фібробластів, фагоцитоз макрофагів, міграцію еозинофілів, фібрилогенез та колагенолізис. В експериментальних дослідженнях встановлена суттєва ініціююча роль тучних клітин у виникненні та прогресуванні фіброзу в черевній порожнині, в першу чергу, за рахунок підвищення судинної проникливості [198, 206]. Встановлено також, що медіатори які продукують тучні клітини, посилюють проліферацію фібробластів і синтез ними колагену [182, 205, 266], а також утворення міофібробластів і підвищення їх контрактильних властивостей [266]. Окрім цього, кожна з клітинних популяцій взаємодіє з клітинами інших популяцій, міжклітинним матриксом, з клітинами паренхіми та мікроциркуляторного русла [216, 96, 99, 124, 152, 241, 258]. Таким чином відбувається координація і інтеграція всіх систем в одне ціле за фізіологічних умов, а також обумовлюючи адаптацію в умовах патології, зокрема при спайковій хворобі очеревини.

Взаємодіють ці клітини і з мезотеліальним шаром очеревини [270], що має велике значення для регуляції метаболізму очеревини за фізіологічних умов та при розвитку післяопераційних спайок. Мезотеліоцити відіграють важливу роль у розвитку запальної реакції та імунної відповіді [188, 238, 242]. Мезотеліоцити синтезують речовини, які здатні розмежовувати ушкоджені поверхні очеревини, обмежувати поширення інфекції в черевній порожнині та дисемінації злякисних клітин [114, 217, 218, 237, 310]. Тобто мезотелій є не пасивною мембраною, яка розділяє рихлу сполучну волокнисту тканину очеревини і черевну порожнину, а є динамічною мембраною, яка забезпечує структурні, функціональні та гомеостатичні властивості очеревини [310]. Тому при дослідженні механізмів розвитку спайкового процесу в черевній порожнині вкрай важливо в комплексі оцінювати епітеліо-мезенхімальні взаємовідносини в очеревині [82]. При значних пошкодженнях розгортається ланцюг послідовного включення клітинних і циркулюючих у крові гуморальних регуляторних систем, нервово-ендокриної регуляції, які призводять до формування запальних і регенеративних процесів [79].

Враховуючи дані про значення особливостей ацетилювання у виникненні спайкової хвороби, заслуговує на увагу регуляція гомеостазу сполучної тканини за допомогою нерозчинних "структурних" медіаторів та продуктів розпаду клітин і міжклітинного матриксу [44, 52]. Так, колаген здатний посилювати адгезію тромбоцитів та індукувати їх агрегацію. Агрегація тромбоцитів під дією колагену призводить до вивільнення з останніх до оточуючого середовища іонів кальцію, АТФ, АДФ, серотоніну та медіаторів, які посилюють проліферацію фібробластів. Таким чином, взаємодія "колаген – тромбоцити" відіграє суттєву роль у запаленні, загоєнні ран [82]. На різних стадіях загоєння пошкоджень переважне значення мають певні міжклітинні взаємодії [1]. Так, під час травматичного запалення відбувається очищення від продуктів розпаду тканин, мікроорганізмів, чужорідних тіл. У цей час зростає активність нейтрофілів, макрофагів, тучних клітин [185, 132]. Під час другої фази загоєння відбувається розвиток сполучної тканини та епітелізація дефекту. Утворення сполучної тканини проходить

декілька етапів: ріст капілярів, міграцію і проліферацію фібробластів, накопичення глікозаміногліканів, біосинтез і фібрилогенез колагену, дозрівання колагенових волокон, утворення фіброзної тканини. Паралельно з цим відбувається відновлення дефекту. При цьому мезотелій здатний стимулювати ріст сполучної тканини, синтезує колагенази, яка приймає участь у перетворенні рубця. Затримка відновлення мезотелію веде до передчасного склерозування грануляційної тканини, що у свою чергу уповільнює репарацію таких ділянок [59, 63].

Підсумовуючи вище наведене, місцева ауторегуляція репаративного росту сполучної тканини відбувається на основі зворотного зв'язку між розпадом та біосинтезом колагену. Реалізація відбувається у два етапи: резорбція макрофагами колагенових волокон, детриту, індукція фібриногенезу макрофагами. Пригнічуючий вплив контактуючих з фібробластами новоутворених зрілих колагенових волокон та біосинтез колагену з одночасною індукцією розпаду клітин. У результаті встановлюється рівновага між синтезом і катаболізмом колагену в фібробластах [82]. Описаний механізм є часткою більш складного, гомеостатичного процесу, який складається з нейротрофічних, ендокринних, імунних, гуморальних та інших регулюючих впливів, які пов'язані між собою по вертикалі і горизонталі [26, 32, 35]. У кінцевому результаті, порушення регуляції росту сполучної тканини, проліферація клітин і синтез міжклітинної речовини переважає над катаболізмом і призводить до прогресування склерозу.

Що стосується спайкової хвороби, то велика увага приділена морфології сполучнотканинних зрощень у черевній порожнині [216, 295], їх локалізації, залежно від виду оперативного втручання, хронічного запального процесу. Тоді як показникам, що характеризують стан метаболізму сполучної тканини при спайковій хворобі приділяється значно менша увага.

У найбільш вичерпній з робіт, присвячених даному питанню, розглядається вміст білково-зв'язаного оксипроліну, гексозамінів, глікозаміногліканів, сіалових кислот в сироватці крові та сечі, які характеризують стан сполучної тканини при розвитку внутрішньочеревних зрощень [13]. Враховуючи те, що спайкова хвороба

виникає після оперативних втручань з приводу гострих та хронічних хірургічних захворювань, необхідно враховувати і вплив такої патології на метаболізм сполучної тканини очеревини. Так, при проривних гастродуоденальних виразках була оцінена адгезивна активність очеревини [2, 33] за допомогою виявлення β -фракції трансформуючого фактору росту. Була встановлена більш виражена адгезивна активність очеревини у осіб молодого віку.

Також були досліджені особливості обміну вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини у хворих з перитонітом [38], гострими шлунково-кишковими кровотечами виразкової етіології [33, 34, 84]. З'ясувалося, що в останньому випадку знижувався вміст білковозв'язаного оксипроліну в крові, концентрація гексурованих кислот, гексозамінів. Натомість, збільшувався вміст вільного оксипроліну в крові. Тобто порушення якісного та кількісного складу сполучної тканини, з одного боку, є одним з патогенетичних факторів виникнення шлунково-кишкової кровотечі виразкової етіології, з іншого – в разі оперативного втручання дисбаланс у сполучній тканині може сприяти розвитку надмірного спайкоутворення.

Заслужують на увагу і дослідження метаболізму сполучної тканини при стресорних впливах [58, 64]. Так, щодобові сильні стресорні впливи супроводжуються підвищенням вмісту у крові глікозаміногліканів, сіалових кислот, еластинолітичної активності, що у сукупності, свідчить на користь переважання катаболічних процесів у сполучній тканині.

Відомо, що в розвитку спайкової хвороби велике значення має стан сполучної тканини, який характеризується специфічними змінами біохімічних показників у сироватці крові (С-реактивного білку, α_1 -антитрипсину, α_2 -макроглобуліну, трансферину) [11, 62, 276].

Підсумовуючи літературні дані, можна зробити висновок, що регуляція процесу колагеноутворення у черевній порожнині опосередковується дуже складною біохімічною, гормональною системами регуляції з участю багатьох біологічно-активних речовин, а також системи імунітету та зсідання крові. Як вказувалося вище, свою інформаційно-регуляторну функцію вони реалізують

через складну систему міжклітинних співвідношень, маючи кінцевим пунктом впливу клітини очеревини. Однак, у доступній літературі нам не вдалося знайти чітку інформацію щодо маркерів-показників активності метаболізму сполучної тканини. Це питання залишається невирішеною нагальною проблемою та потребує подальших досліджень.

1.2. Відомі засоби профілактики та лікування спайкової хвороби та рецидивної спайкової кишкової непрохідності

Потреба у зменшенні післяопераційних рецидивів спайкової хвороби та СКН очевидна. Наприклад, кожен рік у США виконуються більше 440 000 операцій абдомінального і тазового адгезіолізісу [233], що створюють додаткові ризики для пацієнтів і коштують більше 1,2 млрд доларів [256]. У пошуку ефективних методів профілактики утворення спайок запропоновано безліч засобів, методик і препаратів, які покликані запобігти утворенню первинних і вторинних післяопераційних спайок. Основні підходи до профілактики спайок включають відповідну хірургічну техніку з обмеженням травмування внутрішньоочеревинних структур і застосування допоміжних засобів (ад'ювант), які зменшують ймовірність спайкоутворення [260].

До утворення спайок може призводити неоптимальна хірургічна техніка, що включає пряме пошкодження очеревини, ішемізацію очеревини внаслідок пошкодження судин, шов очеревини, залишення чужорідних матеріалів, допущення внутрішньоочеревного накопичення крові. При хірургічних операціях очеревина піддається розчавлюванню, затисканню; термічному, електричному, лазерному, механічному, гіпоксичному пошкодженню, що призводить до руйнування поверхневого мезотеліального шару. Порушення її мікроциркуляції викликає запальну відповідь, пригнічує фібринолітичну активність і сприяє утворенню спайок [262]. Хірурги повинні дотримуватися загальних принципів атравматзму, ретельних і безкровних маніпуляцій як при відкритих, так і при лапароскопічних операціях. Щипці, ретрактори та затискачі не повинні

накладатися на структури, диссекція яких не потрібн проводити, тим самим зменшуючи пошкодження очеревини і судин.

Значний експериментальний досвід показує, що ушивання очеревини сприяє утворенню спайок [151]. Протезування або ушивання дефектів очеревини збільшують ішемію і некроз, створюючи умови до місцевого зниження фібринолітичної активності і підвищенню спайкоутворення [172]. Наявність шовного матеріалу і затягування швів до рівня ішемії стимулюють утворення спайок [201]. Шовний матеріал викликає різного ступеня реакцію на сторонній предмет і збільшує ризик розвитку інфекції [262]. Практика відмови від закриття очеревини також знайшла своє відображення в літературі [173, 204, 223, 224, 283]. Сторонні матеріали, такі як пудра для рукавичок (тальк і крохмаль), волокна від хірургічних тампонів, хірургічні нитки викликають запальну реакцію очеревини. Ця запальна відповідь стимулює утворення спайок з множинними гранульомами чужорідного тіла, засвідчуючи про прямий зв'язок між стороннім матеріалом, гранульомами чужорідних тіл і утворенням спайок. Використання рукавичок без пудри повинно запобігати утворенню спайок, які викликані крохмальними гранульомами. При чому, при зволоженні напудрених рукавичок утворюються більші грудочки крохмалю, що викликають більш виражену тканинну реакцію [201].

Існує безперечний зв'язок між утворенням спайок та використанням тампонів в черевній порожнині. Зазвичай, для профілактики спайкоутворення тампони звожуються, але щодо успішності цієї техніки думки науковців суперечливі. Коли кишечник потрібно відмежувати від операційного поля, для зменшення пошкодження серозної оболонки запропоновано до використання атравматичний пакет [131].

Вкрай необхідною мірою профілактики рецидиву СХ є ретельний гемостаз під час та після виконання оперативних втручань У тварин, за умов відсутності пошкодження очеревини, спайки викликали великі, але не маленькі згортки крові. Гемостаз проводити необхідно, і кров слід аспірувати в промивному розчині. Якщо точна електрокоагуляція не може забезпечити адекватного гемостазу, то

слід використовувати синтетичні нитки найменшого розміру, уникаючи стискування тканин [168].

Запровадження мінімально інвазивної та лапароскопічної хірургії дало деяку надію на те, що ймовірність патологічного спайкоутвоєння після застосування цього менш травматичної виду хірургії, може бути зменшена. Однак повторне утворення спайок можливо і при лапароскопії. Дані експериментів на тваринах суперечливі. Результати деяких досліджень свідчать, що спайки у віддалених від місця операції зонах зустрічаються рідше [176]. Існує велика кількість робіт присвячених темі внутрішньочеревинних адгезій після лапароскопії, автори яких вважають, що лапароскопічна хірургія менш травматична по відношенню до серозного покриву, викликає меншу реакцію і менше спайок. Однак лапароскопічні інструменти можуть викликати щонайменше таку ж травму, що і пальці хірурга при лапаротомії [149]. До того ж лапароскопія має свої особливі фактори негативного впливу на очеревину: покрив висушується і охолоджується газом, безпосередній вплив вуглекислоти і тривале розтягування очеревини з пригніченням капілярного кровотоку [112]. Рецидивне утворення спайок після оперативної лапароскопії відбувається тільки в 12% випадків проти 50% після лапаротомії [226]. У різних дослідженнях на тваринах і в клінічних дослідженнях було показано, що лапароскопічна репродуктивна хірургія таза призводить до меншого утворення нових і рецидивних спайок (нові спайки відзначаються під час повторної ранньої лапароскопії в тих відділах тазу, де їх не було під час першого втручання). Переваги лапароскопії у зменшенні спайкоутворення продемонстровані при хірургічному лікуванні ектопічної вагітності, коли було виявлено, що частота формування періаднексальних спайок істотно нижча після лапароскопічної операції, ніж після лапаротомії [202]. Крім того, після лапароскопічної міомектомії спайок утворюється менше, ніж після такої ж операції через лапаротомію [220]. Однак, у дослідженні SCAR-2 (Surgical and Clinical Adhesion Research Study 2), в якому порівнювалися когорти хворих, які перенесли лапароскопічні ($n = 15\ 197$) та відкриті ($n = 8849$) операції в Шотландії в 1996 р., були отримані маловражаючі дані. Хворі відстежувалися

протягом 4 років. Лапароскопічна когорта поділялась відповідно до ризику виникнення спайок, тобто високий ризик (адгезіоліз), низький ризик (трубна стерилізація) і середній ризик (усі інші операції). У лапароскопічній когорті було 0,7% повторних госпіталізацій, безпосередньо зумовлених формуванням спайок, протягом першого року спостереження. Цей показник зріс до 1,5% до 4-го року. У когорті хворих після відкритих операцій даний показник склав 0,7 і 2,0%, відповідно [296]. При ранній повторній лапароскопії у жінок після перенесених відкритих втручань на органах малого тазу, у ряді досліджень описані післяопераційні спайки (як нові, так і рецидивні) в 55-100% випадків, не дивлячись на мікрохірургічну техніку, додаткові засоби профілактики і застосування лазерів. Фармакологічні засоби можуть бути спрямовані проти різних причин і компонентів запального процесу (наприклад, інфекції, ендотоксинів, ексудації) або спайкоутворення (наприклад, гемокоагуляції, відкладання фібрину, фібробластній активності та проліферації). Перед тим як застосовувати препарат для профілактики спайок, необхідно подолати ряд перешкод: 1) ішемізовані зони схильні до утворення спайок, але вони відрізані від кровотоку і, отже, від дії засобів, що вводять парентерально; 2) механізм надзвичайно швидкого всмоктування характерний для перитонеальної мембрани, малий термін напіввиведення і ефективність багатьох уведених внутрішньочеревно агентів; 3) будь-який антиадгезивний препарат повинен діяти специфічно проти процесу утворення спайок, але не проти нормального загоєння рани; процеси утворення спайок і ремезотелізації використовують той самий каскад (ексудація, коагуляція, відкладення фібрину, активність фібробластів і проліферація) [260]. Дослідниками вивчався вплив на процес спайкоутворення наступних фармакологічних засобів: нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдних і антигістамінних препаратів, прогестерон/естрогенних засобів, антикоагулянтів, фібринолітичних препаратів, антибіотиків.

Дані клінічних випробувань і досліджень на тваринах свідчать, що всі згадані підходи мають лише обмежений успіх, характеризуються недостатньою безпекою, ефективністю і безліччю побічних ефектів і не знімають проблеми

утворення післяопераційних спайок [208, 209, 215, 291]. Виходом з цієї ситуації може стати застосування місцевої бар'єрної речовини, що створить роздільний простір між органами та очеревиною і буде сприяти загоєнню мезотеліального дефекту. Ідеальний бар'єр, володіючи високою безпекою та ефективністю, не повинен викликати запалення, імунної реакції, повинен зберігатися протягом критичної фази ремезотелізації, утримуватися на місці без швів і скріпок, залишатися активним в присутності крові і повністю розсмоктуватися. Крім того, він не повинен порушувати загоєння, провокувати інфекцію, онкологічні процеси і викликати спайки.

За даними Міжнародного спайкового товариства (International Adhesion Society) з приводу рецидиву спайкової хвороби щорічно в хірургічних відділеннях лікується близько 1% прооперованих раніше хворих, у 50-75% цієї категорії хворих розвивається кишкова непрохідність з високою летальністю. Консервативне лікування спайкової хвороби мало ефективне, а після оперативних втручань рецидиви спостерігаються у 32 - 71% випадків. Надійні засоби профілактики післяопераційного спайкового процесу черевної порожнини до теперішнього часу відсутні [55, 274].

Застосування будь-якого лікувального або профілактичного засобу вимагає наявності етіологічних, патогенетичних або хоча б симптоматичних підстав. У зв'язку з тим, що основною причиною розвитку спайок після операції вважається пошкодження мезотелію очеревини, то більшість профілактичних засобів і способів спрямоване саме на цю ланку етіопатогенезу. Всю масу методів профілактики можна розділити на дві великі групи: загальні та спеціальні.

Загальні принципи зводяться до дбайливого ставлення до очеревини під час проведення операції, ретельної герметизації анастомозів, профілактики висихання очеревини, попадання в черевну порожнину сторонніх предметів (тальк, нитки від перев'язувального матеріалу і т.д.), антисептичних розчинів (спирту, йоду, і т.д.). Так само в профілактиці СХ та рецидиву СКН важливе значення мають анестезіологічні засоби: адекватний наркоз і міорелаксація [304]. Для профілактики розвитку післяопераційних спайок важливе значення мають

проведення ретельної санації черевної порожнини, ретельного гемостазу, вибір шовного матеріалу і раціональної антимікробної терапії. У післяопераційному періоді найбільш важливе місце відводиться ранній активізації хворого, гіпотермії ділянки операції та відновленню моторики кишечника.

Спеціальні методи профілактики СХ та рецидивної післяопераційної СКН включають застосування наступних засобів: фібринолітичних ферментів (стрептокіназа, урокіназа); протеолітичних ферментів (трипсин, хімотрипсин, гіалуронова кислота) [300]; антикоагулянтів (нізкомоллекулярний гепарин); бар'єрних способів, що містять в собі газоподібні засоби (кисень, залишковий карбоксиперітонеум після лапароскопічних втручань, аерозолі) та рідин: декстрини (поліглюкін, реополіглюкін) [298, 303], гемодез (полівінілпірролідон) [239], моно- і багатокомпонентних мембран і плівок, наприклад на основі карбоксиметилцелюлози (Interceed, Seprafilm) [104, 109, 110]; індиферентних "бар'єрних" засобів типу мембрани Gore-Tex, Sepramesh, Preclude [180, 240]; біосумісних гелів запропонованих для використання в гінекології, нейрохірургії та при операціях на сухожилках. Застосовуються в абдомінальній хірургії для профілактики післяопераційних спайок Adcon-L, Adcon-T / N, Adcon-P, а також FloGel, Intergel, Relieve, Resolve, Sepracoat [107, 244]. Також пропонують до застосування протизапальні препарати (гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон), нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики; антигістамінні препарати; препарати гіалуронідази (лідаза) та поєднання різних методик [108, 136, 245].

Застосовувані різними дослідниками спроби впливати на гуморальну ланку адгезіогенеза (введення в черевну порожнину гепарину, лідази, фібринолітичних ферментів, активаторів системи плазміну та інгібіторів антиплазміна та ін) не можна застосувати в клініці з гарантією їх ефективності. У першу чергу це обумовлено тим, що важко розрахувати величину необхідного коригуючого впливу на ту чи іншу гуморальну ланку. Застосування цих засобів вимагає повторного їх уведення, крім цього тривала присутність в черевній порожнині дренажів і мікроірригаторов сама по собі є адгезіогенним фактором.

Як під час операцій з приводу спайковою хвороби та її ускладнень, так і з приводу інших захворювань, часто доводиться вдаватися до розсічення сполучнотканинних зрощень (адгезіолізісу). При розділенні спайки хірург сам утворює дві ранові поверхні, які в післяопераційному періоді можуть дати початок рецидиву хвороби. Беручи до уваги імунологічну теорію СХ і у зв'язку з новою агресією, інтенсивність спайкоутворення може не зменшитися, а навіть зростати [73]. Саме після відтермінованих релапаротомій відзначено більш частий розвиток ранньої СКН, яка супроводжується більш високою летальністю. У зв'язку з цим питання профілактики рецидивів спайкової хвороби вельми актуальне. Спеціальних методів антирецидивної профілактики не виділяють. Під час операції спайки, по можливості, слід розділяти гостро, із застосуванням методів гідропрепаровки, а не тупим шляхом, оскільки тканини при їх розсіченні регенерують швидше, ніж розірвані тупим шляхом. Після розсічення, деякі автори рекомендують зрошувати розділенні злуки розчином поліглюкіну [181, 211]. Багато авторів рекомендують застосовувати інтенсивну фібринолітичну, протеолітичну та антибактеріальну терапію, стимулювати перистальтику в післяопераційному періоді [162, 163, 221].

Деякі дослідники отримували позитивний ефект при гідравлічній препаровці площинних спайок 1-2% гелем метилцелюлози із наступним гострим адгезіолізісом. Гель вводився шприцом у ділянку спайки до досягнення тієї дислокації органів, поки хірургу не стане можливим працювати на проміжку між органами [18, 116]. По-перше, при розтині спайки зменшується ймовірність травмування стінки органів, гель не впливає під час поділу в силу своїх фізичних властивостей. По-друге, після поділу, ранові поверхні виявляються покритими плівкою високомолекулярного засобу, роз'єднує ранові поверхні речовини.

Таким чином, всі зусилля по розробці та впровадженню засобів лікування СХ і профілактики післяопераційного рецидиву СКН повинні бути спрямовані на запобігання консолідації та захист ранових поверхонь очеревини, стимуляцію їх мезотелізації.

Враховуючи ключове значення виразності запальної реакції, її тривалості в черевній порожнині після лапаротомії у виникненні та прогресуванні спайкової хвороби, ведеться розробка методів спрямованих на зниження запальної реакції в зоні оперативного втручання [235].

Селективне пригнічення каскаду запальної реакції може попередити розвиток спайкової хвороби. З цією метою можуть бути використані нестероїдні протизапальні засоби, які пригнічують синтез простагландинів [288]. Так, в експериментальних умовах доведена ефективність селективних інгібіторів циклооксигенази "Rofecoxib" [288]. Використовують інтраперитонеальне введення біофлавоноїдів з протизапальними властивостями для профілактики експериментальної спайкової хвороби [213], розчинів ізодекстринів [305]. Також в експериментальних умовах досліджено поєднане використання протизапальних властивостей Ібупрофену і захисних плівок для розмежування ушкоджених поверхонь очеревини [294]. Але деякі автори вважають, що ефективність протизапальних засобів для профілактики спайкової хвороби не можна вважати кінцево доведеною, принаймі в гінекології [128].

Ефективно для профілактики спайкової хвороби системне застосування антибіотиків [286].

Досліджуються засоби спрямовані на корекцію оксидативного стресу при спайковій хворобі. Зокрема, показана ефективність аміногуанідину, використання якого при моделюванні спайкової хвороби призводить до підвищення рівня відновленого глутатіону, зменшення вмісту малонового альдегіду та активності окису азоту, що супроводжувалося меншою інтенсивністю спайкового процесу в черевній порожнині, порівняно з контрольною групою [253]. Подібні за напрямком ефекти досягалися застосуванням комбінації мелатоніну і мембран з карбоксиметилцелюлози [126, 199], а також інтраперитонеальним введенням "Resveratrol", який діє через знешкодження продуктів перекисного окиснення ліпідів [284].

За експериментальних умов ефективно знижує формування спайок введення в черевну порожнину розчиненого в оливковій олії вітаміну Е [248]. Проводяться

експериментальні дослідження протиспайкової ефективності і препаратів інших фармакологічних груп, наприклад, інгібітору фосфодіестерази "Sildenafil" [278], пантотенової кислоти [279], декстрану 70 [280], еубіотиків [37], використання фільтраційних методів екстракорпоральної детоксикації [8].

Велика увага приділялася місцевому введенню препаратів різних фармакологічних груп з метою попередження запальної реакції. Серед заходів операційної профілактики використовувалася обробка черевної порожнини розчинами, що містили стрептоміцин, гідрокортизон, фібрінолізин і новокаїн [3, 88].

З метою попередження спайкоутворення запропоновано цілий ряд механічних методів дії на очеревинну порожнину. Так, використовувалося лазерне опромінювання [36, 41]. Для обробки черевної порожнини використовували ультразвук, який зменшував запалення і посилював фібриноліз [14]. У післяопераційному періоді, з метою попередження розвитку спайкового процесу, деякі автори призначають лікування діадинамічним струмом Бернара [75], тощо. Слід зазначити, що кожен з методів давав певний позитивний результат, головним чином, за рахунок впливу на неспецифічні механізми, які приймають участь в спайкоутворенні. Але використання протизапальних засобів не дозволяє вирішити проблему профілактики спайкової хвороби. Це може бути пов'язано з тим, що в деяких випадках засоби спрямовані на зменшення запальної реакції є симптоматичними.

Травматизація очеревини, особливо, якщо вона супроводжується ішемією, порушенням фібринолітичної активності очеревини і призводить до утворення спайок [22]. Використання пентоксифіліну нормалізує кровообіг шляхом зменшення в'язкості крові і підвищення фібринолітичної активності в плазмі крові і, таким чином, підвищуючи при цьому перитонеальний фібриноліз та активність тканинного плазміногену і зменшує інтенсивність експериментального спайкового процесу [190, 232]. У літературі містяться дані китайських фахівців, які використовували для профілактики експериментального спайкового процесу

засіб китайської медицини "Changtong", який здатний підвищувати активність тканинного плазміногену [309].

З метою зменшення вірогідності випадіння фібрину в очеревинній порожнині і попередження розвитку спайкового процесу, пропонувалось вводити під час операції і в післяопераційному періоді фібрінолізин і трипсин [29]. Використання статинів (інгібіторів гідроксиметилглутарил-КоА редуктази) інтраперитонеально сприяє підвищенню фібринолітичної активності очеревини завдяки підвищенню рівня активатора тканинного плазміногену, а також регулюючому впливу на синтез сигнальних молекул білкової природи [282, 289]. Існує думка, що післяопераційне введення в черевну порожнину препаратів, які перешкоджають розвитку спайок (фібрінолізину, трипсину, гепарину, дезоксирибонуклеази, террілітину тощо) небезпечно, оскільки вони здатні викликати лізис фібрину і, завдяки цьому, після їх введення можливе виникнення масивних внутрішньочеревних кровотеч [88].

В експериментальних умовах досліджено комплексне застосування низькомолекулярного гепарину у комбінації з гіпербаричною оксигенацією. Встановлено, що комбінація більш ефективна ніж монотерапія гепарином для профілактики спайкової хвороби [105].

У експериментальних роботах Чехлова М.В. досліджено та було доведено ефективність використання внутрішньоочеревинного уведення суміші препаратів (новокаїн, поліглюкін, преднізолон, октрастатин та лідази) для профілактики та лікування спайкової хвороби очеревини [92]. Також у експерименті проводяться дослідження ефективності використання гідрогелів, які містять гіалуронову кислоту [111, 117] як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з похідними целюлози [287] та поліпропілену [264, 302]. При застосуванні гідрогелів з гіалуроною кислотою зменшується площа зон адгезії, за умов експерименту [302, 309]. В інших дослідженнях, на моделі стандартної операційної травми показана ефективність використання поліпептидів для профілактики спайкової хвороби [158]. Встановлено, що комбінація поліглютамат-полілізіна значно знижує інтенсивність експериментального спайкового процесу. Її ефективність

співставляється з ефективністю використання гіалуронової кислоти [148, 222, 251].

Враховуючи значення порушень рівноваги в системі ренін-ангіотензин-альдостерон для виразності спайкового процесу в черевній порожнині досліджена активність антагоністів рецепторів ангіотензину II (Irbesartan) та антагоніста альдостерона (Spironolactone) для попередження надмірного спайкоутворення при експериментальному перитоніті [286]. Ефективним, також в експериментальних умовах, виявилось застосування інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту [119]. Механізм полягає в тому, що ангіотензин II стимулює продукцію фібробластами, трансформуючого фактору росту β -1, який у свою чергу володіє мітогенетичною активністю по відношенню до макрофагів та фібробластів [185].

Досліджуються можливості впливу на рецептори фібробластів, які відповідають за їх проліферативну активність з метою зниження інтенсивності новоутворення сполучної тканини для профілактики спайкової хвороби [146, 147].

Існують повідомлення про лікування хворих на спайкову хворобу, з використанням зрошувань черевної порожнини препаратом, що блокує активність ферментів біосинтезу сполучної тканини Ізонідезом. Автори описують досвід запропонованого методу у 200 хворих на протязі майже 10 років. Препаратом зрошують черевну порожнину і з профілактичною метою вводять парентерально [78].

З метою відновлення фібринолітичної активності очеревини в експерименті і в клініці було використано людський рекомбінантний тканинний активатор плазміногена, але при цьому автори попереджають, що його використання небезпечно розвитком таких ускладнень як уповільнення загоєння рани, виникнення кровотеч, розповсюдження інфекції по черевній порожнині [155, 291].

Таким чином, на сьогодні не існує загальноприйнятої думки про доцільність додаткового введення в черевну порожнину лікарських речовин. Профілактику утворення спайок вбачають в ретельній і швидкій операції, адекватній санації черевної порожнини, вважаючи, що для їх попередження достатньо тільки зменшення травматичного чинника. Також важливим у

попередженні розвитку очеревинного фіброзу є своєчасне відновлення нормальної функції шлунково-кишкового тракту.

Враховуючи, що спайковий процес розвивається найчастіше після аппендектомії, окремі автори розробили заходи щодо його профілактиці для цієї категорії хворих [20]. Вони рекомендують під час виконання аппендектомії дбайливо відноситися до тканин, виконувати ретельну перитонізацію очеревини, гемостаз з туалетом черевної порожнини, проводити ранню стимуляцію моторики шлунково-кишкового тракту, активний післяопераційний режим і дронування черевної порожнини з обмеженням терміну використання дренажів [77]. Або застосовувати для дронування черевної порожнини трубки з інертного матеріалу [100, 312]. Пропонується застосування біологічно активних дренажів з полімерних матеріалів, в структуру яких включені антибіотики і протеолітичні ферменти [87, 308].

На думку деяких авторів, після аппендектомії необхідно крім запобіжних заходів під час операції, в післяопераційному періоді в черевну порожнину вводити протягом 3-х днів суміш лікарських препаратів, що складається з гідрокортизону, фібрінолізину, трипсину, гемодезу, а потім проводити електрофорез з трипсином [77]. Звернуто увагу на необхідність, при завершенні операції, ретельно ушивати дефект очеревини [6, 30, 41].

Скептицизм авторів найчастіше пов'язаний з тим, що в літературі існують протилежні точки зору на ефект від використання одних і тих же лікарських препаратів. А якщо врахувати, що кількість пацієнтів, які страждають на спайкову хворобу з кожним роком збільшується і займає одне з перших місць серед чинників розвитку гострої кишкової непрохідності, то негативне відношення до заходів по профілактиці стає зрозумілим [227, 254, 281]. На жаль, всі ці заходи направлені на усунення механічного чинника, у той час як цілеспрямована доопераційна профілактика спайкоутворення клініцистами не проводиться. Ми не зустріли робіт по попередженню розвитку спайкового процесу на доопераційному етапі. Профілактика очеревинного фіброзу, звичайно, починається під час операції та триває в післяопераційному періоді [90].

Що стосується прогнозування розвитку спайкової хвороби, то на сьогодні відсутній загальноприйнятий метод за яким можна було б передбачити чи то виникнення захворювання, чи то передбачити його прогресування. Хоча роботи в цьому напрямку ведуться інтенсивно. Для прогнозування спайкової хвороби були спроби використовувати рівень С-реактивного білку, α_1 -антитрипсину, α_2 -макроглобуліну, трансферину та інших білків гострої фази запалення [62], вміст гідроксипроліну в тканинах очеревини в експериментальних умовах [121], активність інгібітора активатора плазміногену [98] в ексудаті з черевної порожнини. Розроблена методика прогнозування індивідуальної схильності до спайкоутворення за виразністю спастичних реакцій судин черевної порожнини у відповідь на подразнення [66].

Таким чином, різні за природою фактори можуть призводити до виникнення та прогресування спайкової хвороби очеревини. Окрім основного механізму формування спайки як сполучнотканинного утворення на перебіг спайкового процесу впливають різні патогенетичні механізми. Виходячи з цього важко, а іноді неможливо встановити основний механізм розвитку спайкового процесу в окремо взятого хворого. Отже важко визначити яким методам профілактики спайкоутворення віддати перевагу: зменшенню травматизації очеревини, зниженню запальної реакції в зоні оперативного втручання, зменшенню вірогідності випадіння фібрину в черевній порожнині та відмежуванню ушкоджених серозних поверхонь. Самі ж методи не завжди достатньо ефективні, тому що спрямовані переважно на один з механізмів виникнення спайкової хвороби.

Численні дослідження не виявили і універсального методу прогнозування виникнення спайкової хвороби після травматизації очеревини. На сьогодні не існує інтегрального тесту, який би дозволив виявити одночасно схильність до надмірного спайкоутворення за декількома ключовими ланками його патогенезу. Разом з тим не викликає сумніву, що з часом у медико-генетичного консультування є всі шанси стати обов'язковим етапом медичної допомоги хірургічним хворим, особливо при планових оперативних втручаннях і надасть

можливість заздалегідь передбачити розвиток рецидиву СХ та її ускладнень і вжити запобіжних профілактичних заходів.

Виходячи з вище наведеного, необхідно створити тести, що служили би основою для розробки ефективних методів профілактики рецидивів спайкової хвороби. Після чого розробити комбіновані засоби профілактики рецидивів СХ та її ускладнень.

1.3. Фармакологічні властивості та особливості застосування препаратів

α -ліпоєвої кислоти та силімарину

За даними літератури, наявність значної кількості рецидивів СКН пояснює тривалий за часом патологічний метаболізм сполучної тканини. Незважаючи на те, що під час оперативного втручання усуваються патологічні зрощення між органами черевної порожнини між собою та очеревиною, перитонізуються ушкоджені ділянки кишечника, некорегованими залишаються системні патогенетичні порушення, притаманні СХ [22, 74, 126]. Враховуючи відомі дані основних напрямків досліджень щодо розробки методів профілактики та лікування СХ та приймаючи до уваги власні результати визначенних біохімічних порушень метаболізму сполучної тканини за умов рецидивної СКН, нами було обрано препарати α -ліпоєвої кислоти "Берлітрон" (виробник Berlin-Chemie (Menarini Group)) та силімарину "Карсил" (виробник Sopharma). Враховували і ефективність використання антиоксидантної [15, 60] та гепатопротекторної терапії при лікуванні хірургічних хворих [28, 57].

α -ліпоєва кислота (DL-5-(1,2-дитіолан-3-іл)-валеріанова кислота) – вітаміноподібна речовина, як кофермент бере участь у окислювальному декарбоксілюванні α -кетокислот. Застосування α -ліпоєвої кислоти призводить до зменшення утворення продуктів глікозилювання, поліпшення ендоневрального кровотоку, підвищення вмісту антиоксиданту глутатіону, що обумовлює поліпшення функції периферичних нервів, зокрема у черевній порожнині, тому зменшуються вираженість болю, печіння, а також явища парезу кишечника,

швидше відновлюється перистальтика. Застосування α -ліпоєвої кислоти також поліпшує функцію печінки при її пошкодженнях.

При виборі α -ліпоєвої кислоти виходили з її властивостей [40, 51]. Здатність нормалізувати енергетичний обмін [40, 51] сприятиме регенерації пошкодженої очеревини. Детоксикуюча дія [51], в першу чергу, потрібна при гострій спайковій кишковій непрохідності, яка супроводжується утворенням третього простору і надходженням токсичних речовин до загального кровотоку. Нейропротекторні властивості [4] будуть попереджати пошкодження нервових волокон в стінці кишечника і, таким чином, не допускати порушень трофічної та рухливої іннервації стінки кишечника. До того ж доведена здатність даного препарату підвищувати тонус кишечника [51]. Фармакокінетика препарату характеризується швидким розподілом її у тканинах: період напіввиведення у людини становить 25 хв, а загальний кліренс в плазмі крові - 10-15 мл / хв / кг маси тіла. Наприкінці 30-хвилинної інфузії 600 мг α -ліпоєвої кислоти її вміст у плазмі крові становить приблизно 20 мкг / мл. 80-90% α -ліпоєвої кислоти виділяється нирками у вигляді метаболітів. Біотрансформація відбувається шляхом окисного скорочення бічного ланцюга та / або шляхом S-метилування відповідних тіолів. Антиоксидантні властивості за рахунок нейтралізації вільних радикалів, нормалізації глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи попереджатимуть додаткову альтерацію тканин очеревини. Гепатопротекторні властивості [51] забезпечуватимуть менші розлади функціонування печінки, підвищуватимуть синтез білка і надходження його до загального кровотоку. У сукупності це сприятиме відновленню травмованої очеревини. Важливі такі властивості кислоти як здатність існувати в двох фізіологічно активних формах: окисленій – з дисульфідним зв'язком в молекулі і редукованою з двома сульфгідрильними групами [51]. Окислена і відновлена форми α -ліпоєвої кислоти створюють окислювально-відновну систему, яка забезпечує тіол-дисульфідні перетворення активних груп різних білків, зокрема ферментів [72]. Тобто, в випадку виснаження неспецифічної резистентності на пригоді стає відновлена форма, а за високого тіол-дисульфіднома\ - окислена форма. Враховуючи роль порушень регіонарної

гемодинаміки у створенні умов для виникнення спайкової хвороби [65], важливими є здатність α -ліпоєвої кислоти підвищувати стійкість клітин до гіпоксії, протишемічної активності, а також здатності поліпшувати периферичний кровообіг [4]. Важливими є властивості α -ліпоєвої кислоти потенціювати протизапальну дію глюкокортикоїдів [51]. Нарешті, враховуючи зміни активності ядер мезотеліоцитів при травматизації очеревини, важливою буде здатність ліпоєвої кислоти знижувати рівень пошкодження ДНК внаслідок оксидативного стресу [31]. Таким чином, α -ліпоєва кислота здатна корегувати перебіг метаболічних процесів сполучної тканини, порушення яких може призводити до виникнення рецидиву спайкової хвороби.

Ще одним препаратом, дію якого ми досліджували з метою вдосконалення післяопераційної медикаментозної терапії та профілактики рецидиву СКН, був силімарин.

Головною діючою основою силімарину є комплекс флавоноїдів розторопші плямистої (*Silybum marianum*) - силібінін, силідіанін і сіліквістін, хімічна формула яких була встановлена в 60-х роках минулого століття. У фармакодинаміки силімарину провідним є гепатопротекторний ефект [81].

Силімарин добре всмоктується в травному каналі. Після одноразового перорального прийому його максимальна концентрація в крові створюється через 30-60 хв. При регулярному прийомі постійний рівень в крові встановлюється на другу добу. Накопичується переважно в печінці та нирках, не зв'язується з нуклеїновими кислотами. Більша частина силімарину виявляється в цитоплазмі гепатоцитів, у той час як в ядрах його концентрація в 100-200 разів менше. Після прийому силімарину всередину в дозі 105 мг період напіввиведення з крові не перевищує 6,3 год, C_{\max} - 340 нг / мл [86].

Силімарин метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроновою і сірчаною кислотою, не впливаючи на мікросомальну систему окислення, тому спільне застосування з іншими препаратами не відбивається на їх фармакокінетиці та фармакодинаміці. Однак, за флавоноїдної недостатності метаболізм ліків в печінці послаблюється. Виводиться препарат, в основному, з жовчю; лише

незначна кількість речовини виділяється з сечею. Глюкуроніди і сульфати силімарину, що знаходяться в жовчі, потрапляють в кишечник, де розщеплюються ферментами кишкової мікрофлори; силімарин, що утворюється при цьому знову реабсорбується. Таким чином, створюється ентерогепатична циркуляція препарату, що зберігається після завершення курсу лікування.

Силімарин відносять до категорії малотоксичних речовин, у терапевтичних дозах він не надає ушкоджувальної дії на організм людини. Позитивний вплив препарату пов'язують, насамперед, з його вираженими антиоксидантними властивостями. При СХ та, особливо за умов рецидивної СКН, відбувається підвищення вироблення вільних радикалів, що супроводжується пошкодженням мітохондрій ентероцитів. Порушення процесів окисного фосфорилування в мітохондріях супроводжується розвитком енергетичного дефіциту і загибеллю клітин. Надлишок сполук перекисного окислення також відіграє важливу роль у фіброгенезі, активуючи зірчасті клітини печінки і підсилюючи продукцію позаклітинної матриксу [27, 85]. Антиоксидантний ефект обумовлений наявністю фенольної структури в молекулі силібініну, завдяки чому він взаємодіє з активними формами кисню і вільними радикалами у печінці, перетворюючи їх в менш агресивні сполуки. Крім того, препарат активує власні системи захисту тканин від продуктів перекисного окислення (глутатіонредуктаза і супероксиддисмутази), що сприяє запобіганню руйнування клітинних структур.

Силімарин перешкоджає тканинному запаленню шляхом інгібування міграції нейтрофілів, купферовських клітин, синтезу лейкотрієнів і синтезу простагландинів, а також володіє мембрано стабілізуючими властивостями. При його використанні зменшується проникність мембран, клінічно відмічається зниження рівнів трансаміназ та глутамілпероксидази. Силімарин захищає від дії подібних агентів не тільки клітини печінки, а й клітини крові, підвищуючи їх осморезистентність; при дії етанолу, нейтралізує його негативний вплив на печінку, стимулюючи синтез фосфатидилхоліну. Крім того, отримані дані про здатність силімарину знижувати вміст холестерину та ліпопротеїдів низької щільності в крові при дисліпідемії [113].

Важливою спрямованістю метаболічної дії силімарину є здатність стимулювати синтез білків і підтримувати процес регенерації клітин. Він індукує синтез РНК; при цьому швидкість транскрипції ДНК в малігнізованих клітинах, а також швидкість їх розподілу не підвищується, що виключає можливість стимуляції розвитку пухлинного росту.

Є дані про уповільнення темпів прогресування процесів фіброзу на фоні прийому силімарину, що має вирішальне значення для його застосування в корекції патологічного спайкоутворення. Антифібротичний ефект цього препарату складається з прямої та опосередкованої дії. Прямий антифібротичний ефект обумовлений стимуляцією ферменту колагенази, що розщеплює компоненти сполучної тканини. Опосередкований вплив досягається в результаті зв'язування продуктів перекисного окислення, купірування вогнищ клітинного некрозу та зниження активності зірчастих клітин, які продукують компоненти сполучної тканини. Силібінін - основний компонент силімарину володіє здатністю блокувати відповідні ділянки зв'язування на клітинній мембрані і транспортні системи, що сприяють переносу токсичних речовин через мембрану. Ця властивість лежить в основі лікувальної дії при ураженнях викликаних ішемією та іншими альтеративними факторами [169, 231].

Призначення силімарину сприяє значному збільшенню активності супероксиддисмутази в еритроцитах і лімфоцитах (при початково знижених значеннях), підвищення активності глутатіонпероксидази і вмісту речовин з сульфгідрильними групами в сироватці. Одночасно має місце істотне зниження концентрації речовин, які проявляють властивості окислювачів (малонового альдегіду тощо) в сироватці крові. Це свідчить про збільшення антиоксидантного потенціалу тканин. Тривале призначення препарату (близько 6 міс.) сприяє зниженню активності цитотоксичної ланки (вмісту цитотоксичних лімфоцитів CD8 +) і продукції g-глобулінів [219].

Всі наведені ефекти мають до кінця не вивчені механізми. Аналізуючи численні дані літератури, ми дійшли висновку про притаманні силімарину впливи на організм людини і його високу клінічну ефективність завдяки поєднанню

вираженої гепатопротекторної дії та гарного профілю безпеки [273]. Реалізація антиоксидантної активності силімарина здійснюється за рахунок переривання ланцюга вільнорадикальних реакцій [50, 72]. Силімарин, якому притаманні гепатопротекторні властивості, запобігатиме або зменшуватиме вільнорадикальне пошкодження гепатоцитів, яке виникає при хронічному системному окислювальному стресі і, сприяючи таким чином, підтримці печінкою антиоксидантного гомеостазу всього організму [91].

Отже, силімарин здатний одночасно впливати на місцеві в очеревині патогенетичні ланки розвитку спайкової хвороби і на системні чинники, зокрема, стан антиоксидантної системи організму, функціональний стан печінки, зміни яких сприяють виникненню рецидиву спайкового процесу.

1.4. Використання бар'єрних матеріалів для профілактики СХ та рецидивної СКН

Вивчення даних літератури показало тенденцію: найбільш перспективним та можливим до широкого практичного використання є застосування засобів, що роз'єднують уражені поверхні [136, 145, 210, 149]. Як відомо, формування спайок відбувається у випадку виникнення під час оперативного втручання десерозованих поверхонь органів черевної порожнини, що вкриті мезотелієм. На відновлення таких пошкоджених ділянок потрібен певний час, який може складати до від 5-7 до 10 діб [142, 209, 306]. Природних умов створення „роздільного простору” у черевній порожнині немає. Логічним є висновок про доцільність використання біологічно-інертних матеріалів, які можна було б застосовувати під час виконання оперативного втручання, забезпечуючи таким чином механічне розділення уражених ділянок вісцеральної та парієтальної очеревини і, як результат, запобігти утворенню та розвитку спайкового процесу [123, 125, 127].

Перспективним напрямком профілактики спайкової хвороби на сьогодні вважається відмежування ушкоджених серозних поверхонь, зокрема, шляхом створення захисних плівок на мезотелії [10] як після вперше виконаної лапаротомії, так і після проведеного оперативного втручання з приводу спайкової

хвороби очеревини [140, 159]. За результатами проведених експериментальних досліджень, фібрин, що випадає на ушкодженій поверхні серозної оболонки у перші години та сполучна тканина, що утворюється в наступні терміни, є основним матриксом, який необхідний для розвитку та диференціювання як майбутніх клітин сполучної тканини (фіброцитів), так і клітин серозного шару (мезотеліоцитів). Цей факт, на думку дослідників, підкреслює односторонню спрямованість процесів спайкоутворення та відновлення серозного покриву, а також обґрунтовує доцільність застосування бар'єрних засобів для профілактики спайкового процесу та його рецидиву у черевній порожнині [56]. На експериментальному матеріалі також доведено, що за умов відсутності бар'єрного засобу, фібрин та грануляційна тканина, що утворюється, можуть служити основою для формування не очеревинного покриву, а спайок. Цей важливий факт цілком обґрунтовує доцільність дослідницьких робіт щодо можливості використання синтетичних бар'єрних матеріалів для профілактики рецидиву СКН.

На сьогодні використовують різні за фізико-хімічними властивостями бар'єрні речовини [47, 95, 133]. Ефективність антиадгезивних засобів визначається їх в'язкістю, здатністю обволікати пошкоджену поверхню і тривалістю знаходження на пошкодженій поверхні [178, 179].

Пропонується до використання для профілактики рецидиву очеревинного фіброзу хірургічні мембрани "Interceed" [71], що складається з оксидованої регенованої целюлози і "GoreTex", основу якої складає політетрафлюороетилен [290]. За допомогою мембран створюють роздільні поверхні між петлями кишок, покриваючи ними парієтальну і вісцеральну очеревину. Мембрани попереджають раннє фіброзне склеювання, запобігають злипанню поверхонь очеревини. Звичайно ці мембрани використовують при повторних хірургічних втручаннях з приводу спайкової хвороби або у випадках гострої спайкової кишкової непрохідності. Матеріал "Interceed" більш зручний у використанні [106, 164].

В експериментальних умовах, при дослідженні ефективності бар'єрних матеріалів "Polyactive", "Ringer's lactate", "PRECLUDE Peritoneal Membrane", "Seprafilm", "Tissucol" встановлена статистично достовірна ефективність лише

"Seprafilm" і "Tissucol" [144, 157, 166]. На достатньо високу ефективність "Seprafilm" вказують і інші експериментальні [246, 116, 257] та клінічні дослідження [97]. Однак, в клінічних умовах спостерігалися випадки зменшення міцності кишкових анастомозів у разі застосування "Seprafilm" навколо анастомозу, що призводило до формування фістул, абсцесів та розвитку перитоніту [97]. У літературі описані поодинокі випадки парадоксальної запальної реакції на "Seprafilm" як на чужорідне тіло з розвитком ранньої спайкової кишкової непрохідності [230].

Використання нових похідних карбоксиметилцелюлози також виявилось ефективним засобом профілактики надмірного спайкоутворення в експериментальних умовах [46, 301] і в клініці [47, 250].

Досліджується ефективність мембран на основі поліпропелену, самостійно або в комбінації з похідними карбоксиметилцелюлози та політетрафлюороетилену [189, 247]; полівінілалкоголю [240]. Перспективним вважається використання похідних гіалуронової кислоти, яким притаманні, окрім розмежування ушкоджених поверхонь, і такі важливі ефекти як регулюючий вплив на проліферацію клітин сполучної тканини очеревини [184, 259, 277]. Показана ефективність використання похідних гіалуронової кислоти у комбінації з мітоміцином С [130], активатором тканинного плазміногену [234] для попередження надмірного спайкоутворення в черевній порожнині в експерименті.

Останнім часом в експериментальних дослідженнях виявлена більша здатність попереджати розвиток спайкової хвороби в експериментальних умовах у Polygamma-glutamic acid – біополімеру, який синтезує *Bacillus subtilis*, порівняно з "Seprafilm" [129]. Більш ефективно ніж "Seprafilm" попереджує в експериментальних умовах спайкоутворення "Carbylan-SX" - гідрогель, який містить напівсинтетичні глікозаміноглікани [200]. Також містяться експериментальні та клінічні дані про використання матеріалу "Surgicell" з метою запобігання спайкового процесу після операцій на органах малого тазу [54, 170]. Неоднозначною є інформація про використання повідону у складі гідрогелю для профілактики спайкової хвороби. На думку одних авторів, він не сприяє

спайкоутворенню [102], за іншими даними, навпаки, збільшує інтенсивність спайкового процесу [261].

Нарешті, в експериментальних умовах досліджуються плівки, які містять полісахарид хітозан. Виявлено, що він здатний попереджати спайкоутворення внаслідок травми та ішемії, але при цьому спостерігалась реакція на чужорідне тіло [311]. Модифікація плівок з хітозаном, додаткове введення желатини прискорює резорбцію хітозану і зменшує реакцію очеревини [252]. Однак, необхідні подальші дослідження з метою з'ясування можливостей застосування хітозану для профілактики спайкової хвороби. Слід зауважити, що альдегідмодифікованим похідним целюлози притаманний дозозалежний помірний цитотоксичний ефект по відношенню до мезотеліоцитів та макрофагів *in vitro* [287], що не виключає затримку мезотелізації очеревини при клінічному застосуванні.

Після розділення зрошень часто утворюються десерозовані ділянки, які підвищують вірогідність нового спайкоутворення. Для їх перитонізації може стати перспективним використання плівкового аллоочеревинного трансплантата з протимікробними і антиадгезивними властивостями, використання якого дозволяло отримати добрі та задовільні віддалені результати лікування у 84 % випадків [43]. Є відомості про застосування в експериментальних умовах фосфоліпідів у вигляді рідкої субстанції для внутрішньоочеревинних аплікацій, якими закривають пошкодження очеревини з метою попередження розвитку фіброзу. За їх допомогою запобігають пошкодженню серозної оболонки, що сприяє рівномірному загоєнню очеревини без утворення рубцевої тканини [156, 186]. Для попередження розвитку очеревинного фіброзу запропоновано вводити в черевну порожнину в післяопераційному періоді кисень [14] або вуглекислий газ [120], за допомогою якого створюється газовий прошарок між петлями кишок і передньою черевною стінкою. Але практичне застосування цього способу обмежене. Заслуговують на увагу дані про підвищення ефективності мембран для профілактики спайкової хвороби при її фіксації лазерним випромінюванням в

експерименті [245]. Хоча існують дані про більш інтенсивний спайковий процес у черевній порожнині при використанні лазерного скальпеля [22].

Аналізуючи світові літературні дані, всі „бар’єрні” засоби можна умовно поділити на дві групи: по-перше, це препарати, що створюють умови до балотування або флотації органів черевної порожнини та являють собою рідину різного хімічного складу. По-друге, це нерідинні матеріали, які накладають інтраопераційно на ушкоджені ділянки кишечника або органів малого тазу під час гінекологічних операцій.

Слід зауважити, що процес спайкоутворення не можна розглядати як суто патологічний процес: певною мірою він є природним захисним засобом відновлення пошкоджень мезотелію. Патологічним, на нашу думку, процес спайкоутворення слід вважати саме за умов його надмірності, що, в кінцевому результаті, реалізується у вигляді різних форм спайкової хвороби, включаючи спайкову кишкову непрохідність. Як вказують численні літературні дані, до запропонованих різноманітних матеріалів для створення штучних бар’єрів між ушкодженими ділянками очеревини (як парієтальної, так і вісцеральної) виставляються декілька вимог: матеріал повинен виконувати свою функцію у присутності крові, ексудату, фібрину та не перешкоджати процесам васкуляризації. Також він повинен повністю розсмоктуватися та бути зручним у використанні.

Найбільш перспективним у даній напрямку вважалося застосування розчинів декстранів [265] та мембран з ефірів целюлози (метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза), яким притаманна висока біологічна інертність [107]. На думку авторів, механізм їх дії дуже простий – створення штучної гідрофлотації органів і, як наслідок, запобігання їхньому злипанню. Однак, розчини декстранів швидко елімінують з черевної порожнини, а застосування плівкових матеріалів викликає асептичну реакцію як з боку ураженої, так і з боку непошкодженої очеревини. Враховуючи наведені побічні ефекти, такий засіб у світі використовують обмежено. G. Fossum, (2006), з метою запобігання спайкоутворення після гінекологічних операцій, використовує матеріал

„Seprafilm”, який являє собою композицію з хімічно-модифікованих цукрів. Після накладання на ушкоджені ділянки очеревини (у даному випадку органів малого тазу) даний матеріал утворює локально закріплений гель, який повністю розчиняється лише через 28 діб, коли процеси відновлення мезотелію вже закінчилися. Вивчення доцільності застосування такого методу потребує подальших досліджень. Деякі автори використовують матеріали вироблені на основі політетрафлуороетилену (Gore-Tex Surgical Membrane, W. L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) [171]. Ця неімуногенна речовина запропонована судинними хірургами, оскільки їй притаманна властивість запобігати тромбоутворенню. Однак, гідрофобність та дуже низька резорбтивність значно зменшують можливості використання бар'єрів на основі політетрафлуороетилену під час операцій на органах черевної порожнини [138, 150]. Іншою речовиною, яка може слугувати основою бар'єрного матеріалу є гіалуронова кислота. На її основі створено препарат „Intergel Adhesion Prevention Solution” (Lifecore Biomedical Inc., Chaska, MN, USA). Щільність та термін перебування у черевній порожнині цього препарату гіалуронової кислоти, у значній мірі, збільшується шляхом його сполучення з трьохвалентним залізом. Автори цього методу стверджують, що майже у 70% пацієнтів при повторних операціях не було виявлено зрощень у черевній порожнині [191, 192].

Ще однією речовиною, що може скласти основу бар'єрних матеріалів є целюлоза та її похідні – гідроксильована та карбоксиметилцелюлоза, на основі яких запропонований синтетичний матеріал „Interceed”. Він являє собою речовину, що розсмоктується, запропонований до використання з метою профілактики післяопераційних спайок. Матеріал виготовлений з окисленої регенованої целюлози, підвищує ефективність операцій майже в 2,5 рази, немає побічних ефектів [9, 195, 228, 229]. „Interceed” накладають на ушкоджену ділянку інтраперитонеального органу наприкінці операції, після ретельного гемостазу. Він повністю розсмоктується через 28 діб, протягом яких створює захисний бар'єр між органами. Слід вказати важливу особливість цього матеріалу, яка, на жаль, залишилася без певної уваги дослідників, а саме – він створює умови до

підвищення міцності механічно поєднаних стінок трубчастих органів, тобто, штучно анастомозованих ділянок (гастроентероанастомози, міжкишкові анастомози, тощо). Таким чином, з одного боку цей матеріал є захисним бар'єром між пошкодженими ділянками кишків, запобігаючи утворенню сполучнотканинних адгезій між ними, з другого – створює умови, що покращують механічну здатність сформованих кишкових анастомозів.

Як вказують дані літератури, матеріал довів свою ефективність при виконанні операцій лапароскопічного адгезіолізісу [10], у гінекологічній практиці, при виконанні операцій міомектомій та лікування трубного безпліддя [69, 195] та з метою профілактики розвитку спайкової хвороби [70, 187] під час операцій з приводу гострої кишкової непрохідності [9]. Отримані дослідниками результати свідчать про досить високу практичну ефективність даного матеріалу щодо запобігання патологічного спайкоутворення.

Підсумовуючи літературні дані можна дійти висновку, що подальші дослідження використання синтетичних біологічно-інертних бар'єрів при лікуванні спайкової хвороби черевної порожнини є перспективним та недостатньо розробленим напрямком. Вирішення цього питання надасть можливість запропонувати спосіб запобігання рецидиву спайкової хвороби, а також рецидивної спайкової кишкової непрохідності шляхом місцевого впливу на ушкоджені ділянки очеревини. Доведення доцільності використання бар'єрних матеріалів дозволить впливати на місцеву реакцію ураженої очеревини як на одну з ланок патогенезу надмірного спайкоутворення та вдосконалити методику оперативних втручань.

Матеріали розділу оприлюднено в наступній публікації:

1. Вансович В.Є. Застосування синтетичних матеріалів для профілактики спайкової хвороби / В.Є. Вансович, Ю.М. Котік // Клінічна хірургія. – 2009. – № 9. – С. 27-30.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика груп хворих

Робота ґрунтується на результатах обстеження і лікування хворих з кишковою непрохідністю спайкового генезу, які перенесли одне чи більше оперативних втручань у минулому з приводу інтраабдомінальної хірургічної патології. Головним об'єктом дослідження є хворі із СХ, ускладнену рецидивною СКН. До складу досліджуваних груп входили також пацієнти з СХ, у яких вперше виникла гостра СКН.

Клінічні дослідження проведені на базі кафедри загальної хірургії Одеського національного медичного університету, хірургічних відділень міської клінічної лікарні № 9, м. Одеси.

Дана дисертаційна робота базується на результатах обстеження та лікування 150 хворих на СКН, з яких 80 пацієнтів було оперовано з приводу рецидиву СКН, решта 70 хворих із СКН було оперовано вперше. Серед усіх хворих, за кількістю переважали жінки – 89 (59,4%), чоловіків було 61 (40,6%). Зведені дані про розподіл пацієнтів за вказаними ознаками показано в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за статтю (n=150)

	Чоловіки	Жінки
Первинна СКН (n=70)	34 (55,7%)	36 (40,4%)
Рецидив СКН (n=80)	27 (44,3%)	53 (59,6%)
Всього (n=150)	61 (40,6%)	89 (59,4%)

З наведеної таблиці видно, що з 80 хворих з рецидивною СКН, жінок було майже вдвічі (в 1,9 разів) більше, ніж чоловіків. Частота випадків рецидиву СКН серед чоловіків була на 15,3% менша ніж у жінок.

Основною і самою постійною клінічною ознакою був больовий синдром, виявлений у всіх без виключення випадках (100%). Характер болю залежав від форми спайкової хвороби, а також тривалості хвороби (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл клінічних симптомів серед досліджуваних хворих із СКН

Клінічні ознаки		Кількість пацієнтів (n=150)	
		З первинною СКН (n=70)	З рецидивом СКН (n=80)
Біль	Переймоподібний	65 (92,8%)	58 (72,5%)
	Постійний гострий	3 (4,3%)	14 (17,5%)
	Наростаючий	2 (2,9%)	8 (10,0%)
Нудота та блювота		66 (94,3%)	69 (86,2%)
Здуття та асиметрія животу		70 (100%)	80 (100%)
Затримка стула		70 (100%)	76 (95%)
Багатократний стул (на початковій стадії)		6 (8,6%)	19 (7,0%)
Симптом Валя		70 (100%)	78 (97,5%)
Рентгенологічні дані (чаши Клойбера, метеоризм)		70 (100%)	80 (100%)

У хворих зі спайковою кишковою непрохідністю (n=70) біль носив типовий переймоподібний характер в 65 (92,8%) випадках. У 3 (4,3%) пацієнтів біль був постійним, гострим і, практично, незмінним за інтенсивністю. У двох (2,8%) хворих відзначали поступово наростаючий біль без чіткої локалізації. Переймоподібний біль часто вказував на присутність странгуляційного компоненту. Хворі з рецидивною спайковою кишковою непрохідністю (n=80) надходили до стаціонару зі скаргами на переймоподібний біль в 72,5% (58) випадків, постійний біль був у 14 (17,5%) пацієнтів. Біль частіше локалізувався в нижніх відділах живота і мезогастрії і примушував хворих приймати вимушене положення на боці з приведеними до живота ногами.

Нудота і блювота також є досить характерними, але не постійними проявами, залежно від рівня перешкоди і тривалості захворювання. Має значення і стандартна тактика консервативного ведення подібних хворих: при госпіталізації, з метою декомпресії шлунково-кишкового тракту, їм проводили промивання шлунку через назогастральний зонд і сифонові клізми.

До патогномонічних симптомів спайкової хвороби слід віднести здуття і асиметрію живота. Виразність здуття безпосередньо залежали від тривалості хвороби. У всіх пацієнтів як з гострою, так і з рецидивною спайковою кишковою непрохідністю, живіт був роздутий і асиметричний. Всі вони хворіли більше двох діб. Консервативні заходи, як правило, виявлялися не-ефективними. Суб'єктивне усунення гострих явищ, що виражалось у деякому полегшенні самопочуття пацієнтів, не знімало показань до оперативного втручання, оскільки не супроводжувалося будь-яким зменшенням або зникненням здуття та асиметрії живота, нудоти.

Характерною ознакою рецидивної спайкової кишкової непрохідності є затримка випорожнення кишечника та відходження газів. Однак, у початковій фазі хвороби, на тлі компенсаторного посилення перистальтики у 19 (7,0%) хворих відмічений багатократний рідкий стілець. У подальшому, на більш пізніх стадіях захворювання, даний симптом відмічався у всіх хворих з гострою спайковою кишковою непрохідністю.

За умов рецидивної СКН характерними були симптоми загальної інтоксикації, що є наслідком грубих порушень водно-електролітного обміну і наростаючого перитоніту: спрага і сухість в порожнині рота, тахікардія, лейкоцитоз із зсувом вліво (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3

Показники синдрому загальної інтоксикації

Показники	Кількість пацієнтів (n=150)	
	З первинною СКН (n=70)	З рецидивом СКН (n=80)
Тахікардія	50 (71,4%)	58 (72,5%)
Спрага та сухість язика	63 (90,0%)	65 (81,2%)
Гіпертонія	51 (72,8%)	24 (30,0%)
Гіпотонія	24 (34,2%)	11 (13,7%)
Лейкоцитоз	68 (97,1%)	50 (62,5%)
Підвищення температури тіла	2 (2,8%)	10 (11,2%)

Так спрага і сухість в порожнині рота були у 65 (81,2%) хворих, тахікардія у 58 (72,5%), гіпертонія у 24 (30,0%), гіпотонія у 11 (13,7%), гіпертермія у 10 (11,2%), лейкоцитоз із зсувом вліво у 50 (62,5%).

Прямі рентгенологічні ознаки кишкової непрохідності: наявність чаш Клойбера і симптом Кейсі (симптом «риб'ячого кістяка» – виявлена на рентгенограмах черевної порожнини поперечна смугастість розтягнутих ділянок тонкої кишки) – виявлялися у всіх хворих як з гострою, так і з рецидивною СКН. Поширеність, кількість і ширина чаш корелювали з тяжкістю стану хворого.

Супутні захворювання, які безумовно ускладнювали перебіг хвороби і її лікування, безпосередньо залежали від віку пацієнта. Найбільш частими супутніми захворюваннями була патологія серцево-судинної і дихальної систем. В першу чергу, відмічена ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба і їх ускладнення у вигляді постінфарктного кардіосклерозу, порушень ритму, обструктивних і необструктивних захворювань легенів, цукрового діабету (таблиця 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл хворих за наявністю супутніх соматичних захворювань

Діагноз	Кількість пацієнтів (n=150)	
	З первинною СКН (n=70)	З рецидивом СКН (n=80)
Ішемічна хвороба серця	30 (42,8%)	45 (56,2%)
Гіпертонічна хвороба	34 (48,5%)	52 (65,0%)
Постінфарктний кардіосклероз	3 (4,3%)	7 (8,7%)
Аритмії серця	5 (7,1%)	15 (18,7%)
Захворювання легенів	8 (11,4%)	12 (15,0%)
Цукровий діабет	4 (5,7%)	7 (8,7%)
Хронічний гастродуоденіт	9 (12,8%)	13 (16,2%)
Геморой	3 (4,3%)	2 (2,5%)
Остеохондроз	21 (30,0%)	29 (36,2%)
Хронічний пієлонефрит	10 (14,3%)	11 (13,7%)
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	7 (10,0%)	14 (17,5%)

Як видно з таблиці 2.4, загальна кількість випадків супутніх захворювань перевищує кількість хворих, що були під наглядом. Це обумовлено тим, що у пацієнтів часто спостерігалось не одне, а декілька супутніх захворювань одночасно.

За анамнестичними даними, щодо перенесених у минулому оперативних втручань, всі 150 пацієнтів розподілилися наступним чином (таблиця 2.5).

Таблиця 2.5

Анамнестичні дані щодо перенесених у минулому операцій
у хворих із СКН

Вид оперативного втручання	Кількість пацієнтів (n=150)		Всього
	З первинною СКН (n=70)	З рецидивом СКН (n=80)	
Апендектомія	27 (38,5%)	26 (32,6%)	53 (35,3%)
Операції з приводу перфоративної виразки	6 (8,6%)	9 (11,2%)	15 (10,0%)
Операції на внутрішніх жіночих статевих органах	14 (20,0%)	20 (25,0%)	34 (22,7%)
Відкрита холецистектомія	4 (5,7%)	5 (6,2%)	9 (6,0%)
Герніолапаротомії	13 (18,6%)	8 (10,0%)	21 (14,0%)
Два та більше оперативних втручання в анамнезі	6 (8,6%)	12 (15,0%)	18 (12,0%)
Всього:	70	80	150

Згідно даних таблиці 2.5, 53 пацієнти (35,3%) перенесли апендектомію з приводу деструктивних форм гострого апендициту, 15 (10,0%) були оперовані з приводу перфоративної виразки дванадцятипалої кишки, 34 (22,7%) - операції з приводу гнійний-запальних захворювань придатків матки, 9 (6,0%) перенесли відкриту холецистектомію з приводу жовчнокам'яної хвороби, гострого або хронічного калькульозного холециститу. 21 пацієнт (14,0%) був оперований з приводу защемлених вентральних гриж. Окремо слід зауважити, що серед досліджуваних хворих були пацієнти, що перенесли у минулому два та більше оперативних втручання (наприклад, апендектомія та холецистектомія, холецистектомія та защемлена післяопераційна вентральна грижа). Їх кількість склала 18 осіб (12,0%).

Також на етапі формування груп дослідження нами спостерігалися хворі на СХ, які не були оперовані. Наприклад, це були жінки у яких спайкова хвороба черевної порожнини виникла через перенесені тяжкі запальні тубооваріальні захворювання. Вони лікувалися консервативно та не увійшли до складу наших груп спостережень. Це було зроблено задля стандартизації дослідження та формування однорідних груп хворих.

Розподіл пацієнтів за віком наведено у таблиці 2.6. Середній вік пацієнтів складав $43,6 \pm 12,1$ років.

Таблиця 2.6.

Розподіл досліджуваних груп хворих за віком (n=150)

Досліджувані групи хворих	Вік хворих, років					Всього
	25-34	35-44	45-54	55-64	66-74	
Чоловіки	16	9	12	18	6	61
Жінки	14	16	21	30	8	89
Всього	30	25	33	48	14	150

Дослідження складалося з трьох етапів. На першому етапі з'ясовували можливість використання показників метаболізму сполучної тканини у сироватці крові у якості маркерів активності фібропластичного процесу у черевній порожнині. В другому етапі показано, що комбінацію змін цих показників можливо використовувати як діагностико-прогностичний тест патологічного спайкоутворення у черевній порожнині. Третій етап присвячений розробці і вивченню ефективності способу профілактики рецидиву СКН, шляхом поєднаного застосування місцевих бар'єрних синтетичних матеріалів та патогенетично-спрямованої післяопераційної медикаментозної терапії.

У відповідності до мети та задач дисертаційного дослідження, всі 150 хворих зі спайковою хворобою, ускладненою СКН були розділені на наступні групи:

I група – 70 хворих на СХ, вперше оперованих з приводу СКН у яких було проведено скрінгове дослідження рівнів зв'язаного з білком оксипроліну, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази у сироватці крові;

II група (основна) до якої увійшли 40 хворих з рецидивом СКН, серед яких – 20 пацієнтів, яким під час повторного адгезіолізісу використовували синтетичний матеріал “Interseed” та 20 хворих, яким поряд із застосуванням матеріалу “Interseed” у післяопераційному періоді додатково призначали препарати α -ліпоевої кислоти та силімарину;

III група (контрольна) – 40 хворих з рецидивною СКН, яким застосовували традиційну методику лікування.

Умовно-нормальні лабораторні показники визначили у 20 осіб (чоловіків та жінок), в результаті планового обстеження стану здоров'я за місцем роботи.

У всіх хворих із рецидивом СКН, які склали основу даного дослідження, в анамнезі були оперативні втручання з приводу спайкової хвороби. Оперативні втручання з приводу кишкової непрохідності спайкової етіології, виконували в період від чотирьох місяців до півтора роки до теперішньої останньої госпіталізації (таблиця 2.7).

Таблиця 2.7

Розподіл хворих за терміном виникнення СКН

Термін спостереження	Кількість пацієнтів (n=150)	
	З первинною СКН (n=70)	З рецидивом СКН (n=80)
До 6 місяців	41 (58,6%)	8 (10,0%)
До 1 року	22 (31,4%)	54 (67,5%)
Більше 1 року	7 (10,0%)	18 (22,5%)

З таблиці 2.7 видно, що переважна кількість виникнення „первинної” СКН приходилася на перші 6 місяців після виконання оперативного втручання на органах черевної порожнини. Максимальна ж кількість розвитку рецидивів СКН спостерігалася протягом одного року після попереднього адгезіолізісу.

Оцінку віддалених результатів лікування проводили протягом терміну знаходження хворих у стаціонарі та через 1 рік після вибуття. Збір інформації у віддаленому періоді здійснювався наступним чином. Проводилося обстеження за допомогою анкетування, по телефону і шляхом запрошення пацієнтів для огляду в клініку. Обстеження проводили так само по мірі звернень пацієнтів до клініки в післяопераційному періоді з різними скаргами.

Пацієнти обстежувалися клінічно на предмет наявності рецидиву СКН. Виконувалося, за необхідності, ультрасонографічне або рентгенографічне дослідження черевної порожнини.

Оцінювалися також терміни і повнота трудової реабілітації пацієнтів після операції - пацієнти відзначали день, коли вони змогли повноцінно приступити до виконання своїх професійних обов'язків. У непрацюючих, термін трудової реабілітації вважали, коли пацієнти відзначали свою повну

побутову реабілітацію, без будь-яких обмежень у фізичних навантаженнях, які пов'язані з перенесеною операцією.

Віддалені результати вважали позитивними за відсутності скарг, ознак рецидиву захворювання і порушень з боку шлунково-кишкового тракту за даними опитування, загальноклінічного лабораторного обстеження пацієнтів, а також за наявного стійкого і повного відновлення працездатності. Істотним фактором також була прибавка або стабільність маси тіла. Крім того, до даної категорії відносили пацієнтів, у яких при пальпації живота на момент обстеження були відсутні больові відчуття. Незадовільним вважали результат розвитку рецидиву СХ та її ускладнення у вигляді рецидивної СКН, що вимагали хірургічного втручання.

Усіх хворих було обстежено як загальноприйнятими клінічними методами так і із застосуванням цілеспрямованих лабораторних та інструментальних досліджень.

Клінічне обстеження включало вивчення анамнезу та об'єктивних клінічних ознак. В анамнезі особливу увагу приділяли перенесеним у минулому операціями, часу, що пройшов після перенесених оперативних втручань, локалізації післяопераційних рубців, локалізації і характеристиці больового синдрому. Враховували період часу, протягом якого з'явилися скарги, та динаміку їх розвитку.

Стан пацієнтів розцінювалося як задовільний за відсутності симптомів кишкової непрохідності, водно-електролітних порушень. Враховувалися ситуації, коли пальпація живота була чутливою або болючою в ділянці післяопераційного рубця або в інших ділянках. Враховувався симптом Кноха, коли при розгинанні у частини пацієнтів з'являвся тягнучий або «стріляючий» біль в ділянці післяопераційного рубця. Звертали особливу увагу на вираженість больового синдрому: вивчали характер болю, час і умови появи, локалізацію та іррадіацію.

Об'єктивне клінічне дослідження проводилося за класичною загальноприйнятою схемою, що включає огляд, пальпацію, перкусію,

аускультацию, вимірювання температури тіла, визначення частоти пульсу, частоти і глибини дихальних рухів, вимірювання артеріального тиску. При огляді звертали увагу на форму і розміри живота, наявність видимих деформацій передньої черевної стінки, наявність післяопераційних рубців. При об'єктивному обстеженні перевірялася наявність симптомів гострої хірургічної патології з боку черевної порожнини, забарвлення склер, шкіри, чутливість та напруження черевної стінки, симптоми подразнення очеревини.

Всім пацієнткам проводили гінекологічне обстеження за загальноприйнятою методикою. При вивченні гінекологічного анамнезу звертали увагу на перенесені раніше запальні захворювання внутрішніх жіночих статевих органів. Всі жінки піддавалися бімануального дослідження органів малого таза та консультувалися гінекологом.

Усім хворим проводили загальноклінічне дослідження крові і сечі, біохімічне дослідження крові (загальний білок, глюкоза, сечовина, креатинін, АСТ, АЛТ, білірубін, амілаза), визначали групу крові і резус-фактор, протромбіновий індекс, зсідання крові з використанням уніфікованих методик. Також виконували флюорографію грудної клітки, електрокардіографію з подальшою консультацією терапевта та інших лікарів-спеціалістів при виявленні патології.

2.2. Методи біохімічних досліджень

В сироватці крові всіх хворих визначали показники зв'язаного з білком оксипроліну, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази.

Принцип методу визначення вмісту зв'язаного з білком оксипроліну (ЗБО) [11] полягає в окисленні оксипроліну хлораміном Б, після чого продукти окислення конденсують парадиметиламінобензальдегідом, з утворенням хромогену червоного кольору, інтенсивність забарвлення якого пропорційна кількості вмісту ЗБО.

Для визначення фракцій оксипроліну, біоматеріал готували наступним чином:

- 1) осадження білків трихлоруксусною кислотою;
- 2) додавання хлорної кислоти.

Після цього отримували осад, який використовувався для визначення в подальшому ЗБО. Надосадову рідину ділили на дві проби: супернатант проби №1 та супернатант проби №2.

До супернатанту проби №1 додавали 1 краплю розчину фенолфталеїну і нейтралізували 6 М розчином NaOH до появи стійкого слабопурпурного забарвлення всього об'єму рідини. Супернатант проби №2 гідролізували в киплячій водяній бані протягом 40 хвилин, охолоджували до 20⁰C і нейтралізували також 6 М розчином NaOH.

До отриманого осаду, який зберігали для визначення ЗБО, додавали по 1 мл дистильованої води, 0,3 М трихлороцтової кислоти і 8,5 М хлорної кислоти. Отриману суміш гідролізували у киплячій водяній бані. Після охолодження додавали 0,3 г активованого вугілля перемішували і центрифугували. З отриманого супернатанту формували пробу №3.

В якості контролю використовували пробірку з дистильованою водою.

До всіх чотирьох пробірок додавали по 0,5 мл розчину хлораміну Б, постійно перемішуючи розчин у пробірці. Через 5 хвилин додавали 0,5 мл розчину парадиметиламінобензальдегіду 8,5 М хлорної кислоти. Пробірки занурювали у киплячу водяну баню на 2 хвилини, при цьому постійно перемішували їх вміст. Після цього суміш охолоджували і додавали до неї по 0,5 мл насиченого розчину NaCl, 1 мл CCl₄ та 3 мл н-бутанола. Вміст пробірок ретельно перемішували і центрифугували при 3000 об/хв. протягом 10 хвилин. Супернатант фотометрирували при довжині хвилі 560 нм (зелений світлофільтр) навпроти контролю - пробірки (№4) з дистильованою водою.

Вміст вільного оксипроліну (пробірка №1), вільного з пептидозв'язаним (пробірка №2) і зв'язаним з білком (пробірка №3) розраховували за допомогою калібрувальної кривої і виражали в мкмольях на 1 л сироватки крові. За

різницею кількості оксипроліну в першій і другій пробірках вираховують вміст ЗБО.

Кількісне визначення глікозаміногліканів в сироватці крові проводили наступним чином:

1. Глікозаміноглікани осаджували етанолом та відділяли від білків трихлороцтовою кислотою.

2. Отриманий супернатант ділили на дві проби:

а) в першій проводили карбазольну реакцію: додавали 5 мл концентрованої сірчаної кислоти, яка містила 0,2 М тетраборнокислого натрію, після нагрівання і охолодження якої до проби вносили розчин карбазолу в етанолі і нагрівали, при цьому виникає фіолетово-рожеве забарвлення.

б) в другій контрольній пробі замість розчину карбазолу в етанолі додавали лише етанол.

Через 10 хвилин проби досліджували на фотоколориметрі при довжині хвилі 530 нм (зелений світлофільтр), навпроти концентрованої сірчаної кислоти, яка містила 0,2 м тетраборнокислого натрію. Після чого знаходили різницю оптичної густини дослідної і контрольної проб. При цьому вміст глікозаміногліканів виражають через гексуранові кислоти в г/л сироватки крові. [39, 83].

Еластаза є ферментом протеолітичної дії, що каталізує розщеплення еластинової тканини. З органів еластазу було отримано тільки у підшлунковій залозі, яка є єдиним джерелом еластази у чистому вигляді. У сироватці крові активність еластази ми вивчали за методикою С.О. Тужиліна та співавт. (1971) [89] за субстратом осейн-еластином.

Принцип методу полягає в тому, що субстрат осейн-еластину готують шляхом змішування 20 г еластину та спиртового розчину осейну (500 мл 70 % етилового спирту, 1 г осейну та 1-2 мл концентрованої соляної кислоти). Відмивання проводять 70% етанолом протягом 7-10 днів до тих пір, поки колір надосадкової рідини не буде постійним при фотометруванні на фотоелектроколориметрі на зеленому світлофільтрі при довжині хвилі 525 нм

проти дистильованої води. Після цього, суміш промивають 96% спиртом до тих пір, поки промивна рідина не стане повністю вільною від забарвлення. Тоді забарвлений еластин промивають ацетоном та висушують на повітрі. Отриманий порошок ретельно розтирають у ступці та зберігають у холодильнику.

Хід визначення. До 10 мл осеїн-еластинового субстрату додають по 10 мл боратного буферу (рН 8,9-9,0) та порошок ретельно розтирають скляною паличкою. У дослідні пробірки додають по 0,45 мл сироватки крові, перемішують та ставлять у термостат на 2 години при 37° С. Паралельно з дослідними пробами ставлять контрольні проби (без сироватки крові). Після інкубації у дослідні пробірки додають інгібітор (2 мл розчину NaCl), а у контрольні – 0,5 мл сироватки крові та інгібітор (2 мл розчину NaCl).

Вміст пробірок перемішують та центрифугують протягом 10 хвилин при 1500 об/хв. Надосадову рідину у дослідній та контрольних пробах фотометрують на фотоелектроколориметрі із зеленим світлофільтром у кюветах з робочою товщиною шару 5 мм проти дистильованої води. У надосадовій рідині визначають концентрацію осеїну, що вивільнився із субстрату під впливом дії еластази. Концентрація осеїну, який забарвлює надосадову рідину у синій колір, знаходиться у прямій залежності від вмісту еластази сироватки крові. Активність еластази визначають за калібровним графіком та виражають у мкг/мл*мин. Для будови каліброваного графіка готують основний розчин кристалічної еластази в 1 мл якого міститься 4 мг рідини. З основного розчину готують шляхом розведення ряд розчинів, що містять в 1 мл 1 мг (основний розчин) 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 та 0,1 мг еластази.

Визначення концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти проводили згідно визначення сіалових кислот за методом Гесса.

Принцип методу полягає в тому, що сіалові кислоти вивільнюються внаслідок гідролізу сироваткових глікопротеїдів та утворюють забарвлені сполуки при нагріванні з оцтово-сірчанокислим реактивом. Використовували такі реактиви:

1) 10% розчин трихлороцтової кислоти

2) оцтово-сірчаноокислий реактив (до 95 мл крижаної оцтової кислоти додавали невеликими порціями, за умов ретельного змішування, 5 мл концентрованої сірчаної кислоти на крижаній бані)

3) основний стандартний розчин з кристалічної N-ацетилнейрамінової кислоти – 50мг/100мл.

Хід визначення. З дослідною пробую, до якої додають 1,0 мл сироватки крові та 1,0 мл розчину трихлорцтової кислоти, виконують дії в наступній послідовності:

1) поміщають у киплячу водяну баню на 5 хвилин

2) охолоджують у крижаній бані 5 хвилин

3) центрифугують 5 хвилин.

Потім беруть 0,4 мл центрифугату та 5,0 мл оцтово-сірчаного реактиву (дослідна проба) і холосту пробу (5,0 мл оцтово-сірчаного реактиву) накривають скляними пробками та ставлять у киплячу водяну баню на 30 хвилин. Проби охолоджують до кімнатної температури та колориметрують у кюветах з товщиною шару 10 мм при зеленому світлофільтрі (500-560 нм) проти холостої проби.

Нормальні показники: вміст N-ацетилнейрамінової кислоти складає $0,2 \pm 0,002$ од оптичної густини. [5, 25].

2.3. Методики оперативних втручань та характеристика комплексної післяопераційної медикаментозної терапії

Характеризуючи методики оперативних втручань, слід вказати, що у випадках виконання первинного адгезіолізісу (тобто коли хворого оперовано уперше з приводу СКН), ми виконували адгезіолізіс як з лапаротомного доступу, так і із застосуванням лапароскопічної технології. З метою стандартизації дослідження та формування однорідних груп спостережень, при

виконанні операцій з приводу рецидивної СКН, ми використовували лише відкриту методику оперативного втручання. Також цього потребувала технологія встановлення матеріалу “Interseed”.

При виконанні лапароскопічного адгезіолізису обробка операційного поля і передопераційна підготовка хворих не відрізнялися від таких при лапаротомних операціях. Втручання виконували в положенні хворого лежачи на спині з витягнутими ногами. Залежно від ситуації змінювали положення операційного столу, створюючи положення Тренделенбурга. З метою профілактики тромбоемболічних ускладнень використовували еластичне бинтування нижніх кінцівок. Зведені дані про розподіл хворих згідно вищезазначених критеріїв наведено у таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Розподіл хворих за типом оперативного доступу

Тип оперативного доступу	Кількість пацієнтів (n=150)	
	З первинною СКН (n=70)	З рецидивною СКН (n=80)
Лапароскопічний	32 (45,7%)	-
Лапароскопічний з конверсією	12 (17,1%)	-
Відкритий	26 (37,2%)	80 (100%)
Всього:	70	80

Відомо, що одним з найбільш ризикованих моментів лапароскопічного адгезіолізису є пункція черевної порожнини голкою Вереша, з метою накладання пневмоперитонеуму, а також „сліпе” введення першого троакара. З метою визначення проекції на шкіру зон передньої черевної стінки вільних від зрощень з кишечником, всім хворим із спайковою хворобою проводили двовимірне ультрасонографічне дослідження. Особливо інформативним

ультразвукове дослідження є при збереженій перистальтиці, що дозволяє з високою точністю визначити місця фіксації кишкових петель до черевної стінки.

Використовували методику, запропоновану Di Zerega, суть якої полягає в пошуку «акустичних вікон» при ультразвуковому дослідженні передньої черевної стінки в положенні лежачи і стоячи, з пальпацією датчиком прилеглих органів і вивченням їх взаємної рухливості.

За наявності щільної фіксації ділятованих ділянок кишечника до черевної стінки та відсутності достовірних «акустичних вікон» у можливих місцях лапароцентезу, лапароскопічні втручання набувають необґрунтованого ризику, тому перевагу слід віддати класичному доступу. Важливе значення має фактор чіткої візуалізації перистальтичних рухів кишечника: їх добре видно у ранні терміни захворювання (2-3 доби), що підвищує інформативність даного методу, та дає змогу визначити місця («акустичні вікна») можливого уведення інструменту (рис 2.1).



а



б

Рис. 2.1. Ультрасонографічна картина при спайковій хворобі:

а – рання спайкова непрохідність: стрілкою вказано на товсту шварту;

б – варіант визначення «акустичного вікна».

Виконували знімки на вдиху і на видиху і вимірювали зміщення верхньої точки полого органу, що прилягає до черевної стінки. Зсув менше 2 мм вказує

на інтимне зрощення, в той час як зміщення більше 10 мм свідчить про відсутність вісцеропарієтальних зрощень і наявності «акустичного вікна» на досліджуваній ділянці.

Ультрасонографія відіграє важливу роль у визначенні місць фіксації кишечника до передньої черевної стінки. Ця інформація дозволяє вибрати місце для введення першого троакара при лапароскопії. Діагностична цінність цього засобу для визначення ступеня поширеності спайкового процесу досягає 95,5%. Основними критеріями при цьому є кількість і протяжність вісцеропарієтальних спайок порожнистих органів.

Лапароскопічний адгезіолізис виконували за методиками запропонованими Воробьевым А.А. та Бебуришвили А.Г. Пункція черевної стінки і введення першого троакара не повинні бути здійснені ближче ніж на 5-6 см від післяопераційного рубця. Нерідко прийнятною зоною для введення голки Вереша при спайковій хворобі є ліва мезогастральна ділянка. У хворих, що перенесли раніше верхньосерединну лапаротомію, пункцію черевної стінки виконували нижче пупка, не прагнучи неодмінно використовувати традиційні точки Калька. Троакар вводили по середній лінії на 1,5-2см нижче пупка. У пацієнтів, що раніше оперувалися з нижньосерединного доступу, перший троакар вводили по середній лінії вище пупка на 1.5-2см. Якщо в анамнезі була середньосерединна лапаротомія, то виходили з того, з якого боку обійдене пупоче кільце. Троакар вводили в одній з точок Калька на протилежній стороні. Наявність на черевній стінці рубців після оперативних доступів за Пфанненштилем і Мак-Бурнеєм, як правило, не викликало труднощів з введенням першого інструменту – троакар вводили в одній з типових точок в припупковій ділянці на максимальному віддаленні від рубця.

Під час операцій виконувалося розсічення спайок ножицями або монополярним інструментом, із дотриманням обережного ставлення до очеревини кишок та парієтальної очеревини, операцію закінчували санацією та дрениванням черевної порожнини.

На сучасному етапі лапароскопічні втручання, вважаючи їхню

малоінвазивність, є пріоритетними. Однак, як показує практика, можливість уведення та маніпулювання лапароскопічними інструментами без зайвого ризику вдається не завжди. Сформована сполучна тканина, що утворилася між ділянками кишечника, зворотнього розвитку не набуває, тому створюються всі умови для прогресування гальмування функції кишечника і, як наслідок, посилення рубцевого процесу та прогресуванню спайкової хвороби в цілому з частим загостренням процесу і переходом в стадію гострої кишкової непрохідності. Створюється цілковите патологічне коло. Так, наявність у минулому у пацієнтів двох та більше оперативних втручань сприяє утворенню плоскісних спайкових сполук між ділянками кишечника, між кишечником та парієнтальною очеревиною, а також з сальником. Таким чином, утворюються умови, що роблять неможливою повноцінну ревізію, а тим більше – виконання дистантних лікувальних маніпуляцій. Крім того, слід зазначити, що дронування черевної порожнини, за умов ускладненої спайкової хвороби а тим більше – спайкової кишкової непрохідності, постає необхідним заходом, який передбачає адекватну евакуацію продуктів запальної ексудації. За умов лапароскопічного втручання, коли черевна порожнина переважно уражена спайковим процесом, дуже часто ми стикалися із ситуацією, коли виникали технічні труднощі з адекватним її дронуванням. Це факт набуває особливої чинності, коли часто виникає необхідність виконання назоінтестинальної інтубації.

Мета нашого дослідження мала у собі розробку адекватних засобів профілактики рецидиву патологічного спайкового процесу, приймаючи до уваги біохімічні ланки патогенезу.

Основним необхідним чинником, що дає можливість виконання лапароскопічний втручань є використання високочастотного електричного струму (електрокоагулятора). Цей метод дозволив достатньо ефективно виконувати адгезіолізис у хворих з первинною СКН, коли злуки були пухкими, нерозповсюдженими за площею та їх розділення не лишало за собою десерозованих ділянок. Основну роль у профілактиці спайкоутворення ми все ж

таки відводимо запропонованій нами комбінації вдосконаленого хірургічного втручання та післяопераційної медикаментозної терапії.

Операції із застосуванням лапаротомного доступу склали основний тип виконаних нами втручань за умов рецидивної СКН. Застосування лапароскопічної технології, як вже вказувалося раніше, не завжди безпечно за умов розповсюдження злукового процесу у черевній порожнині. Крім того, слід зазначити, що дренування черевної порожнини, за умов ускладненої спайкової хвороби, а тим більше спайкової кишкової непрохідності, постає необхідним заходом, який передбачає виконання адекватної евакуації продуктів запальної ексудації. За умов лапароскопічного втручання, коли черевна порожнина переважно уражена спайковим процесом, дуже часто ми стикалися із ситуацією коли виникали технічні труднощі з адекватним її дренуванням. Цей факт набуває особливого значення, коли виникає необхідність виконання назоінтестинальної інтубації.

Мета нашого дослідження передбачала розробку адекватних засобів профілактики рецидиву патологічного спайкового процесу, приймаючи до уваги біохімічні ланки патогенезу.

Основним необхідним чинником, що дає можливість виконання лапароскопічних втручань, є використання високочастотного електричного струму (електрокоагулятора). Цей метод дозволив достатньо ефективно виконувати адгезіолізис у хворих з первинною СКН, коли злуки були пухкими, нерозповсюдженими за площею та їх розділення не залишало за собою десерозованих ділянок. Основну роль у профілактиці спайкоутворення ми все ж таки відводимо запропонованій нами комбінації вдосконаленого хірургічного втручання та післяопераційної медикаментозної терапії.

Операції із застосуванням лапаротомного доступу склали основний тип виконаних нами втручань, за умов рецидивної СКН. Застосування лапароскопічної технології, як вже вказувалося раніше, не завжди безпечно використовувати через розповсюдженість злукового процесу у черевній

порожнині. Крім того, під час лапароскопії неможливо точно та якісно встановити матеріал “Interceed” на уражені ділянки кишок.

Згідно зазначених груп, хворим після проведення адгезіолізісу та санації черевної порожнини встановлювали синтетичний бар’єр “Interceed” для розділення та укриття ушкоджених поверхонь з надлишком по периферії до 1 см. Особливостями застосування цього матеріалу є ретельний гемостаз та санація черевної порожнини. Операцію закінчували дренажуванням черевної порожнини, пошаровим ушиванням лапаротомної рани.

Всі оперативні втручання виконувалися згідно письмової згоди пацієнтів, яких було попередньо проінформовано про методику оперативного втручання, що буде застосовано (протокол Комісії з біоетики № 6 від 28.10.2011).

У післяопераційному періоді призначалася антибактеріальна, корегуюча інфузійна терапія, з 2-3 доби післяопераційного періоду розпочинали стимуляцію кишечника. У пацієнтів IV групи, крім застосування матеріалу „Interceed”, поряд із загальноприйнятим медикаментозним лікуванням з метою корекції патогенетичних порушень, додатково застосовували препарат α -ліпоєвої кислоти - Берлітійон (виробник Berlin-Chemie (Menarini Group) у дозі 600 мг внутрішньовенно та силімарину – Карсил (виробник Sopharma) у дозі 105 мг на добу. Обидва препарати дозволено до застосування у клінічній практиці в Україні. Загальний курс використання Берлітійону складав 5-7 діб, Карсил призначався перорально, починаючи з 7 доби післяопераційного перебігу, впродовж 1 місяця.

Відомо, що α -ліпоєва кислота здатна нормалізувати енергетичний обмін, сприяє регенерації пошкодженої очеревини. Детоксикуюча її дія доцільна при гострій спайковій кишковій непрохідності, яка супроводжується утворенням третього простору і надходженням токсичних речовин до загального кровотоку. Нейропротекторні властивості даного препарату попереджують пошкодження нервових волокон в стінці кишечника і, таким чином, запобігають порушенням трофічної та рухливої іннервації стінки кишечника. До того ж доведена здатність ліпоєвої кислоти підвищувати тонус кишечника.

Антиоксидантні властивості за рахунок нейтралізації вільних радикалів, нормалізації глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи попереджують додаткову альтерацію тканин очеревини. Гепатопротекторні її властивості зменшують розлади функціонування печінки, підвищують синтез білка і надходження його до загального кровотоку. У сукупності, це сприяє відновленню травмованої очеревини.

Враховуючи роль порушень регіонарної гемодинаміки у створенні умов для виникнення спайкової хвороби, важливою є здатність α -ліпоевої кислоти підвищувати стійкість клітин до гіпоксії, її протиішемічна активність, а також здатність поліпшувати периферичний кровообіг.

Таким чином α -ліпоева кислота здатна корегувати перебіг метаболічних процесів, порушення яких відбувається за умов рецидиву СХ, що призводять до розвитку рецидивної СКН.

Застосування препарату "Карсил", в якому міститься біоантиоксидант силімарин, виправданий з двох причин. По-перше, реалізація антиоксидантної активності силімарина здійснюється за рахунок переривання ланцюга вільнорадикальних реакцій. По-друге, силімарин, якому притаманні гепатопротекторні властивості, запобігає або зменшує вільнорадикальне пошкодження гепатоцитів, яке виникає при хронічному системному окислювальному стресі, і сприяє, таким чином, підтримці печінкою антиоксидантного гомеостазу всього організму.

Найбільш важливим з нашої точки зору при застосуванні силімарину, є його здатність підвищувати синтез ендогенного глутатіону в печінці і надходження його до загального кровотоку. Відомо, що глутатіон направляється в ті органи і тканини організму де він потрібен в даний момент найбільше. Отже, силімарин здатен одночасно впливати на місцеві в очеревині, патогенетичні ланки розвитку спайкової хвороби і на системні чинники, зокрема, стан антиоксидантної системи організму, функціональний стан печінки, зміни яких сприяють виникненню спайкового процесу.

2.4. Статистичні методи.

Всі отримані результати обробляли із використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних методів статистичного аналізу. При статистичній обробці отриманих результатів дотримувалися методичних вказівок по основних прийомах статистичного аналізу в біологічних і медичних дослідженнях [24].

Достовірність відмінностей і середніх величин сукупностей досліджуваних показників, оцінювали за параметричним критерієм Р ANOVA, який супроводжувався у випадку відповідності критеріям достовірності тестом Student-Newman-Keuls. Достовірними вважали відмінності, починаючи зі значення $P < 0,05$.

Оскільки результати було отримано на достатній кількості спостережень (у відповідних групах хворих) та вони розподілялися рівномірно, потреби застосування непараметричних тестів Mann-Whitney та Kruscal-Wallis не виникало.

Результати досліджень обробляли статистично на ЕОМ із використанням програми статистичного аналізу «PRIMER Of Biostatistics».

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ АКТИВНОСТІ ФІБРОПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ
ОЧЕРЕВНИНИ ЗА УМОВ УСКЛАДНЕНОЇ СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ

Виконані нами дослідження ґрунтуються на клінічному матеріалі. Їх можна розподілити на три частини. У першій серії ми проводили виконання лабораторних досліджень комплексу показників метаболізму сполучної тканини у досліджуваних груп хворих. На другому етапі роботи проводили узагальнення та аналіз отриманих лабораторних показників з метою розробки прогностичного критерію розвитку рецидиву спайкової кишкової непрохідності (СКН), на основі вивчених особливостей клінічного перебігу спайкової хвороби та частоти розвитку рецидивної СКН. Третій етап досліджень присвячений впровадженню у клінічну практику отриманих результатів шляхом вдосконалення методики комплексного лікування хворих на СХ, ускладнену рецидивною СКН.

3.1. Визначення показників метаболізму сполучної тканини у хворих на СХ, ускладнену гострою СКН (скрінінгове дослідження)

Виникнення будь-якого патологічного стану, ускладнення патології або її рецидиву повинно ґрунтуватися на об'єктивному субстраті. Це аксіома, яка спонукає дослідників до пошуку причин, що зумовлюють собою подальші патогенетичні зсуви. У якості об'єктивного критерію патогенезу ускладненої спайкової хвороби нами використано біохімічні показники сироватки крові.

Користуючись результатами багаторічної дослідницької роботи, присвяченої проблемі діагностики та лікування СХ, що проводяться на кафедрі загальної хірургії ОНМедУ, було відібрано 70 хворих на СХ, ускладнену гострою СКН, які сформували нашу I групу спостережень. Усім пацієнтам було проведено багатопланове скрінінгове дослідження багатьох біохімічних

показників сироватки крові. Але нашу увагу привернули зміни біохімічних показників сироватки крові, що корелювали з інтенсивністю колагеноутворення у черевній порожнині.

Як вже зазначалося раніше, згідно даних багатьох дослідників [17, 22, 98, 161], рецидиву СКН сприяє надмірна (патологічна) інтенсивність формування сполучно-тканинних структур у черевній порожнині. Утворення та дозрівання сполучнотканинних структур є складним, багатокомпонентним фізіологічним процесом. За вираженістю процесів формування та дозрівання сполучно-тканинних структур у черевній порожнині можна опосередковано судити за визначенням рівнів їхніх метаболітів у сироватці крові.

Дане дослідження ґрунтується на комплексному аналізі декількох показників. Нами було обрано для оцінки інтенсивності процесів колагеноутворення такі показники: рівні зв'язаного з білком оксипроліну, глікозаміногліканів; активності еластази та показника N-ацетилнейрамінової кислоти. Слід зазначити, що методики визначення рівнів вказаних показників не є складними, не потребують багато часу для виконання, коштовних реактивів та апаратури і можуть бути виконаними у звичайних умовах загальноклінічних лабораторій.

У рамках даного етапу досліджень нами проведені оперативні втручання та клініко-лабораторні дослідження 70 хворих із СХ, ускладненою гострою СКН.

Хворі надходили до стаціонару, як правило в ургентному порядку. Їм виконували весь необхідний комплекс загально-клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень: загальні аналізи крові та сечі, глюкози, амілази крові, сечовини та креатиніну; в обов'язковому порядку – рентгенографічне та ультразвукове дослідження черевної порожнини. З метою декомпресії шлунково-кишкового тракту проводилося дренування шлунку за допомогою назогастрального зонду, очисні або сифонові клізми. Всіх хворих I групи, після проведеної відповідної передопераційної медикаментозної корегуючої терапії, було ургентно оперовано. Під час операцій виконувався адгезіолізис, ретельна

ревiзiя черевної порожнини, у разі потреби – ушивання ушкоджених дiлянок кишок (пiд час конверсiй лапароскопiчного доступу або за умов звичайного лапаротомного доступу). У разі значної деформацiї кишкової стiнки, наявностi щiльних зрощень з утворенням конгломератiв петель тонкої кишки з ознаками непрохiдностi, виконувалися резекцiї вiдповiдних дiлянок. Розподiл хворих за вказаними ознаками наведено у таблицi 3.1.

Таблиця 3.1

Розподiл хворих I групи за типом оперативного доступу та обсягом операцiї

Тип доступу	Обсяг операцiї				Всього
	Адгезioliзис	Адгезioliзис + iнтубацiя	Адгезioliзис + резекцiя	Адгезioliзис + резекцiя + iнтубацiя	
Лапарокопiчний	32	-	-	-	32 (45,7%)
Лапароскопiя з конверсiєю	1	8	1	2	12 (17,1%)
Лапаротомний	1	19	1	5	26 (37,2%)
Всього:	34 (48,6%)	27 (38,6%)	2 (2,8%)	7 (10,0%)	70

Можливість виконання та завершення операцiї лапароскопiчним доступом в I групi спостережень було можливим лише тодi, коли обсяг оперативного втручання потребував лише адгезioliзису. Вказана ситуацiя спостерiгалася у 45,7 % випадкiв. В одного пацiєнта вираженiсть спайкового процесу потребувала при виконаннi доступу конверсiї, а ще в одного – вiдсутнiсть дiлянок «акустичного вiкна» сприяла неможливостi застосування лапароскопiї.

Потреба у виконанні резекції кишки та інтестинальної інтубації також обумовлювали застосування лише відкритого доступу для оперативного втручання. Загалом, з такою ситуацією ми стикалися у 25 випадках з 26 всіх виконаних нами лапаротомій. У 11 випадках необхідність виконання резекцій та назоінтестинальної інтубації змусило нас до конверсії доступу.

Оперативні втручання закінчували санацією та дренажуванням черевної порожнини. У разі наявності ознак декомпенсованої СКН, встановлювали назоінтестинальний зонд. Лапаротомну рану пошарово ушивали. У післяопераційному періоді хворі отримували антибактеріальну, інфузійну терапію. За наявності важкого соматичного стану хворого проводилася інтенсивна терапія в умовах реанімаційного відділення. Усім хворим виконувалися перев'язки з обробкою ран антисептиками, дренажі евакуювали на 4-5 добу післяопераційного періоду.

З метою стандартизації дослідження, під нагляд були обрані хворі, у яких не виникло хірургічних післяопераційних ускладнень (нездатність швів анастомозів, абсцеси черевної порожнини тощо, рання післяопераційна спайкова непрохідність). Саме вони й увійшли до складу охарактеризованої вище I групи пацієнтів, середній вік яких склав $43,6 \pm 12,1$ роки. Цю групу нами було обрано для виконання лабораторних досліджень з метою визначення змін зазначених вище показників інтенсивності колагеноутворення у черевній порожнині.

Вказані лабораторні дослідження для уніфікації виконувалися перед оперативним втручанням.

Умовно-нормальні показники нами були отримані у 20 осіб без видимих відхилень у стані здоров'я, що проходили планове обстеження.

Порівняльний аналіз отриманих результатів за абсолютними показниками сприяв проведенню нами розподілу пацієнтів серед I групи пацієнтів на дві нерівні за кількістю умовні підгрупи. До першої підгрупи увійшли 43 особи (таблиця 3.1), у яких досліджувані показники були близькими до умовно-нормальних, або зміни їх рівнів носили ізольований

характер, не поєднаний одне з одним. Наприклад, зменшення рівня N-ацетилнейрамінової кислоти до 0,115 од спостерігалось на тлі решти близьких до умовно-нормальних (ЗБО – 0,25 мг/мл; рівень глікозаміногліканів – 0,19 г/л; активність еластази – 0,20 мкг/мл*хв.).

Результати лабораторних досліджень наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Зміни показників у сироватці крові I досліджуваної групи пацієнтів з гострою СКН (n=70)

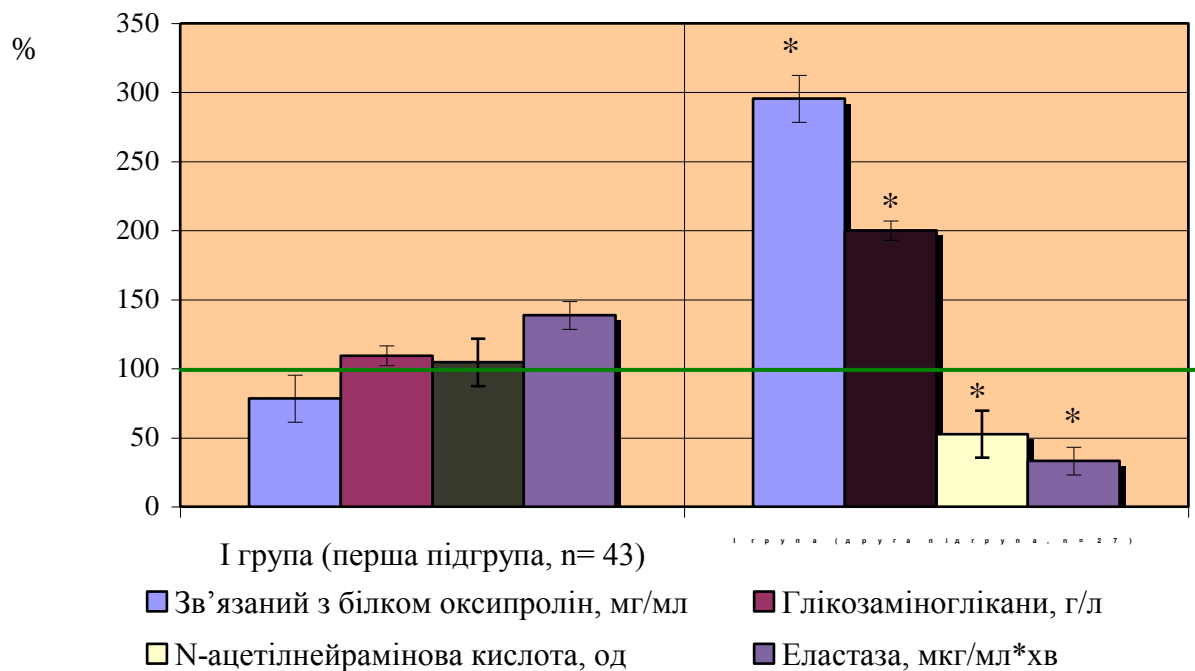
Кількість спостережень	Досліджувані показники			
	Оксипролін (ЗБО), мг/мл	Глікозаміноглікани, г/л	N-ацетилнейрамінова кислота, од	Еластаза, мкг/мл*хв.
43 (перша підгрупа), P ₁	0,18 ± 0,02 P ₁₋₃ > 0,05	0,23 ± 0,02 P ₁₋₃ > 0,05	0,209 ± 0,003 P ₁₋₃ > 0,05	0,25 ± 0,01 P ₁₋₃ > 0,05
27 (друга підгрупа), P ₂	0,68 ± 0,08 P ₁₋₂ < 0,001	0,42 ± 0,03 P ₁₋₂ < 0,001	0,105 ± 0,010 P ₁₋₂ < 0,001	0,060 ± 0,002 P ₁₋₂ < 0,001
Умовно-нормальні показники, P ₃ , n=20	0,23 ± 0,03	0,21 ± 0,01	0,200 ± 0,002	0,180 ± 0,010

До другої умовної підгрупи ми вимушені були віднести 27 із 70 обстежених хворих, у яких спостерігалася недвозначна картина: разом з підвищенням рівнів ЗБО та глікозаміногліканів мало місце зниження показників N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази. Статистичній обробці ми піддавали не зведені дані по I групі в цілому, а саме дані вказаних підгруп, що були сформовані після отримання лабораторних результатів.

Таким чином, більшість хворих увійшли до першої підгрупи (з біохімічними показниками близькими до умовно-нормальних). До другої

підгрупи увійшли хворі з СКН, у яких вивчені показники значно ($P < 0,001$) відрізнялися від умовно-нормальних.

Показники зв'язаного з білком оксипроліну (ЗБО), глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази відображають рівень метаболізму сполучної тканини, отже - функціональної активності фібропластичних процесів в організмі людини в тому числі у черевній порожнині. Відомо, що процеси інтенсивного колагенутворення із дозріванням сполучнотканинних структур супроводжуються підвищенням рівнів її специфічних метаболітів у сироватці крові. Це знаходить своє відображення у підвищенні показників ЗБО та глікозаміногліканів та поєднаним зниженням рівнів еластази та N-ацетилнейрамінової кислоти (рис. 3.1):



Примітки: 1) досліджувані показники дані в % відносно таких умовно-нормальних показників, які прийняті за 100% та означені щільної лінією.

2) * - $P < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників відносно таких умовно-нормальних показників.

Рисунок 3.1. Розподіл хворих І групи на дві умовні підгрупи за лабораторними даними.

При активації процесів розпаду сполучнотканинних структур, що спостерігається, зокрема у випадку пригнічення синтетичних процесів фібробластів у сироватці крові, відбуваються характерні біохімічні зміни у вигляді підвищення рівнів еластази та N-ацетилнейрамінової кислоти.

Отже, всі хворі I групи з гострою СКН розподілилися за досліджуваними показниками нерівномірно (рисунок 3.2).

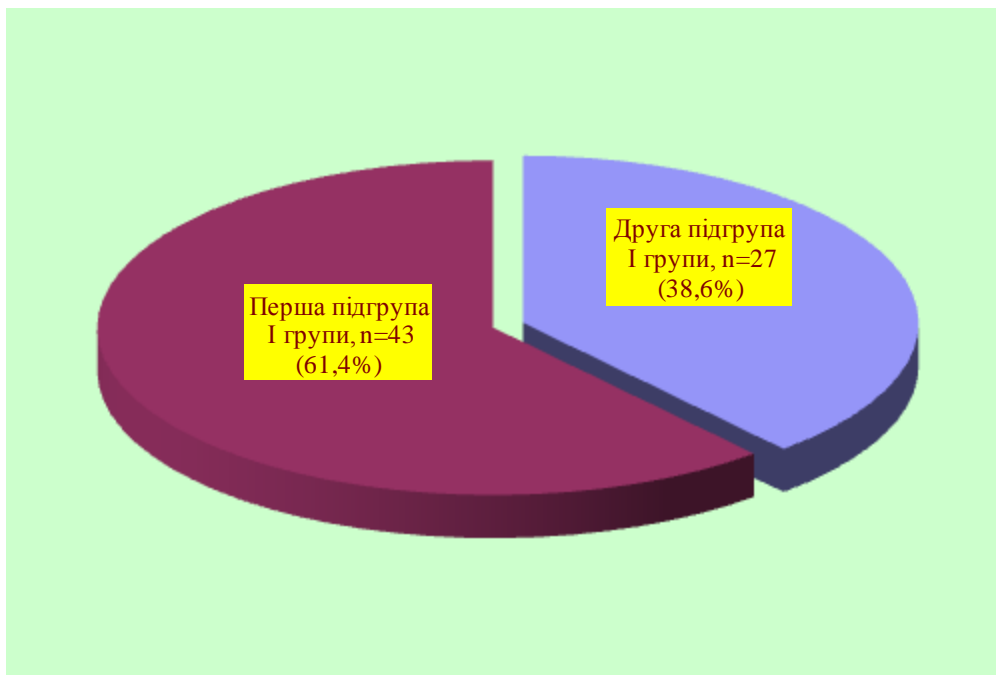


Рис. 3.2. Розподіл хворих I групи (n=70) на дві підгрупи, згідно змін біохімічних показників.

До переважної більшості увійшли хворі, у котрих рівні вивчених показників були близькими до умовно-нормальних. Загальна кількість їх склала 43 особи, що становило 61,4% від загальної кількості (n=70).

Напроти, у 27 хворих, а саме 38,6% (з загальних 70 пацієнтів із первинною гострою СКН), мали місце значні відхилення рівнів вивчених показників від умовно-нормальних. Ці зміни проявлялися значним (у два та більше рази) відхиленням отриманих даних у порівнянні із умовно-

нормальними. Тобто, значущим критерієм була наступна поєднана комбінація змін: підвищення рівнів ЗБО та глікозаміногліканів, поряд із зниженими рівнями N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази.

На основі отриманих даних, можна зробити висновок, що перебіг спайкової хвороби очеревини супроводжується характерними змінами активності метаболітів сполучної тканини в сироватці крові у 38,6% випадків. Ці порушення мають виражений характер у абсолютних значеннях вивчених біохімічних показників. Тому необхідно визначити якими закономірностями визначаються вказані зсуви, та чи можливе практичне використання зазначених біохімічних тестів. Вирішенню даного питання присвячено наступний розділ дослідження.

3.2. Порівняльний аналіз змін метаболітів сполучної тканини за умов СХ з гострою та рецидивною СКН

З метою проведення порівняльного аналізу змін метаболітів сполучної тканини за умов СХ з гострою та рецидивною СКН, під наглядом було 80 хворих, оперованих з приводу рецидивної СКН. Вони не входили у попередню групу та склали II та III досліджувані групи. Середній вік пацієнтів становив $(52,3 \pm 15,6)$ роки. До цієї групи спостережень увійшли хворі, яких було повторно (вдруге та більше разів) оперовано з приводу рецидивної СКН.

В даній групі, на доопераційному етапі нами також було проведено визначення показників ЗБО, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази у сироватці крові.

Як показали результати дослідження, у даної групи пацієнтів, біохімічні зміни у сироватці крові були схожі на такі, що спостерігалися у другій підгрупі хворих I групи. За умов рецидиву СКН, мало місце достовірне відносно умовно-нормальних величин ($P < 0,01$, $P < 0,001$)

підвищення рівнів ЗБО та глікозаміногліканів разом із достовірним ($P < 0,01$, $P < 0,001$) зниженням рівнів N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази. Оскільки ми мали групу хворих із клінічно підтвердженим рецидивом СКН, яка потребувала повторного оперативного втручання, ми можемо стверджувати, що зазначена комбінація біохімічних порушень рівнів метаболітів сполучної тканини є притаманною та характерною рисою такого контингенту пацієнтів.

Зведені дані щодо результатів лабораторних досліджень у хворих із рецидивом СКН, надано у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Зміни біохімічних показників у пацієнтів
із рецидивною СКН (n=80)

	Зв'язаний з білком оксипролін (ЗБО), мг/мл	Глікозаміноглікани, г/л	N-ацетилнейрамінова кислота, од	Еластаза, мкг/мл*хв	Кількість хворих
Досліджувані показники, P_1	$0,54 \pm 0,03$ $P_{1-2} < 0,001$	$0,46 \pm 0,04$ $P_{1-2} < 0,01$	$0,080 \pm 0,003$ $P_{1-2} < 0,001$	$0,040 \pm 0,005$ $P_{1-2} < 0,01$	80
Умовно-нормальні показники, P_2	$0,23 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,01$	$0,200 \pm 0,002$	$0,18 \pm 0,01$	20

Як було встановлено в дослідженнях, висвітлених у попередньому розділі, у певній кількості хворих на СХ з первинною гострою СКН (у 38,6% випадків) також мали місце чітко виражені біохімічні порушення. З метою встановлення (або спростування) можливої кореляції виявлених лабораторних зсувів, ми провели порівняльний аналіз змін метаболітів

сполучної тканини за умов СХ з гострою та рецидивною СКН. Отримані результати лабораторних досліджень даних групах пацієнтів приведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Зміни біохімічних показників у сироватці крові у пацієнтів з рецидивною СКН, (n=80)

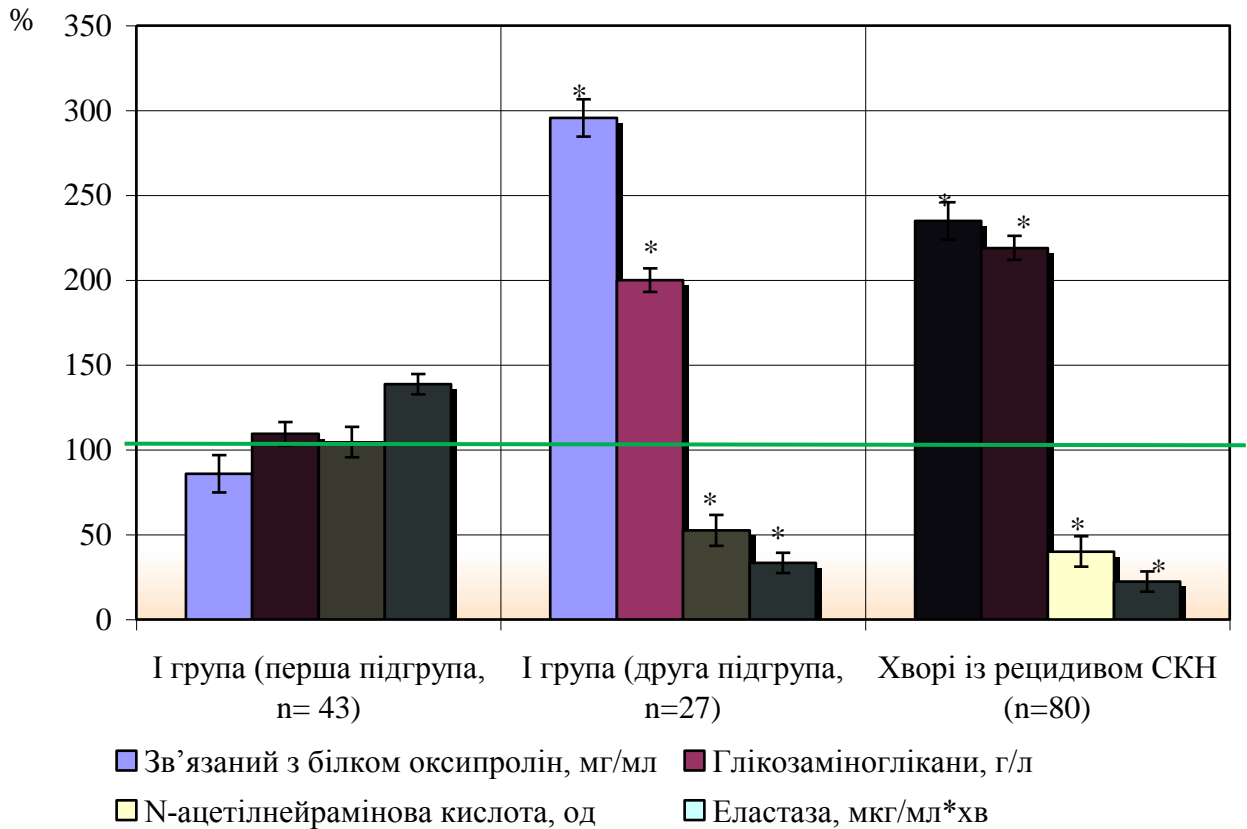
	Зв'язаний з білком оксипролін (ЗБО), мг/мл	Глікозаміноглікани, г/л	N-ацетилнейрамінова кислота, од	Еластаза, мкг/мл*хв	Кількість хворих
Середні показники у другій підгрупі I групи хворих, P ₁	0,68 ± 0,08 P ₁₋₃ < 0,001	0,42 ± 0,03 P ₁₋₃ < 0,001	0,105 ± 0,01 P ₁₋₃ < 0,001	0,06 ± 0,02 P ₁₋₃ < 0,001	27
Досліджувані показники за умов рецидиву СКН, P ₂	0,54 ± 0,03 P ₁₋₂ > 0,05 P ₂₋₃ < 0,001	0,46 ± 0,04 P ₁₋₂ > 0,5 P ₂₋₃ < 0,01	0,080 ± 0,003 P ₁₋₂ > 0,05 P ₂₋₃ < 0,001	0,04 ± 0,05 P ₁₋₂ > 0,05 P ₂₋₃ < 0,01	80
Умовно-нормальні показники, P ₃	0,23±0,03	0,21±0,01	0,200±0,002	0,18±0,01	20

З таблиці 3.2.2 видно, що зміни у досліджуваних показниках були характерними та статистично достовірними (P < 0,01) у хворих на СХ із рецидивною СКН, та статистично достовірно не відрізнялися (P > 0,05) від аналогічних показників другої підгрупи I (скринінгової) групи.

Аналізуючи отримані результати можна стверджувати, що зазначені лабораторні показники рівнів метаболітів сполучної тканини у сироватці крові

відображають надмірну активність процесів колагеноутворення у черевній порожнині та є характерними для хворих із рецидивною СКН.

Виявлені зміни у лабораторних показниках у порівнянні з умовно-нормальними, ілюструє рисунок 3.3.



Примітки; 1) досліджувані показники дані в % відносно таких умовно-нормальних показників, які прийняті за 100% та означені щільної лінією.

2) * - $P < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників відносно таких умовно-нормальних показників.

Рис. 3.3. Результати лабораторних досліджень метаболітів сполучної тканини у хворих I групи та пацієнтів із рецидивом СКН.

Таким чином, можна зробити висновок, що патологічна активність фібропластичних процесів у черевній порожнині хворих на СХ, ускладнену рецидивною СКН специфічно проявляється поєднаним достовірним підвищенням рівня ЗБО вище $0,23 \pm 0,02$ мг/мл, глікозаміногліканів вище

0,21±0,02 г/л та зниженням рівнів N-ацетилнейрамінової кислоти менш ніж 0,200±0,002 од та еластази менш 0,18±0,02 мкг/мл*хв.

3.3. Обґрунтування можливості використання змін рівнів метаболітів сполучної тканини у сироватці крові, як діагностично-прогностичного критерію надмірного злукового процесу у черевній порожнині.

Для вирішення питання про діагностичну та прогностичну користь визначення рівнів метаболітів сполучної тканини, проведено порівняльне дослідження серед пацієнтів (n=80), оперованих з приводу рецидиву СКН. Загальною об'єднуючою рисою цих пацієнтів є те, що вказані лабораторні дослідження виконувалися до початку лікування. Таким чином, нам надавалася можливість співвідносити наявність клініки рецидиву СКН з лабораторними даними, отже провести їхній порівняльний аналіз.

Як вже було сказано у розділі 3.1, в I досліджуваній групі (n=70), до якої увійшли хворі із „первинною” СКН виконано скрінінгове дослідження рівнів метаболітів сполучної тканини у сироватці крові. У результаті дослідження виявлено, що, у частини таких пацієнтів (n=27, що становило 38,6%) мала місце досить чітка закономірність. Вона проявлялася вираженими змінами у вигляді підвищення рівнів ЗБО та глікозаміногліканів з одночасними зниженими рівнями N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази відносно умовно-нормальних показників.

Порівняльний аналіз з даними показниками по групі хворих із рецидивом СКН показав аналогічні порушення. Це спонукало нас до пошуку відповідей на такі запитання: по-перше, чи є ці порушення закономірними за умов рецидивної СКН; по-друге – чи можливо на підставі цих фактів розробити діагностично-прогностичний алгоритм щодо ризику виникнення рецидиву СКН після первинного оперативного втручання. По-третє, у разі позитивних відповідей на попередні питання – вирахувати діагностичну цінність запропонованого засобу.

Метою даного етапу дослідження стала розробка простого, придатного до використання у звичайних практичних умовах та патогенетично-обґрунтованого способу оцінки вираженості процесів колагеноутворення у черевній порожнині. Для практичного хірурга дуже велике значення має інформація про ризик рецидиву СКН, яку він повинен отримати до виконання операції або ж безпосередньо під час неї. Це надало б можливість застосувати профілактичні заходи щодо запобігання СКН, про які йтиметься далі.

Як свідчать висвітлені у літературі дані отримані багатьма дослідниками, на сьогодні відсутній загальноприйнятий підхід вирішення проблеми достовірного прогнозу рецидиву СКН. Цей факт пояснюється розрізненими дослідженнями окремих речовин, що включаються до процесів ініціації, синтезу, дозрівання та формування зрілої сполучної тканини.

Так, відомі засоби прогнозування перебігу спайкової хвороби базуються на визначенні активності фібропластичних процесів, але опосередковано, наприклад, за рівнем активності інгібітора активатора плазміногену [98, 293]. Такий спосіб є недешевим, потребує спеціального обладнання та певного часу дослідження. Він також не дає можливості достовірного прогнозування ймовірності виникнення рецидиву спайкоутворення у черевній порожнині після повторних оперативних втручань. У широкому практичному застосуванні такий спосіб не завжди можливо запровадити.

Відомий також спосіб прогнозування надмірного спайкоутворення у черевній порожнині шляхом визначення рівнів С-реактивного білку, α_1 -антитрипсину, α_2 -макроглобуліну, трансферину та інших білків гострої фази запалення [11, 62, 276]. Однак, його використання передбачає лише встановлення схильності до можливого надмірного спайкового процесу у черевній порожнині у післяопераційному періоді, не розв'язуючи питання ймовірності розвитку рецидиву спайкової хвороби у хворих, які неодноразово були оперовані з приводу цієї патології. Таким чином, неможливо вжити лікувальних заходів інтраопераційно та у післяопераційному періоді щодо профілактики цього патологічного стану.

Нами поставлено задачу вдосконалення способу прогнозування рецидиву спайкової хвороби черевної порожнини шляхом визначення рівнів фракцій оксипроліну, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази у сироватці крові, що дозволить прогнозувати рецидив патологічного спайкоутворення у черевній порожнині та ґрунтуючись на цьому, запровадити лікувальні заходи щодо запобігання розвитку рецидиву спайкової хвороби.

Як вже вказувалося вище, нами пропонується спосіб вирішення поставленої задачі шляхом визначення до операції у сироватці крові пацієнтів із спайковою хворобою рівнів зв'язаного з білком оксипроліну (ЗБО), глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази у сироватці крові.

На основі результатів досліджень, наведених у розділі 3.2, ми дійшли висновку: рецидив СКН проявляється підвищенням показників ЗБО вище $0,23 \pm 0,02$ мг/мл та глікозаміногліканів вище $0,21 \pm 0,02$ г/л, поряд із зниженням рівнів N-ацетилнейрамінової кислоти менш ніж $0,2 \pm 0,002$ од та еластази менш $0,18 \pm 0,02$ мкг/мл*хв. Отже, чи можливо на основі цих критеріїв стверджувати, що у таких хворих (як це спостерігалось серед пацієнтів другої підгрупи I групи спостереження) висока вірогідність розвитку рецидиву СКН?

Для того щоб відповісти на поставлене питання необхідно згадати наступне. Показники зв'язаного з білком оксипроліну (ЗБО), глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази відображають рівень метаболізму сполучної тканини, отже - функціональної активності фібропластичних процесів в організмі людини в тому числі – у черевній порожнині. Відомо, що процеси інтенсивного колагеноутворення із дозріванням сполучнотканинних структур супроводжуються підвищенням рівнів її специфічних метаболітів у сироватці крові. Це знаходить своє відображення у підвищенні показників ЗБО та глікозаміногліканів. При активації процесів розпаду сполучнотканинних структур, що спостерігається, у випадках гальмування синтетичних процесів фібробластів у сироватці крові,

відбуваються характерні біохімічні зміни у вигляді підвищення рівнів еластази та N-ацетилнейрамінової кислоти.

Отже, за умов встановлення характерних змін вказаних показників, що були характерними для ситуацій підвищеного ризику рецидиву спайкоутворення, можливо запровадити консервативні та оперативні заходи щодо запобігання подальшого рецидиву спайкової хвороби.

Основу даного етапу досліджень склали 80 хворих із клінічно підтвердженим рецидивом СКН, які були з цього приводу оперовані. Вони увійшли до складу II та III спостереження. З метою стандартизації дослідження, всі ці хворі були відібрані серед таких, яких оперували з лапаротомного доступу. Також всім їм виконували на доопераційному етапі дослідження рівнів ЗБО, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази з наступним порівнянням отриманих показників з умовно-нормальними (дані V групи, n=20).

Таким чином, нами було отримано 80 лабораторних результатів, які розподілилися за абсолютними значеннями наступним чином (рисунок 3.4).

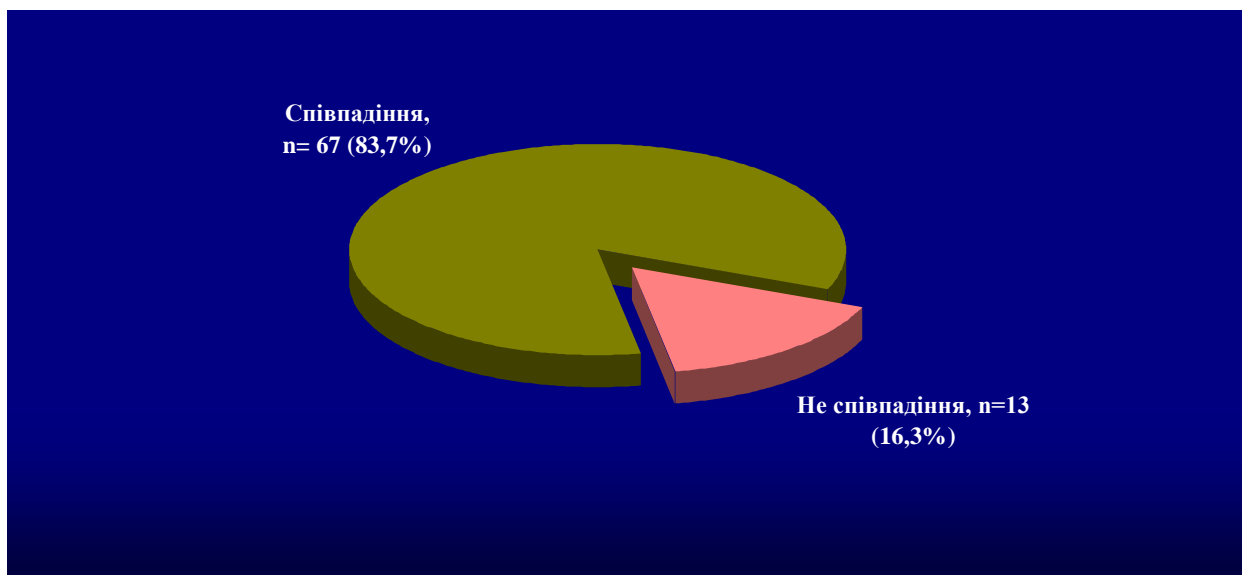


Рис. 3.4. Розподіл хворих із рецидивом СКН за абсолютними значеннями досліджуваних лабораторних показників.

Критеріями розподілу були наступні:

- рівень ЗБО – вищий 0,23 мг/мл;

- рівень глікозаміногліканів – вищий 0,21 г/л;
- рівень N-ацетилнейрамінової кислоти – нижчий 0,200 од;
- рівень еластази – менший ніж 0,18 мкг/мл*хв.

Результати враховувалися як „співпадіння” за умов якщо вказані критерії збігалися та „неспівпадіння” – у протилежному випадку.

Результати дослідження показали, що співпадіння відбулося у 67 випадках, що становило 83,7%. Неспівпадіння визначених лабораторних даних спостерігалось у 13 випадках (16,3%).

Всі отримані результати узагальнено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Узагальнені результати досліджень рівнів метаболітів сполучної тканини у досліджуваних групах хворих

Досліджувані групи		Лабораторні показники			
		Зв'язаний з білком оксипролін (ЗБО), мг/мл	Глікозаміно-глікани, г/л	N-ацетілней-рамінова кислота, од	Еластаза, мкг/мл*хв
Умовно-нормальні показники (n=20), P ₁		0,23±0,03	0,21±0,01	0,200±0,002	0,18±0,01
Хворі із рецидивом СКН (n=80)	Співпадіння n=67, (83,7%), P ₂	0,54 ± 0,07 P ₁₋₂ < 0,05	0,47 ± 0,03 P ₁₋₂ < 0,001	0,128 ± 0,01 P ₁₋₂ < 0,001	0,07 ± 0,01 P ₁₋₂ < 0,001
	Неспівпадіння n=13, (16,3%), P ₃	0,42 ± 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05	0,26 ± 0,03 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ < 0,01	0,173 ± 0,03 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ > 0,05	0,14 ± 0,01 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,01
Хворі на гостру первинну СКН (перша підгрупа I групи, n=43), P ₄		0,18 ± 0,02 P ₁₋₄ > 0,05	0,23 ± 0,02 P ₁₋₄ > 0,05	0,209 ± 0,003 P ₁₋₄ > 0,05	0,25 ± 0,01 P ₁₋₄ > 0,05

Як видно з таблиці 3.5, серед 80 хворих на рецидивну СКН, визначений нами у попередніх серіях досліджень характер порушень лабораторних показників метаболітів сполучної тканини, збігався з даними обстеження 67 хворих із рецидивом СКН, що склало 83,7%.

Проте, у 13 хворих з даної вибірки (16,3%), зміни даних показників мали розрізнений характер. Частина з них була недостовірною ($P > 0,05$) відносно умовно-нормальних показників. Окремо слід зауважити, що в цих 16,3% випадків не завжди спостерігалася поєднана кореляція визначених показників між собою (зокрема – у показнику рівня ЗБО).

Таким чином, у хворих оперованих з приводу рецидиву СКН, у 83,7% визначалася вказана комбінація змін вивчених лабораторних показників. Поряд з цим, у результаті досліджень хворих І групи з первинною гострою СКН, дані лабораторні зміни збігалися у 38,6% хворих. Ґрунтуючись на цьому, можна стверджувати, що у пацієнтів оперованих первинно з приводу гострої СКН, можливим є розвиток рецидиву СКН з вірогідністю 83,7%.

Отже, зазначені зміни рівнів метаболітів сполучної тканини можна використовувати як прогностичний критерій схильності до рецидиву СКН, з вірогідністю виникнення 83,7% (Патент на корисну модель № 49508).

Запропонований спосіб дає можливість запровадити у широку клінічну практику новий засіб прогнозування рецидиву спайкової хвороби, який можливо застосовувати до виконання оперативного втручання. Це дозволяє встановити ступінь ризику виникнення рецидиву патологічного спайкоутворення у черевній порожнині. Запропонований спосіб прогнозування рецидиву СКН є також практично доступним для застосування у широкій клінічній практиці.

Отже, вказана комбінація біохімічних змін дає можливість прийняти певних запобіжних лікувально-профілактичних заходів під час виконання оперативного втручання та у післяопераційному періоді щодо попередження рецидиву СКН.

РОЗДІЛ 4

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОЇ СПАЙКОВОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ

Наступний етап досліджень присвячено розробці оптимальної хірургічної тактики та вдосконаленню післяопераційної медикаментозної терапії хворих з СКН та рецидивною СКН, з урахуванням вивчених патогенетичних біохімічних порушень. Можливість доопераційного визначення небезпеки розвитку рецидиву захворювання диктує необхідність пошуку та впровадження в клінічну практику сучасних матеріалів, технологій та лікарських засобів, що можуть покращити віддалені результати хірургічного та медикаментозного лікування такого контингенту хворих.

Для досягнення поставленої мети дослідження, під нагляд було взято 80 хворих на рецидивну СКН, які увійшли до складу II та III досліджуваних груп: II група (основна) до якої увійшли 40 хворих з рецидивом СКН, яким під час повторного адгезіолізісу використовували синтетичний матеріал “Interseed”, а у післяопераційному періоді додатково призначали препарати α -ліпоєвої кислоти та силімарину; III група (контрольна) – 40 хворих з рецидивною СКН, яким застосовували традиційну методику лікування.

Ефективність лікування оцінювалася на основі порівняльного аналізу клінічного стану хворих II та III досліджуваних груп. Нагадаємо, що до III групи увійшли 40 хворих із рецидивною СКН, яким виконували звичайний адгезіолізіс та призначали післяопераційну медикаментозну терапію за загальноприйнятою методикою.

Згідно результатів попередньої серії досліджень, ми запропонували (Патент на корисну модель № 49508 „Спосіб прогнозування рецидиву спайкової хвороби”) та впровадили методику оцінки схильності до розвитку рецидиву патологічного спайкоутворення. Вона проводилася за результатами досліджень рівнів маркерних показників активності фібропластичних процесів у черевній порожнині: зв'язаного з білком оксипроліну (ЗБО),

глікозаміногліканів; активності еластази та рівня N-ацетилнейрамінової кислоти.

У всіх хворих основної групи із рецидивом СКН, які склали основу даного дослідження, в анамнезі були оперативні втручання з приводу спайкової хвороби. Оперативні втручання з приводу кишкової непрохідності спайкової етіології, виконували в період від чотирьох місяців до півтора роки до останньої госпіталізації. За анамнестичними даними, щодо перенесених у минулому оперативних втручань 22 пацієнти (55%) перенесли відкриту холецистектомію з приводу жовчнокам'яної хвороби, гострого або хронічного калькульозного холециститу, 8 хворих (20%) перенесли у минулому апендектомію з приводу деструктивних форм гострого апендициту, 6 (15%) – операції з приводу гнійно-запальних захворювань придатків матки, 2 – (5%) оперовані з приводу перфоративної виразки дванадцятипалої кишки, 1 – (2,5%) з приводу защемленої вентральної грижі і 1 хворий (2,5%) з приводу перфорації тонкої кишки чужорідним тілом (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл хворих основної групи за перенесеними в анамнезі оперативними втручаннями

Вид операції	Кількість хворих
Відкрита холецистектомія з приводу жовчнокам'яної хвороби	22 (55%)
Апендектомія	8 (20%)
Операції з приводу гнійно-запальних захворювань придатків матки	6 (15%)
Ушивання перфоративної виразки	2 (5%)
Герніотомії	1 (2,5%)
Інші	1 (2,5%)
Всього:	40

Жінок було 24 (60%), чоловіків – 16 (40%), середній вік хворих склав $43,6 \pm 12,1$ років.

Для стандартизації дослідження і коректного підбору груп хворих, ми ігнорували пацієнтів, котрим адгезіолізис виконувався лапароскопічно. Крім того, даній групі пацієнтів ми встановлювали бар'єрний матеріал „Interseed”, який технічно важко використовувати за умов лапароскопічної операції. Для формування однорідних за клінічними ознаками груп, до вказаної кількості спостережень не входили пацієнти, котрим виконували резекцію тих чи інших ділянок кишок. Отже, до даних груп спостережень увійшли хворі, яким було виконано операції з лапаротомного доступу та без резекції кишки.

Під час оперативних втручань проводили розділення спайок, ревізію та санацію черевної порожнини за звичайними методиками (рис.4.1).

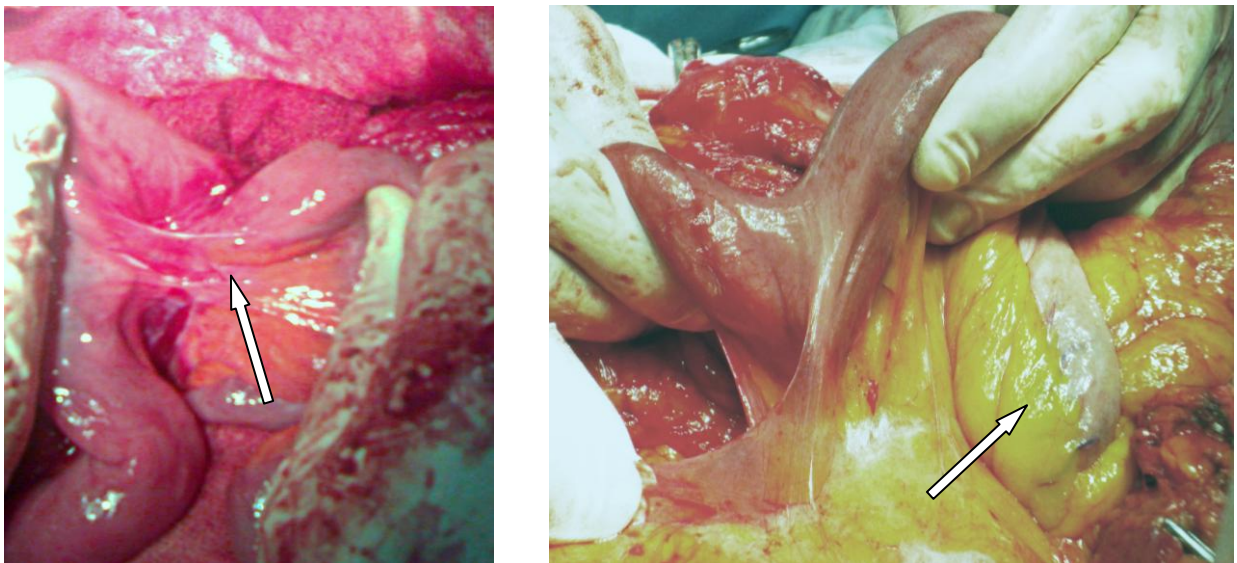


Рис. 4.1 Злуки між ділянками тонкої кишки

Як це часто спостерігається на практиці, під час таких операцій, після розділення злук, часто відбувалося утворення десерозованих поверхонь на стінці кишок. Крім того, у 19 випадках (47,5%) мали місце щільні зрощення між серозною оболонкою кишок та парієтальною очеревиною, або ж із сполучно-тканинними структурами передньої черевної стінки. Після розділення таких

зрощень також залишались скомпрометовані ділянки стінки тонкої кишки. Звичайно, всі десерозовані поверхні ушивалися серо-серозними швами.

Як відомо, такі ділянки є основою для рецидиву спайкоутворення (рис.4.2).

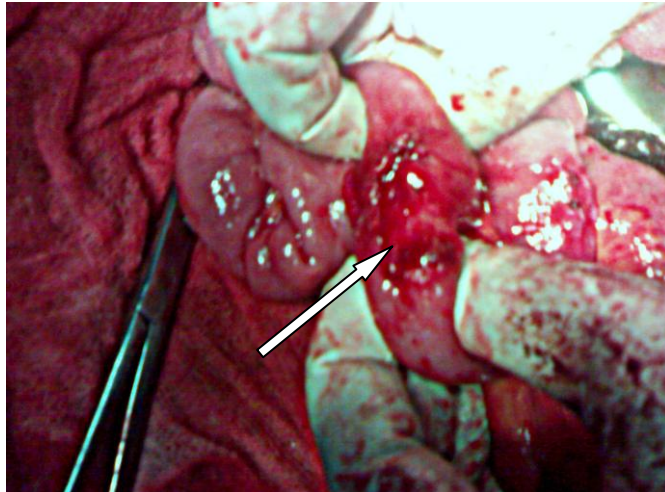


Рис. 4.2 Десерозована поверхня тонкої кишки після вісцеролізу

У випадку виникнення значних за площею десерозованих поверхонь, ми виконували перитонізацію шляхом накладання вузлових швів. Зведені дані про кількість випадків, що потребували ушивання пошкоджених ділянок кишки наведено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Кількість пацієнтів із рецидивом СКН, котрим виконувалися ушивання десерозованих поверхонь кишок

Етап операції	Кількість хворих
Ушивання десерозованих поверхонь	12 (30,0%)
Розділення щільних злук із пошкодженням серозного шару кишки та ушиванням	19 (47,5%)
Розділення щільних злук без пошкодження серозного шару кишки	9 (22,5%)
Всього:	40

Кінцевий обсяг оперативного втручання визначався після повної ревізії органів черевної порожнини та оцінки патологічних змін.

Рисунок 4.3 ілюструє інтраопераційну картину ушивання десерозованої поверхні кишки вузловими серо-серозними швами у поперечному напрямку:

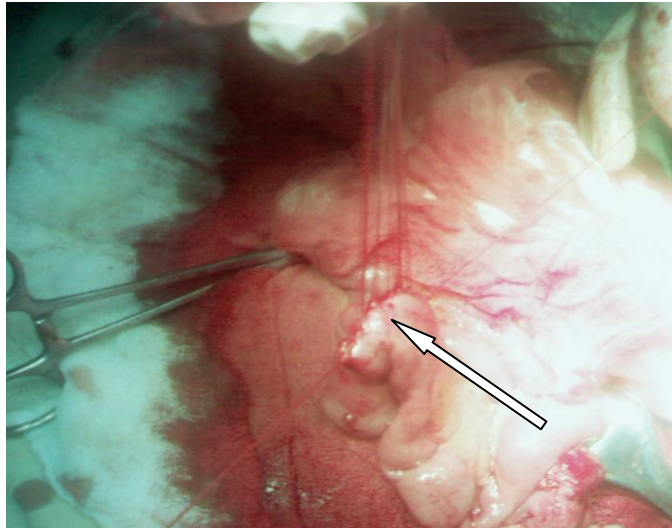


Рис. 4.3. Перитонізація значного пошкодження серозного шару тонкої кишки

Згідно запропонованої нами методики (Патент на корисну модель № 44001 "Спосіб комбінованої профілактики спайкової хвороби"), з метою запобігання рецидиву СКН, всім хворим після виконання всього необхідного обсягу оперативного втручання, ревізії та санації черевної порожнини, встановлювали синтетичний бар'єр "Interceed". Технічними особливостями застосування цього матеріалу є ретельний гемостаз та санація зони його використання. При наявності декомпенсації функціонального стану кишок, за умов занедбаного СКН, проводили назоінтестинальну інтубацію. Операцію закінчували типовим дренажуванням черевної порожнини, пошаровим ушиванням лапаротомної рани.

У післяопераційному періоді проводилася евакуація застійного вмісту через назогастральний та назоінтестинальний зонди. Призначалася інфузійна терапія, що містила колоїдні, кристалоїдні та електролітні розчини. З метою корекції катаболічного синдрому та гіпопротеїнемії призначали розчини

альбуміну (10%) та амінокислот. За показаннями також призначалися кровозамінники геодинамічної дії. Оскільки за умов рецидивної СКН, відбувається секвестрація кишкової флори із мікробною контамінацією черевної порожнини призначали антибактеріальну терапію із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії, фторхінолонів та похідних метронідазолу (орнігіл). З 2-3 доби починали медикаментозну стимуляцію кишок, у разі занедбаного характеру рецидивної СКН встановлювали катетер у перидуральний простір та виконували перидуральний симпатичний блок.

У частини пацієнтів основної групи, крім застосування матеріалу „Interceed”, поряд із загальноприйнятим медикаментозним лікуванням, з метою корекції патогенетичних порушень, додатково застосовували препарати α -ліпоєвої кислоти (берлітрон) у дозі 600 мг внутришньовенно, один раз на добу, загальним курсом 7 діб та силімарину (карсил), який призначали перорально, починаючи з 7 доби післяопераційного періоду у дозі 105 мг на добу, протягом одного місяця після операції.

4.1 Застосування синтетичного матеріалу „Interceed” для профілактики рецидиву СКН

Для виконання завдань цього розділу дослідження, з II (основної) групи хворих із рецидивною СКН було виділено 20 осіб. Всі пацієнти надходили у клініку ургентно, основними скаргами були гострий переймоподібний біль, нудота, повторна блювота. При об’єктивному обстеженні виявлялося здуття та асиметрія живота, позитивний симптом Валя, рентгенографічно виявлялися поодинокі або множинні горизонтальні рівні рідини та чаши Клойбера. Хворі були оперовані після відповідної передопераційної медикаментозної підготовки. Даній групі пацієнтів під час операції виконували звичайний адгезіолізис із ушиванням (перитонізацією) десерозованих поверхонь, у разі потреби – резекції скомпрометованих ділянок кишки. Після адгезіолізісу, даній частині пацієнтів ушкоджені ділянки кишки додатково вкривали синтетичним матеріалом „Interceed”.

Характеризуючи інтраопераційну ситуацію, можна зазначити, що вид та кількість злук були вельми варіабельними. Вираженість злукового процесу також була досить різноманітною: від поодиноких міцних шнуроподібних тяжів, що викликали странгуляційну кишкову непрохідність, до розповсюдженого злукового процесу, що займав значну кількість ділянок тонкої кишки. Адгезіолізис виконували шляхом обережного механічного розділення злук ножицями. Інколи цей процес був досить проблематичним та тривалим за часом (рис. 4.4, 4.5).

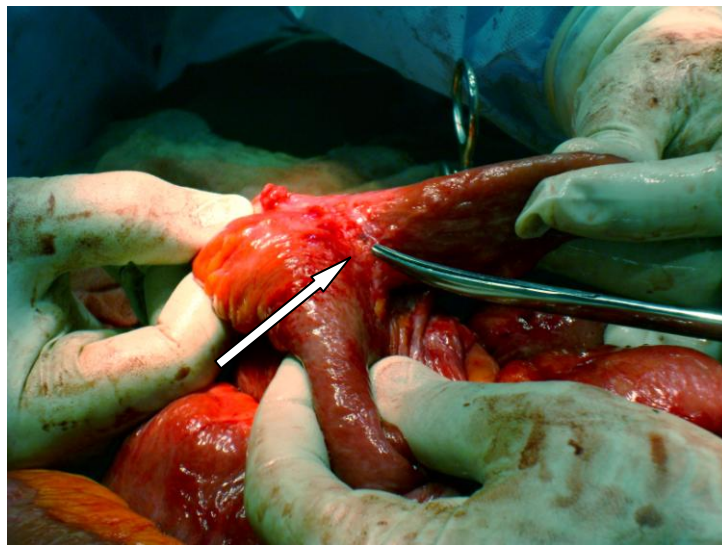


Рис. 4.4 Розділення щільної злуки між ділянками тонкої кишки

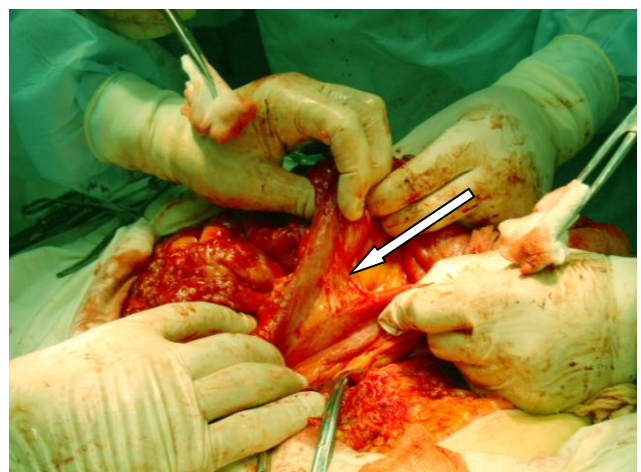
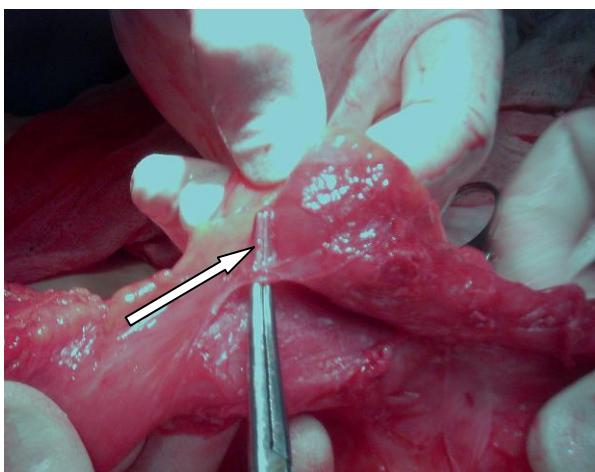


Рис. 4.5. Площинні злуки між ділянками тонкої кишки.

Впродовж виконання оперативного втручання, коли виконувалося розділення злук, нерідко утворювалися ушкоджені десерозовані поверхні на стінці кишки. У випадку, коли такі ділянки були значними за довжиною (звичайно – впродовж осі кишки) перитонізацію шляхом накладання вузлових серозних швів було виконати неможливо, оскільки могло утворитися значне зменшення діаметру кишкової трубки з порушенням її прохідності у зоні ушивання. Тому, у даних випадках, після розділення злук ми проводили ретельний гемостаз і санацію зони ушкодження та укриття таких ділянок матеріалом „Interceed” з надлишком по периферії у 1 см (рис.4.6).

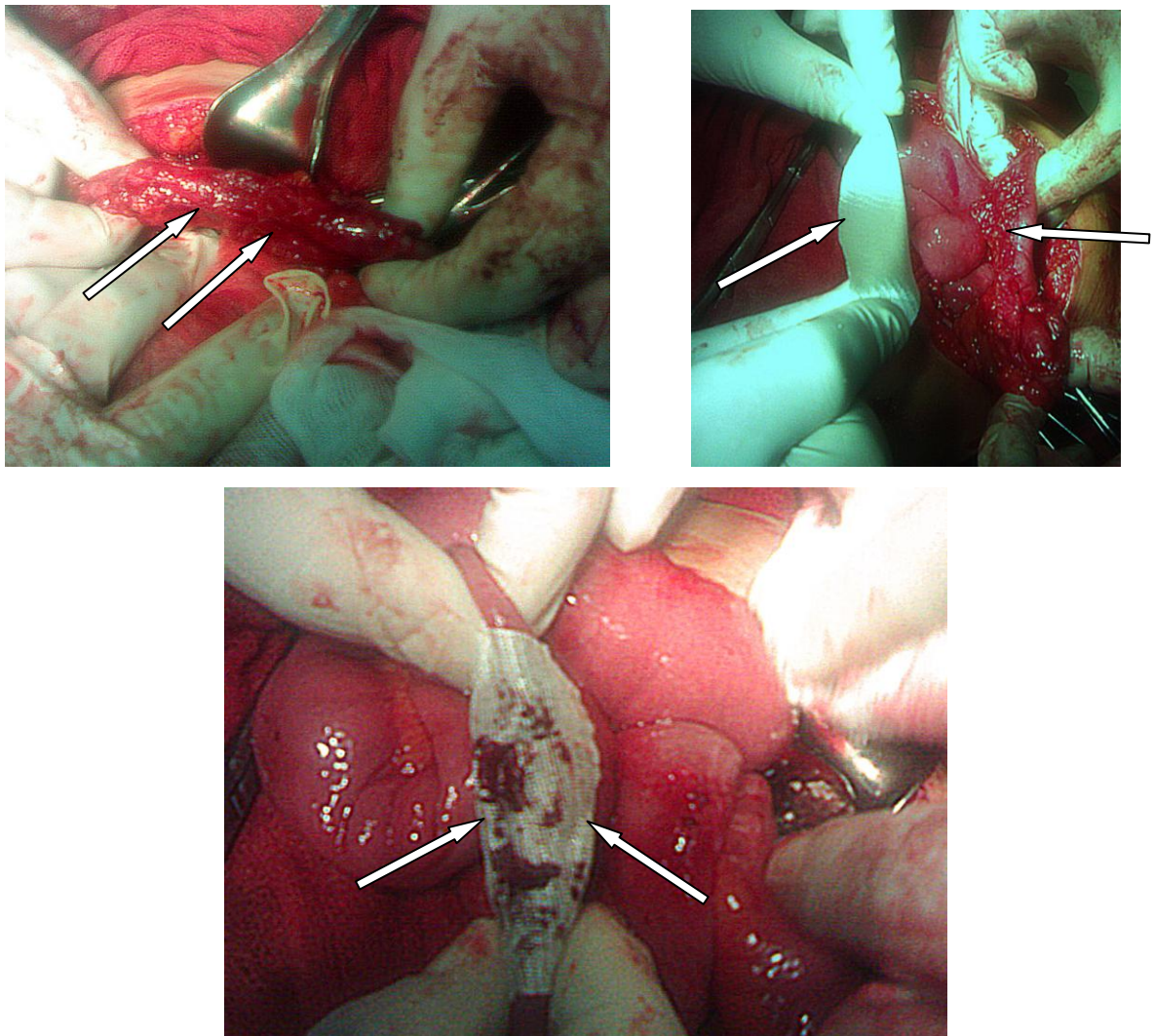


Рис. 4.6. Укриття ушкодженої поверхні кишки матеріалом „Interceed”

Особливостями матеріалу „Interseed” є його дуже хороша пластичність та адгезивна здатність. Після його встановлення не потрібна додаткова фіксація, оскільки він завдяки своїй біохімічній структурі він протягом кількох секунд прикріплюється до необхідної ділянки, фіксуючись до неушкодженої по периферії серозної оболонки кишки (рис. 4.7).

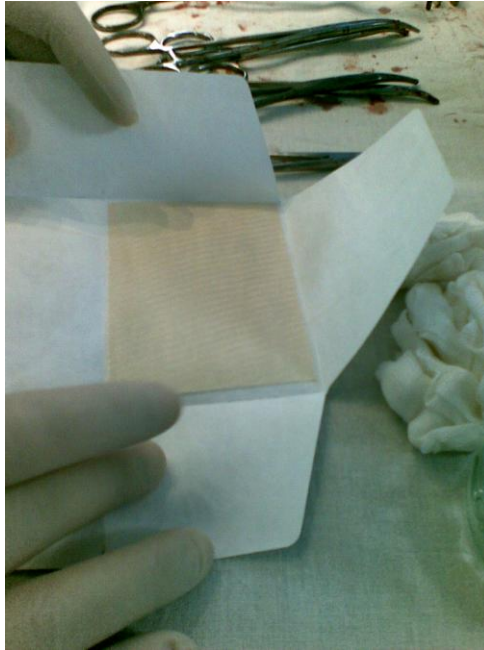


Рис. 4.7. Синтетичний бар'єр „Interseed”

Інколи під час вісцеролізу траплялися ситуації, коли пошкодження стінки кишки супроводжувалося розкриттям його порожнини. У таких випадках ми вузловими швами відновлювали цілісність кишкової трубки. Потім лінію швів додатково вкривали матеріалом „Interseed”. Зокрема, така ситуація нам трапилася під час оперативного лікування хворої Х, 52 років, (історія хвороби № 7371). Дана пацієнтка поступила до стаціонару ургентно, машиною швидкої медичної допомоги із клінікою гострої рецидивної СКН у поєднанні із невправимою рецидивною гігантською післяопераційною вентральною грижею. Слід зауважити, що ця пацієнтка до нас звернулася із клінікою четвертого рецидиву СКН. Хворій виконано вісцероліз, ушивання ушкоджених ділянок тонкої кишки, санація черевної порожнини, пластика ушкоджених

поверхонь тонкої кишки матеріалом “Interceed”, дренажування черевної порожнини та алопластика передньої черевної стінки поліпропіленовою сіткою. На наведених нижче рисунках показані етапи цієї операції (рис. 4.8).

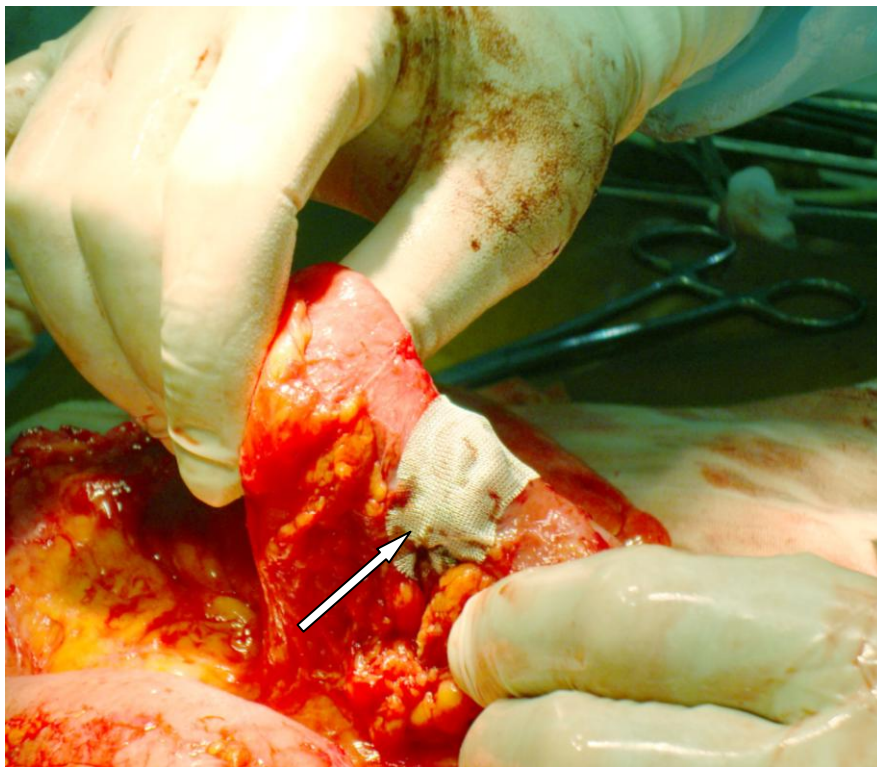
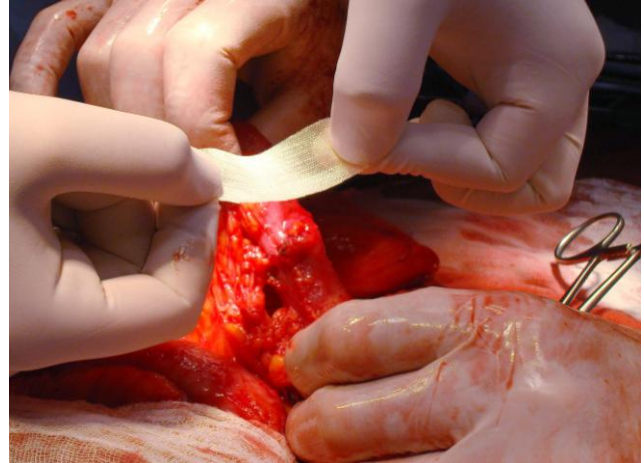
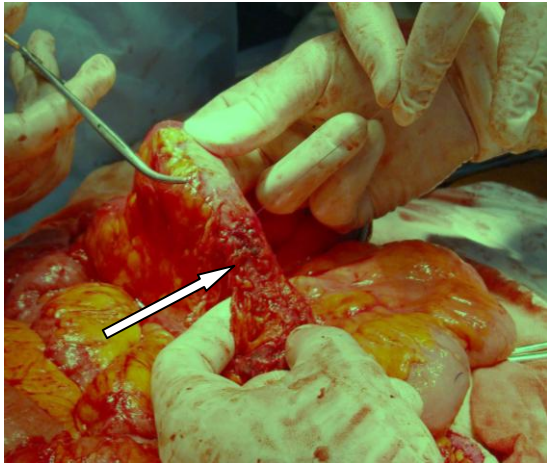


Рис. 4.8. Етапи ушивання просвіту тонкої кишки у хворій X, 52 років, історія хвороби № 7371, із встановленням синтетичного матеріалу „Interceed”

Клінічна оцінка ефективності запропонованого способу лікування проводилася на етапі стаціонарного лікування, до моменту вибуття та через 1 рік після операції. Встановлено, що у хворих, яких оперували за загальноприйнятою методикою (III група), відновлення перистальтики відбувалося на $7,4 \pm 1,3$ добу, руховий режим 1 призначався у строки від 5 до 8 доби, у залежності від загальносоматичного стану. Середній ліжко-день становив $18,6 \pm 3,7$ днів.

Застосування синтетичного бар'єру „Interceed” не викликало негативних наслідків у післяопераційному періоді. Так, нами не виявлено жодного випадку інфекційних ускладнень з боку черевної порожнини. Також не було жодного випадку посилення болю. Перистальтика у цих хворих відновлювалася у звичайні терміни. Ми прагнули до раннього початку рухової активності хворих, завдяки чому у значній мірі зменшувався ризик розвитку гіпостатичних пневмоній та дихальних розладів, що має велике значення за наявності у хворого супутньої серцево-легеневої патології.

Протягом року подальшого спостереження за пацієнтами контрольної, III групи (n=40) та пацієнтами, яким під час оперативного втручання застосовували „Interceed” (n=20), виявлено, що у 16 (26,7%) пацієнтів розвинулися ознаки рецидиву СХ та СКН (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Результати оперативного лікування хворих із рецидивом СКН протягом року спостереження

Досліджувані групи хворих	Характер патології		Всього
	Рецидив СХ	Рецидив СКН	
Стандартна методика, n=40	6	5 (12,5%)	11
Адгезіолізис+«Interceed», n=20	2	1 (5,0%)	3
Адгезіолізис+ «Interceed»+берлітрон, карсил, n=20	2	-	2
Загалом:	10	6	16 (26,7%)

З них 2 випадки (які були серед пацієнтів основної групи, яким виконували адгезіолізис із застосування бар'єру «Interseed») - у вигляді компенсованої спайкової хвороби (без симптомів кишкової непрохідності): періодичне здуття живота, нудоту, труднощі із випорожненням. Ці симптоми купірувалися шляхом вживання прокінетиків перистальтики, виконанням клізм, дотриманням дієти. П'ятьох хворих II групи (традиційна методика лікування) та одного хворого з групи, яким застосовано лише матеріал «Interseed», протягом року ми вимушені були повторно оперувати у зв'язку з розвитком рецидиву СКН. Слід зауважити, що в ході повторного оперативного втручання, патологічного злукового процесу в зоні застосування „Interseed” ми не спостерігали.

Як видно з таблиці 4.3, за умов звичайного адгезіолізісу, рецидив гострої СКН протягом 1 року спостерігався у 12,5 % випадків. За умов застосування синтетичного бар'єру “Interseed”, частота рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності становила 5%. Завдяки застосуванню синтетичного бар'єру „Interseed” відносна кількість рецидивів СКН була значно меншою у порівнянні із звичайними методиками оперативного лікування таких пацієнтів. Таким чином, застосування синтетичного матеріалу “Interseed” є ефективним бар'єрним засобом інтраопераційної профілактики рецидиву СКН.

Але, все ж таки наявність одного випадку розвитку рецидиву СКН спонукало нас до встановлення причин його виникнення та розробки удосконаленої методики лікування з урахуванням патогенетичних порушень. Вирішенню цих питань присвячений наступний етап досліджень.

4.2. Обґрунтування ефективності використання синтетичного матеріалу „Interseed” та препаратів α -ліпоевої кислоти та силімарину у комплексному лікуванні та профілактиці рецидиву СКН

Основою до вирішення поставленого перед нами завдання стала розробка можливого способу хірургічного лікування хворих з рецидивною СКН шляхом комплексного впливу як на місцеві, так і на системні фактори, що є

сприяючими чинниками утворення патологічного злукового процесу між органами черевної порожнини. Для досягання цієї мети дослідження, під нагляд було взято решту 20 хворих із рецидивною СКН, які увійшли до основної групи спостережень, яким інтраопераційної, після виконання адгезіолізу встановлювали бар'єр «Interceed», а у післяопераційному періоді додатково застосовували препарати α -ліпоєвої кислоти (берлітiон) та силімарину (карсил). Берлітiон призначали дозою 600 мг внутришньовенно, один раз на добу, загальним курсом 5-7 діб. Карсил (силімарин) призначали перорально, починаючи з 7 доби дозою 105 мг на добу, протягом одного місяця після виконання операції (Патент на корисну модель № 44001 від 10.09.2009 р).

Всі пацієнти надходили у клініку ургентно, основними скаргами були гострий переймоподібний біль, нудота, повторна блювота. При об'єктивному обстеженні виявлялося здуття та асиметрія живота, позитивний симптом Валя, рентгенографічно виявлялися поодинокі або множинні горизонтальні рівні рідини та чаші Клойбера. Всім хворим проводилася передопераційна інфузійна підготовка за звичайною методикою. Окрім загально-клінічних обстежень, нами провадилося визначення показників зв'язаного з білком оксипроліну, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази.

Оперативне втручання передбачало виконання адгезіолізу, ревізію, санацію та дренажу черевної порожнини. Всім хворим даної групи, після виконання адгезіолізу та санації черевної порожнини, на ушкоджені ділянки кишок встановлювали матеріал «Interceed».

Як вказувалося раніше, під час визначення рівнів біохімічних показників сироватки крові, що характеризують активність фібропластичного процесу, виявлено, їх зміни були характерними для підвищеної активності фібропластичних процесів у черевній порожнини. Отже, системні умови до виникнення рецидиву СКН зберігалися. Препарати α -ліпоєвої кислоти впливає на ланки патогенезу спайкової хвороби шляхом пригнічення негативного впливу процесів перекисного окислення ліпідів, таким чином стабілізуючи мембрани мезотеліоцитів, що створює умови до прискорення репаративних

процесів у очеревині. Найбільш важливим при застосуванні Силімарину, є його здатність підвищувати синтез ендogenous глютаміону в печінці і надходження його до загального кровотоку. Відомо, що глютаміон потрапляє у ті органи і тканини організму, де він потрібен у даний момент найбільше. Отже, Силімарин здатен одночасно впливати на місцеві, в очеревині, патогенетичні ланки розвитку спайкової хвороби і на системні чинники, зокрема, на стан антиоксидантної системи організму, функціональний стан печінки, зміни яких сприяють виникненню спайкового процесу [16]. Тому у даній групі хворих, крім місцевого застосування матеріалу «Interseed», до складу традиційної медикаментозної терапії додатково було застосовано препарати Берлітрон (α -ліпоєва кислота) та Карсил (силімарин).

Як показали результати досліджень, визначені біохімічні показники метаболізму сполучної тканини, значно відрізнялися від умовно-нормальних та у комбінації своїй характеризували високий рівень активності спайкового процесу у черевній порожнині за умов рецидивної СКН (табл. 4.4).

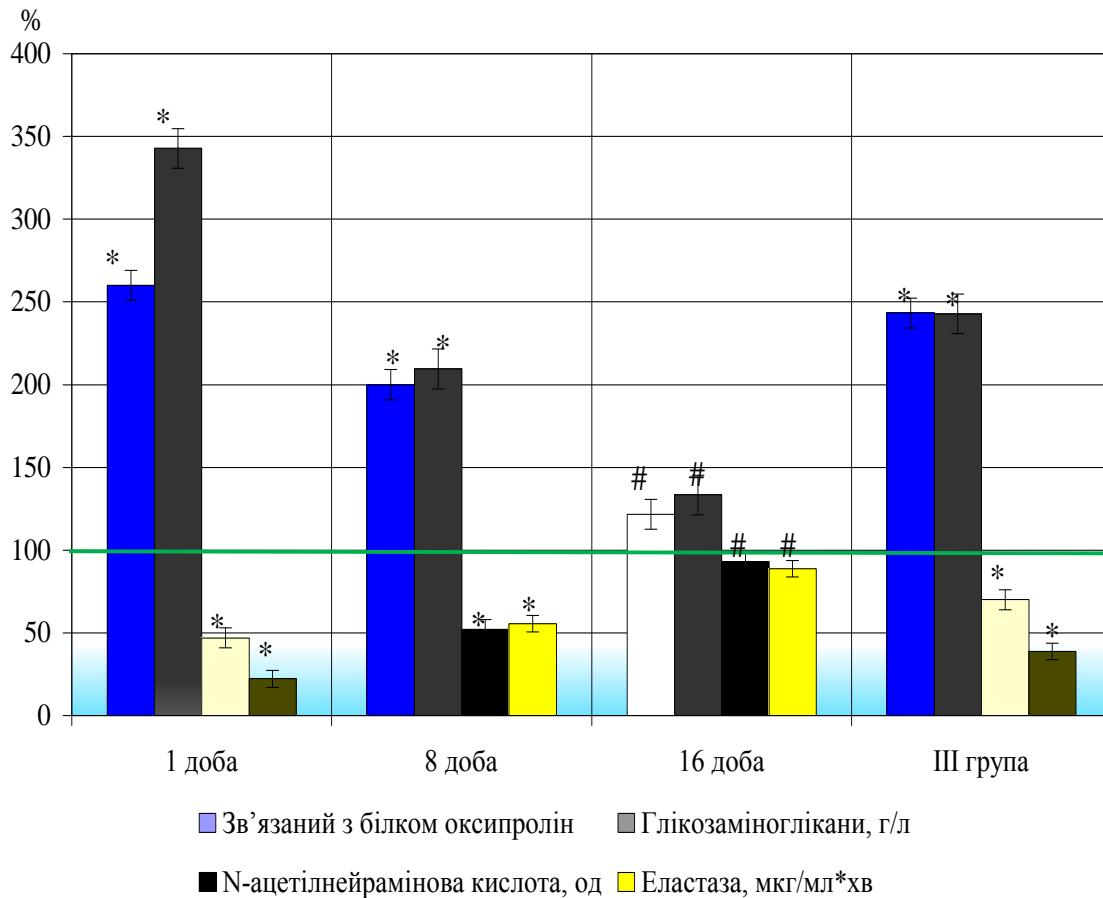
Таблиця 4.4

Рівні показників метаболізму сполучної тканини
у хворих із рецидивною СКН

	Зв'язаний з білком оксипролін, мг/мл	Глікозаміноглікани, г/л	N-ацетилнейрамінова кислота, од	Еластаза, мкг/мл*хв	Кількість спостережень
Досліджувані показники, P ₁	0,68 ± 0,08 P ₁₋₂ < 0,001	0,42 ± 0,03 P ₁₋₂ < 0,01	0,105 ± 0,010 P ₁₋₂ < 0,001	0,06 ± 0,02 P ₁₋₂ < 0,01	20
Умовно-нормальні показники, P ₂	0,23±0,03	0,21±0,01	0,200±0,002	0,18±0,01	20

Отже, ефективним засобом профілактики рецидиву СКН слід вважати саме комбіновану хірургічну та медикаментозну технологію лікування, яка

передбачає застосування сучасних бар'єрних матеріалів та патогенетично-спрямованої післяопераційної медикаментозної терапії (рис. 4.9).



Примітки: 1) досліджувані показники дані в % відносно таких умовно-нормальних показників, які прийняті за 100% та означені щільної лінією.

2) * - $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників відносно таких умовно-нормальних показників.

3) # - $p > 0,05$ – розбіжності досліджуваних показників відносно таких умовно-нормальних показників.

Рис. 4.9 Динаміка біохімічних показників сироватки крові хворих із рецидивом СКН, яким застосовано комплексне лікування („Interceed”+ α -ліпоєва кислота+силімарин).

Характерною ознакою був факт комбінації змін вивчених показників: підвищені рівні зв'язаного з білком оксипроліну та глікозаміногліканів разом із зниженими рівнями N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази. Їх ми вважаємо патогенетичними маркерами, що свідчать про надмірну активність

колагеноуворення у черевній порожнині і високого ризику розвитку рецидиву СКН із ймовірністю 83,7%.

Окрім більш сприятливого перебігу раннього післяопераційного періоду цієї групи хворих, скороченню терміну лікування до $15,4 \pm 2,7$ дня, аналіз динаміки біохімічних показників показав їх нормалізацію (або наближення до умовно-нормальних, $P > 0,05$) (табл. 4.5.).

Таблиця 4.5

Динаміка змін вивчених показників у групі пацієнтів із рецидивом СКН, яким застосовано комплексне лікування („Interceed”+ α -ліпоєва кислота+силімарин)

		Зв'язаний з білком оксипролін (ЗБО), мг/мл	Глікозаміно-глікани, г/л	N-ацетилней-рамінова кислота, од	Еластаза, мкг/мл*хв	Кількість спостережень
P ₁	1 доба	$0,60 \pm 0,04$ $P_{1-2} < 0,001$	$0,72 \pm 0,05$ $P_{1-2} < 0,01$	$0,094 \pm 0,002$ $P_{1-2} < 0,001$	$0,04 \pm 0,01$ $P_{1-2} < 0,01$	20
	8 доба	$0,46 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,03$	$0,134 \pm 0,011$	$0,10 \pm 0,01$	
	16 доба	$0,28 \pm 0,02$ $P_{1-2} > 0,05$	$0,31 \pm 0,02$ $P_{1-2} > 0,05$	$0,186 \pm 0,005$ $P_{1-2} > 0,05$	$0,16 \pm 0,02$ $P_{1-2} > 0,05$	
Умовно-нормальні показники, P ₂		$0,23 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,01$	$0,200 \pm 0,002$	$0,18 \pm 0,01$	20

Протягом віддаленого післяопераційного періоду (1 рік), нами не виявлено жодного випадку рецидиву СКН.

Грунтуючись на отриманих фактах ми дійшли висновку, що лікування рецидиву спайкової кишкової непрохідності повинно передбачати сумісне використання місцевих бар'єрних матеріалів та системної, патогенетично-спрямованої післяопераційної медикаментозної терапії. Некореговані патогенетичні порушення за нашими даними у 26,7% випадків є причиною рецидиву спайкової хвороби у пізньому післяопераційному періоді. Таким чином, застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти та силімарину у складі

післяопераційній медикаментозній терапії призводить до достовірної нормалізації патогенетичних біохімічних порушень за умов рецидивної СКН.

Розроблені нами діагностично-прогностичний критерій та спосіб лікування хворих із СХ, ускладнену рецидивною СКН лягли в основу розробленого алгоритму лікування такого контингенту хворих (рис 4.10):



Рис. 4.10 Алгоритм діагностики та лікування хворих із СХ, ускладненої рецидивною СКН

Таким чином, лікування рецидивної СКН шляхом поєднаного застосування синтетичного матеріалу “Interseed” та препаратів α -ліпоєвої кислоти та силімарину у складі післяопераційної терапії є патогенетично обґрунтованим та ефективним комплексним засобом профілактики рецидиву захворювання, сприяє скорішому одужанню хворих та покращенню віддалених результатів.

За результатами дослідження, які висвітлені в розділі опубліковані наступні роботи:

1. Вансович В.Є. Метаболічні порушення у хворих з гострою злуковою кишковою непрохідністю / В.Є. Вансович, Ю.М. Котік // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. - № 14(1). – С. 168-170.
2. Вансович В.Є. Прогнозування перебігу та рецидиву спайкової хвороби: можливі шляхи розв’язання проблеми / В.Є. Вансович, Ю.М. Котік // Одеський медичний журнал. – 2010. - № 5 (121). – С.31-33.
3. Вансович В.Є. Удосконалення методики оперативного лікування та післяопераційної терапії хворих на рецидивну спайкову кишкову непрохідність / В.Є. Вансович, Ю.М. Котік // Практична медицина. – 2010. - №4 (том XVI). – С. 30-33.

Доповідалися на наукових форумах:

1. Котік Ю.М. Вдосконалення методики оперативного втручання у хворих на рецидивну спайкову кишкову непрохідність / Ю.М. Котік // Медицина XXI століття. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 200-річчю від дня народження М.І. Пирогова 30 листопада 2010 року. – Харків. – 2010. – С. 38-39.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробка практичних засобів профілактики рецидивів СХ залишається вельми актуальним. Накопичено дуже велику кількість дослідницьких робіт, присвячених вивченню багатьох ланок патогенезу цього складного патологічного процесу [42, 52, 194, 229]. Дискутується питання щодо визначення інтраопераційних засобів, які можна було б запропонувати до широкого практичного використання [22, 98, 161].

Актуальність даної проблеми зростає останнім часом, внаслідок збільшення кількості оперативних втручань в черевній порожнині. Це висовує перед фахівцями практично значущу проблему запобігання повторного утворення післяопераційних спайок, яка сьогодні постає одним з найважливіших та не до кінця вирішених питань в різноманітних галузях хірургії, гінекології, ендоскопії, тощо [175, 307]. Частота виникнення СХ після хірургічних операцій досягає величин в 55 – 70%, а після гінекологічних операцій вона сягає до 80 – 95% [7, 19, 207, 214].

Кишкова непрохідність розвивається у 50–75% пацієнтів із СХ [42, 52, 229], частота летальних випадків сягає 15–30% [45, 53].

Важливим чинником рецидиву розвитку рецидивної СКН після виконаного адгезіолізісу є тривалий за часом та не корегований патологічний злуковий процес у черевній порожнині [3, 17, 22, 98, 161].

Процес спайкоутворення, по своїй суті, полягає у виникненні сполучнотканинних з'єднань між різними ділянками парієтальної та вісцеральної очеревини. Отже, в першу чергу, виразність спайкового процесу залежить від індивідуальних особливостей метаболізму сполучної тканини. Дослідники виділяють велику кількість медіаторів запалення і ферментів (циклооксигеназу, ліпооксигеназу, активатор плазміногену, інгібітор активатора плазміногену, колагеназу, еластазу, ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини; підвищуються рівні оксипроліну та глікозаміногліканів і т.д.).

Причому кінетика, з якою відбуваються ці зміни, відрізняється, показуючи дуже складне співвідношення [235, 258, 270].

Заслуговують на увагу і дослідження метаболізму сполучної тканини [64], у вигляді підвищення вмісту у крові глікозаміногліканів, сіалових кислот, еластінолітичної активності. Відомо, що в розвитку спайкової хвороби велике значення має стан сполучної тканини, який характеризується специфічними змінами біохімічних показників у сироватці крові (С-реактивного білку, α_1 -антитрипсину, α_2 -макроглобуліну, трансферину) [11, 62, 276]. Отже, регуляція процесу колагенутворення у черевній порожнині опосередковується дуже складною біохімічною, гормональною системами регуляції з участю багатьох біологічно-активних речовин, а також інших важливих систем. Однак, дотепер відсутньою є чітка інформація щодо маркерів-показників активності метаболізму сполучної тканини. Це питання залишається невирішеною нагальною проблемою, тому нами у відповідності до мети та задач дисертаційного дослідження, під нашим наглядом знаходилось 150 хворих зі спайковою хворобою, ускладнену гострою СКН (70 хворих, І група спостережень) та рецидивною СКН (80 хворих).

Для проведення скринінгового дослідження у 70 хворих із СХ, ускладненою гострою СКН, визначали рівні наступних показників: зв'язаного з білком оксипроліну (ЗБО), глікозаміногліканів; активності еластази та показника N-ацетилнейрамінової кислоти. У 27 із 70 обстежених хворих спостерігалось виражене підвищення рівнів ЗБО та глікозаміногліканів на тлі значного зниження показників N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази. У той же час, переважну більшість склали хворі, у котрих рівні вивчених показників були близькими до умовно-нормальних. Загальна кількість їх склала 43 особи, що становило 61,4% від загальної кількості (n=70).

Напроти, у 27 хворих, а саме 38,6% (з загальних 70 пацієнтів із первинною гострою СКН), мали місце значні відхилення рівнів вивчених показників від умовно-нормальних.

Показники зв'язаного з білком оксипроліну (ЗБО), глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази відображають рівень метаболізму сполучної тканини, отже - функціональної активності фібропластичних процесів в організмі людини в тому числі у черевній порожнині. Відомо, що процеси інтенсивного колагеноутворення із дозріванням сполучнотканинних структур супроводжуються підвищенням рівнів її специфічних метаболітів у сироватці крові. Це знаходить своє відображення у підвищенні показників ЗБО та глікозаміногліканів та поєднаним зниженням рівнів еластази та N-ацетилнейрамінової

Слід зауважити, що згідно небагаточисленних та розрізнених даних світової літератури, дослідниками приймалися спроби поодинокого вивчення динамічних показників сполучнотканинних метаболітів [11, 58, 62, 64, 276], але порівняльного та систематизованого аналізу цих даних ніхто не робив.

На основі отриманих нами даних, ми дійшли висновку, що патологічна активність фібропластичних процесів у черевній порожнині хворих на СХ специфічно проявляється поєднаним достовірним підвищенням рівня білковозв'язаного оксипроліну вище $0,23 \pm 0,02$ мг/мл, глікозаміногліканів вище $0,21 \pm 0,02$ г/л та зниженням рівнів N-ацетилнейрамінової кислоти менш ніж $0,200 \pm 0,002$ од і еластази менш $0,18 \pm 0,02$ мкг/мл*хв.

Скринінговий аналіз біохімічних показників показав, що перебіг СХ, ускладненої гострою СКН супроводжується характерними змінами активності метаболітів сполучної тканини в сироватці крові у 38,6% випадків. Ці порушення мають виражений характер у абсолютних значеннях вивчених біохімічних показників. Тому задля вирішення питання визначення, якими закономірностями визначаються вказані відхилення, ми виконали наступні дослідження.

З метою проведення порівняльного аналізу змін метаболітів сполучної тканини за умов СХ з гострою та рецидивною СКН, під нагляд було взято 40 хворих, оперованих з приводу рецидивної СКН. Згідно отриманими нами

результатами, у хворих на СХ, ускладнену рецидивною СКН спостерігалось достовірне ($p < 0,01$, $p < 0,001$) підвищення рівнів ЗБО та глікозаміногліканів разом із достовірним ($p < 0,01$, $p < 0,001$) зниженням рівнів N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази. Ці результати були отримані у групі пацієнтів із рецидивом СКН, яка потребувала повторного оперативного втручання. Отже, ми можемо стверджувати, що зазначена комбінація біохімічних порушень рівнів метаболітів сполучної тканини є притаманною та характерною рисою такого контингенту пацієнтів.

Слід зауважити, що у доступній нам літературі ми не знайшли подібних дослідів. Це надало нам можливість вперше запропонувати спосіб прогнозування розвитку рецидиву СКН (Патент на корисну модель № 49508), у хворих на СХ, що оперовані з приводу гострої СКН. Визначений нами характер порушень показників метаболітів сполучної тканини мав місце у 67 (83,7%) хворих із рецидивом СКН. Грунтуючись на цьому, ми дійшли висновку, що при виявленні у пацієнтів із СКН вказаних нами лабораторних відхилень розвиток рецидиву СКН є можливим з вірогідністю 83,7%.

Наступний етап досліджень присвячено розробці оптимальної хірургічної тактики та вдосконаленню післяопераційної медикаментозної терапії хворих з СКН та рецидивною СКН, з урахуванням вивчених патогенетичних біохімічних порушень. Можливість доопераційного визначення небезпеки виникнення рецидиву захворювання диктує необхідність пошуку та впровадження в клінічну практику сучасних матеріалів, технологій та лікарських засобів, що можуть покращити віддалені результати хірургічного та медикаментозного лікування такого контингенту хворих.

На думку більшості хірургів, суттєве значення у виникненні спайок має ушкодження очеревини, вираженість її реакцій на патологічні подразники. Відомо, що на будь-яку агресію очеревина відповідає вираженою ексудативною та серозно-фібринозною реакцією зі схильністю до утворення спайок поміж поверхнями, які стикаються [12, 14, 16, 29]. Ускладнення, які можуть

розвинулися внаслідок цього, свідчать про необхідність проведення пошуку нових засобів та методичних прийомів лікування.

За відомими з літератури результатами проведених експериментальних досліджень відомо, що фібрин, який випадає на поверхні ушкодженої серозної оболонки у перші години та сполучна тканина, що утворюється в наступні терміни, є основним матриксом, який необхідний для розвитку та диференціювання як майбутніх клітин сполучної тканини (фіброцитів), так і клітин серозного шару (мезотеліоцитів). Цей факт, на думку дослідників, підкреслює односторонню спрямованість процесів спайкоутворення та відновлення серозного покриву, а також обґрунтовує доцільність застосування бар'єрних засобів для профілактики спайкового процесу та його рецидиву у черевній порожнині [56]. На експериментальному матеріалі також доведено, що за умов відсутності бар'єрного засобу, фібрин та грануляційна тканина, що утворюється, можуть служити основою для формування не очеревинного покриву, а спайок. Тому цілком обґрунтована доцільність дослідницьких робіт щодо можливості використання синтетичних бар'єрних матеріалів для профілактики рецидиву СКН.

Згідно запропонованої нами методики (Патент на корисну модель № 44001 "Спосіб комбінованої профілактики спайкової хвороби"), з метою запобігання рецидиву СКН, всім хворим після виконання всього необхідного обсягу оперативного втручання, ревізії та санації черевної порожнини, встановлювали синтетичний бар'єр "Interceed".

На сьогодні використовують різні за фізико-хімічними властивостями бар'єрні речовини [47, 95, 133]. Ефективність антиадгезивних засобів визначається їх в'язкістю, здатністю обволікати пошкоджену поверхню і тривалістю знаходження на пошкодженій поверхні [178, 179].

Також пропонуються до використання для профілактики рецидиву очеревинного фіброзу хірургічні мембрани "Interceed" [71], що складається з оксидованої регенерованої целюлози і "GoreTex", що складаються з

політетрафлюороетилену [290]. За допомогою мембран створюють роздільні поверхні між петлями кишок, покриваючи ними парієнтальну і вісцеральну очеревину. Мембрани попереджають раннє фіброзне склеювання, запобігають злипанню поверхонь очеревини. Звичайно ці мембрани використовують при повторних хірургічних втручаннях - з приводу спайкової хвороби або у випадку гострої спайкової кишкової непрохідності. Матеріал "Interceed" більш зручний у використанні [106, 164].

В численних експериментальних дослідженнях оцінювали ефективність застосування багатьох бар'єрних матеріалів: "Polyactive", "Ringer's lactate", "PRECLUDE Peritoneal Membrane", "Seprafilm", "Tissucol". Була встановлена статистично достовірною ефективність лише "Seprafilm" і "Tissucol" [144, 157, 166, 246, 116, 257]. Мали місце також поодинокі клінічні дослідження [97]. Однак в клінічних умовах спостерігалися випадки недостатньої ефективності застосування "Seprafilm" у зв'язку із розвитком ускладнень у вигляді абсцесів та перитоніту [97]. У літературі описані поодинокі випадки парадоксальної запальної реакції на "Seprafilm", як на чужорідне тіло з розвитком ранньої спайкової кишкової непрохідності [230].

Використання нових похідних карбоксиметилцелюлози також виявилось ефективним засобом профілактики надмірного спайкоутворення в експериментальних умовах [46, 301] і в клініці [47, 250].

Досліджується ефективність мембран на основі поліпропелену, самостійно або в комбінації з похідними карбоксиметилцелюлози та політетрафлюороетилену [189, 247]; полівінілалкоголю [240]. Перспективним вважається використання похідних гіалуронової кислоти, яким притаманні, окрім розмежування ушкоджених поверхонь, і такі важливі ефекти, як регулюючий вплив на проліферацію клітин сполучної тканини очеревини [184, 259, 277]. Показана ефективність використання похідних гіалуронової кислоти у комбінації з мітоміцином С [130], активатором тканинного плазміногену [234]

для попередження надмірного спайкоутворення в черевній порожнині в експерименті.

Отже, цілком є доцільною та обґрунтованою запропонована нами методика, що передбачала застосування синтетичного бар'єрного матеріалу „Interceed”.

Цей матеріал виготовлений з окисленої регенованої целюлози, підвищує ефективність операцій майже в 2,5 рази, не має побічних ефектів [9, 195, 228, 229]. „Interceed” накладають на ушкоджену ділянку інтраперитонеального органу наприкінці операції, після ретельного гемостазу. Він повністю розсмоктується через 28 діб, протягом яких створює захисний бар'єр між органами.

Технічними особливостями застосування цього матеріалу є ретельний гемостаз та санація зони його використання. При наявності декомпенсації функціонального стану кишок, за умов занедбаної СКН, проводили назоінтестинальну інтубацію. Операцію закінчували типовим дренажуванням черевної порожнини, пошаровим ушиванням лапаротомної рани.

Дослідження використання синтетичних біологічно-інертних бар'єрів при лікуванні спайкової хвороби черевної порожнини, є перспективним та недостатньо розробленим напрямком. Вирішення цього питання надасть можливість запропонувати спосіб запобігання рецидиву спайкової хвороби, а також – рецидивної спайкової кишкової непрохідності шляхом місцевого впливу на ушкоджені ділянки очеревини. Доведення доцільності використання бар'єрних матеріалів дозволить впливати на місцеву реакцію ураженої очеревини, як на одну з ланок патогенезу надмірного спайкоутворення та вдосконалити методику оперативних втручань.

Згідно проведеним дослідженням, у пацієнтів із СКН, яким інтаопераційно застосовували „Interceed”, не спостерігалось негативних наслідків у післяопераційному періоді. У оперованих хворих нами не виявлено жодного випадку інфекційних ускладнень з боку черевної порожнини. Також

не було жодного випадку посилення болю. Перистальтика у цих хворих відновлювалася у звичайні терміни. Ми прагнули до раннього початку рухової активності хворих, завдяки чому у значній мірі зменшувався ризик розвитку гіпостатичних пневмоній та дихальних розладів, що має велике значення за наявності у хворого супутньої серцево-легеневої патології.

Протягом року подальшого спостереження за пацієнтами II (контрольної n=40) групи та хворим, яким застосовували лише “Interceed” (n=20) груп, нами виявлено, що у 16 (26,7%) пацієнтів розвинулися ознаки рецидиву СКН. З них 2 (10%) випадки (які були серед пацієнтів III групи) - у вигляді компенсованої спайкової хвороби (без симптомів кишкової непрохідності): періодичне здуття живота, нудоту, труднощі із випорожненням. Ці симптоми купірувалися шляхом вживання прокінетиків перистальтики, виконанням клізм, дотриманням дієти. Чотирьох (10%) хворих II групи та одного (5%) хворого III групи протягом року ми вимушені були повторно оперувати у зв'язку з розвитком рецидиву СКН. Слід зауважити, що в ході повторного оперативного втручання, патологічного злукового процесу в зоні застосування „Interceed” ми не спостерігали.

Ґрунтуючись на власних результатах досліджень, завдяки застосуванню синтетично бар'єру „Interceed” відносна кількість рецидивів СКН була вдвічі меншою у порівнянні із звичайними методиками оперативного лікування таких пацієнтів.

Таким чином, застосування синтетичного матеріалу “Interceed” є ефективним бар'єрним засобом інтраопераційної профілактики рецидиву СКН.

Клінічна оцінка ефективності запропонованого способу лікування проводилася на етапі стаціонарного лікування, до моменту вибуття та через 1 рік після операції. Встановлено, що у хворих, яких оперували за загальноприйнятою методикою (II група), відновлення перистальтики відбувалося на $7,4 \pm 1,3$ добу, руховий режим 1 призначався у строки від 5 до 8

доби, у залежності від загальносоматичного стану. Середній ліжко-день склав $18,6 \pm 3,7$ днів.

Однак, лише тільки місце використання бар'єрних матеріалів не корегує встановлених нами патогенетичних зсувів, притаманних рецидивній СКН. Тому, нами було розроблена вдосконалена післяопераційна медикаментозна терапія, спрямована на корекцію виявлених порушень.

Проведено також лабораторний моніторинг ефективності запропонованої методики лікування з оцінкою найближчих та віддалених результатів.

α -ліпоєва кислота здатна нормалізувати енергетичний обмін, сприяє регенерації пошкодженої очеревини. Детоксикуюча її дія доцільна при гострій спайковій кишковій непрохідності, яка супроводжується утворенням третього простору і надходженням токсичних речовин до загального кровотоку. Нейропротекторні властивості даного препарату попереджують пошкодження нервових волокон в стінці кишечника і таким чином запобігають порушенням трофічної та рухливої іннервації стінки кишечника. До того ж доведена здатність ліпоєвої кислоти підвищувати тонус кишечника [4, 40 51].

Антиоксидантні властивості за рахунок нейтралізації вільних радикалів, нормалізації глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи попереджують додаткову альтерацію тканин очеревини. Гепатопротекторні властивості зменшують розлади функціонування печінки, підвищують синтез білка і надходження його до загального кровотоку. У сукупності це сприяє відновленню травмованої очеревини.

Враховуючи роль порушень регіонарної гемодинаміки у створенні умов для виникнення спайкової хвороби, важливою є здатність α -ліпоєвої кислоти підвищувати стійкість клітин до гіпоксії, відома її протиішемічна активність, а також здатність поліпшувати периферичний кровообіг [65, 72].

Таким чином α -ліпоєва кислота здатна корегувати перебіг метаболічних процесів, порушення яких відбувається за умов рецидиву СХ, що призводять до розвитку рецидивної СКН.

Застосування силімарину виправдано з двох причин. По-перше, реалізація антиоксидантної активності силімарина здійснюється за рахунок переривання ланцюга вільнорадикальних реакцій. По-друге, силімарин, якому притаманні гепатопротекторні властивості, запобігає або зменшує вільнорадикальне пошкодження гепатоцитів, яке виникає при хронічному системному окислювальному стресі, і сприяє, таким чином, підтримці печінкою антиоксидантного гомеостазу всього організму [50, 72, 91, 169, 231].

Найбільш важливим з нашої точки зору при застосуванні силімарину, є його здатність підвищувати синтез ендogenous глютатіону в печінці і надходження його до загального кровотоку. Відомо, що глютатіон направляється в ті органи і тканини організму де він потрібен в даний момент найбільше [27, 85]. Отже, силімарин здатен одночасно впливати на місцеві в очередині, патогенетичні ланки розвитку спайкової хвороби і на системні чинники, зокрема, стан антиоксидантної системи організму, функціональний стан печінки, зміни яких сприяють виникненню спайкового процесу.

Враховуючи все вищезазначене, у IV групі хворих на СХ, оперованих з приводу рецидиву СКН, крім місцевого застосування матеріалу «Interceed», до складу традиційної медикаментозної терапії додатково було застосовано препарати Берлітін (α-ліпоєва кислота) та Карсил (силімарин). Берлітін призначали у дозі 600 мг внутрішньовенно, один раз на добу, загальним курсом 5-7 діб. Карсил (силімарин) призначали перорально, починаючи з 7 доби у дозі 105 мг на добу, протягом одного місяця після операції (Патент на корисну модель № 44001 від 10.09.2009 р).

Завдяки запропонованій нами удосконаленій післяопераційній медикаментозній терапії, клінічних ускладнень перебігу післяопераційного періоду ми не спостерігали. Поряд з цим відбувалася позитивна динаміка вивчених лабораторних показників. Це знайшло своє відображення у зменшення рівнів ЗБО та глікозаміногліканів та підвищення рівнів N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази. Спостереження проведені протягом терміну стаціонарно лікування показали, що рівень ЗБО знизився з $(0,60 \pm 0,04)$

мг/мл до $(0,28 \pm 0,02)$ мг/мл; рівень глікозаміногліканів зменшився з $(0,72 \pm 0,05)$ г/л на початку лікування до $(0,31 \pm 0,02)$ г/л на прикінці лікування. Позитивна тенденція відбувалася також з рештою показників. Так, показник N-ацетилнейрамінової кислоти підвищився з $(0,094 \pm 0,002)$ до $(0,186 \pm 0,005)$ од, наблизившись до умовно-нормального значення $((0,200 \pm 0,002)$ од, $p > 0,05$). Активність еластази також підвищилася з $(0,04 \pm 0,01)$ мкг/мл*хв з початку лікування, до $(0,16 \pm 0,02)$ мкг/мл*хв наприкінці лікування та достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$) від умовно нормального показника. Клінічно, через один рік, жодного випадку рецидиву проявів СХ у вигляді рецидиву СКН нами зареєстровано не було.

Ґрунтуючись на отриманих фактах ми робимо висновок, що лікування рецидиву спайкової кишкової непрохідності повинно передбачати сумісне використання місцевих бар'єрних матеріалів та системної, патогенетично-спрямованої післяопераційної медикаментозної терапії. Некореговані патогенетичні порушення за нашими даними у 26,7% випадків є причиною рецидиву спайкової хвороби у пізньому післяопераційному періоді. Таким чином, лікування рецидивної СКН шляхом поєданого застосування синтетичного матеріалу "Interceed" та препаратів α -ліпоевої кислоти та силімарину у складі післяопераційної терапії є патогенетично обґрунтованим та ефективним комплексним засобом профілактики рецидиву захворювання, сприяє скорішому одужанню хворих та покращенню віддалених результатів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання оптимізації профілактики та лікування рецидиву спайкової хвороби, ускладненої гострою кишковою непрохідністю, шляхом визначення біохімічних показників метаболізму сполучної тканини в сироватці крові, вдосконалення методики оперативних втручань при такій патології та післяопераційної медикаментозної терапії.

1. Інтенсивність процесів колагеноутворення у сполучнотканинних структурах очеревини можна визначати за рівнем метаболітів сполучної тканини в сироватці крові. У хворих на спайкову хворобу відбуваються суттєві ($p < 0,01$) їх зміни, які відображують перебіг білок-синтетичних процесів та функціональний стан рідини сполучної тканини, з одного боку, та ступінь руйнування сполучно-тканинних структур і активність відповідних за цей процес ферментів, з іншого. Перебіг спайкової хвороби очеревини супроводжується характерними змінами рівнів метаболітів сполучної тканини в сироватці крові в 38,6% випадків.

2. Надмірне спайкоутворення в черевній порожнині визначається показниками білковозв'язаного оксипроліну, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази. Патологічна активність фібропластичних процесів у черевній порожнині хворих на спайкову хворобу специфічно проявляється значним ($p < 0,01$) підвищенням рівня білковозв'язаного оксипроліну вище $0,23 \pm 0,02$ мг/мл, глікозаміногліканів вище $0,21 \pm 0,02$ г/л у поєднанні із вираженим зниженням рівнів N-ацетилнейрамінової кислоти менш ніж $0,200 \pm 0,002$ ОД та еластази менш $0,18 \pm 0,02$ мкг/мл*хв.

3. Запропонований діагностично-прогностичний критерій, який полягає у комплексному визначенні вмісту в сироватці крові зв'язаного з білком оксипроліну, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та

еластази на доопераційному етапі, дозволяє встановити ризик виникнення рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності з вірогідністю 83,7%.

4. З метою попередження утворення патологічних та рецидивних внутрішньоочеревинних злук доцільним є використання під час оперативного адгезіолізу синтетичних бар'єрних матеріалів. Застосування бар'єрного матеріалу "Interceed" є ефективним засобом локальної інтраопераційної профілактики розвитку рецидиву гострої кишкової непрохідності у хворих зі спайковою хворобою очеревини. Завдяки інтраопераційному застосуванню бар'єрного матеріалу "Interceed", частота розвитку рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності не перевищувала 5,0%, що було в 2,5 рази менше ($p < 0,01$) порівняно з відповідними показниками у хворих контрольної групи. Під час повторного оперативного втручання, патологічного злукового процесу в зонах застосування „Interceed” не спостерігалось.

5. Некореговані патогенетичні порушення метаболізму сполучної тканини є причиною розвитку рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності. З метою корекції патогенетичних порушень метаболізму сполучної тканини доцільно застосовувати препарати α -ліпоевої кислоти в дозі 600 мг внутрішньовенно впродовж 7 діб після операції та силімарину, починаючи з 7 доби в дозі 105 мг на добу, протягом одного місяця у комплексній післяопераційній медикаментозній терапії, що сприяє нормалізації ($p < 0,01$) активності фібропластичних процесів в черевній порожнині.

6. Поєднане застосування синтетичного матеріалу "Interceed" під час оперативного втручання та препаратів α -ліпоевої кислоти та силімарину в складі післяопераційної терапії є патогенетично обґрунтованим та ефективним комплексним засобом профілактики та лікування рецидиву спайкової хвороби, ускладненої гострою кишковою непрохідністю. В основній групі пацієнтів випадків рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності зафіксовано не було, а частота рецидиву клінічних проявів спайкової хвороби знизилася в 2 рази.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО ТА ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Хворим, які поступають в хірургічний стаціонар з клінікою спайкової непрохідності, необхідно проводити діагностично-прогностичний комплекс, який полягає у визначенні вмісту в сироватці крові зв'язаного з білком оксипроліну, глікозаміногліканів, N-ацетилнейрамінової кислоти та еластази на доопераційному етапі.

2. З метою запобігання утворення патологічних та рецидивних внутрішньоочеревинних злук доцільним є використання під час проведення оперативного втручання з приводу спайкової кишкової непрохідності синтетичного бар'єрного матеріалу "Interseed", яким вкривають десерозовані ділянки кишки.

3. У післяопераційному комплексному лікуванні хворих на спайкову кишкову непрохідність, з метою корекції патогенетичних порушень метаболізму сполучної тканини, яка є причиною розвитку рецидиву гострої спайкової кишкової непрохідності, доцільно застосовувати препарати α -ліпоевої кислоти в дозі 600 мг внутрішньовенно впродовж 7 діб та силімарину, починаючи з 5-7 доби післяопераційного перебігу в дозі 105 мг на добу, протягом одного місяця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абаев Ю.К. Расстройства заживления ран и методы их коррекции / Ю.К. Абаев // Вестник хирургии. – 2005. – Т. 164, № 1. – С. 111–113.
2. Адгезивна активність очеревини при проривних гастродуоденальних виразках у хворих різного віку / І.В. Люлько, О.Б. Кутовий, І.С. Шпонька [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 55–58.
3. Алиев С.А. Особенности диагностики и хирургической тактики при спаечной кишечной непроходимости / С.А. Алиев // Хирургия. – 1994. – № 2. – С. 13–17.
4. Аметов А.С. Лечение α -липоевой кислотой (Берлитионом) периферической вегетативной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, И.Н. Мамедова // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 12. – С. 74–78.
5. Анасашвили А.Ц. Гликопротеиды сыворотки крови и мочи. – М.: Медицина. – 1968. – 227 с.
6. Аскерханов Р.П. Особенности клиники и лечения послеоперационной спаечной кишечной непроходимости / Р.П. Аскерханов, М.Р. Абдулаев // Вестник хирургии. – 1986. – № 9. – С. 125–128.
7. Афанасьев С.В. Медико-експертна допомога хворим та інвалідам зі спайковою хворобою черевної порожнини / С.В. Афанасьев // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 4. – С. 18–22.
8. Батаков Е.А. Влияние масла расторопши и легалона на перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы печени крыс при отравлении четыреххлористым углеродом / Е.А. Батаков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 4. – С. 53–55.
9. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Акинчиц А.Н., Гушул А.В., Кремер П.Б. Применение барьерного средства "INTERCEED" у пациентов с острой спаечной кишечной непроходимостью // Материалы юбилейной конференции «Обеспечение безопасности эндохирургических

- операций», посвященной 10-летию деятельности Общества эндоскопических хирургов России (10-11 ноября 2005 г., Сочи). – С. 23-24.
10. Бебуришвили А.Г. Лапароскопические операции при спаечной болезни / Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Калмыкова О.П., Гальчук Г.Г.. - // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – № 6. – 2004 г. – С. 23-26.
 11. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани / [Шарапов П.Н., Пишков В.Н., Зубарев О.Н. и др.]. – Ижевск, 1990. – 14 с.
 12. Блинов Н. И. Спаечная болезнь, ее профилактика и лечение. -М.: Медицина, 1968.
 13. Боднар О.Б. Лікування та профілактика спайкової хвороби у дітей після перенесених гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.09 „Дитяча хірургія”/ О.Б. Боднар. – Донецьк, 2003. – 17 с.
 14. Брежнев В.П. Этиология, патогенез и профилактика послеоперационной спаечной болезни органов брюшной полости / В.П. Брежнев, А.С. Капитанов // Клин. хирургия. – 1988. – № 2. – С. 39–40.
 15. Бутилін В.Ю. Профілактична ефективність антиоксидантної терапії: світовий досвід тривалих досліджень (аналітичний огляд) / В.Ю. Бутилін, А.М. Шептицька // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 1998. – випуск 7, книга 2. – С. 860–864.
 16. Вансович В.Є. Патогенез, прогнозування, профілактика та лікування спайкової хвороби (експериментально-клінічне дослідження): Автореф. дис ... д-ра мед. наук / В.Є. Вансович. – Вінниця, 2009 – 31с.
 17. Вансович В.Є. Фенотип гаптоглобіну і особливості метаболізму біополімерів сполучної тканини при спайковій хворобі очеревини / В.Є. Вансович, М.Ю. Ничитайло // Клінічна хірургія. – 2007. – № 11-12. – С. 88 – 90.
 18. Вербицкий Д.А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спайкообразования в брюшной полости. Автореф. дис. ...

- канд. мед наук / Д.А. Вербицкий - Санкт-петербургская государственная педиатрическая академия, Санкт-Петербург, 2004. - 32 с.
19. Внутривентрикулярные спайки – недооцениваемая проблема (обзор литературы) / Н.Л. Матвеев, Д.Ю. Арутюнян // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – № 5. – С. 60-69.
 20. Возможности профилактики спаечной болезни после аппендэктомии / Б.П. Филенко, К.Н. Сазонов, А.Г. Мирошниченко [и др.] // Вестник хирургии. – 2000. – № 2. – С. 73–77.
 21. Волошин Ю.Л. Проблеми післяопераційної злукової непрохідності у дітей / Ю.Л. Волошин, П.С. Русак // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 80–82.
 22. Воробьев А.А. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек / А.А. Воробьев, А.Г. Бебуришвили.- Волгоград: Гос. учреждение "Издатель", 2001. - 240 с.
 23. Воробьев А.А. Спаечная болезнь брюшной полости / А.Г. Бебуришвили, А.А. Воробьев, А.А. Михин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 51–54.
 24. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
 25. Горячковский О.М. Клінічна біохімія: Довідковий посібник / Вид. 2-е, вип. і доп. – Одеса: Астропринт, 1998 . – 608 с.
 26. Дуданова О.П. Изменение свободного и белково-связанного оксипролина в крови при хронических заболеваниях печени / О.П. Дуданова, С.Д. Гурьянова // Современные проблемы гастроэнтерологии. – Петрозаводск: РИО петрозаводского государственного университета им. О.В. Куусинена, 1989. – С. 35 –38.
 27. Дячук И.А. Интенсивность перекисного окисления липидов в стенке тонкой кишки при перитоните и ее коррекция / И.А. Дячук, В.В. Бенедикт // Хирургия. – 1994. – № 3. – С. 22–24.

28. Эффективность застосування берлітіону в онкологічних хворих / Ю.В. Угляр, М.С. Гнатюк, Ш.Р. Бабанли [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 1. – С. 65–67.
29. Женчевский Р.А. Спаечная болезнь / Женчевский Р.А. – М.: Медицина, 1989. – 192 с.
30. Земляной А.Г. Спаечная болезнь / А.Г. Земляной // Вестник хирургии. – 1989. – № 6. – С. 6–12.
31. Зуева Н.О. Обґрунтування застосування Берлітіону для зменшення вираженості проявів метаболічного синдрому – варіанта мультифакторіальної патології у потерпілих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС / Н.О. Зуева, А.С. Єфімов // Український медичний часопис. – 2002. – № 1. – С. 135–138.
32. Зупанець І.А. Метаболізм колагену при лікуванні дистрофії сполучної тканини комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в експерименті / І.А. Зупанець, В.О. Туляков // Вісник фармації. – 2004. – № 1. – С. 57–60.
33. Іващук О.І. Протеолітична активність слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих похилого та старечого віку за наявності виразкової дуоденальної кровотечі / О.І. Іващук // Клінічна хірургія. – 2000. – №10. – С. 23–25.
34. Іващук О.І. Фібринолітична активність слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих похилого та старечого віку з виразковою кровотечею / О.І. Іващук // Клінічна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 11–13.
35. Казакова И.А. Клиническое значение оценки обмена биополимеров соединительной ткани у больных сахарным диабетом типа 1 с диабетической нефропатией / И.А. Казакова, В.В. Трусов, И.Б. Черемискина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 10. – С. 19–21.
36. Калиш Ю.И. Использование в хирургическом лечении острой кишечной непроходимости и профилактике спаечной болезни / Ю.И. Калиш, К.М. Мадартов, А.Э. Торкин // Хирургия. – 1996. – № 6. – С. 103–108.

37. Капшитарь А.В. Влияние эубиотиков на процессы заживления операционной раны у больных с острой спаечной непроходимостью тонкой кишки / А.В. Капшитарь, О.В. Панченко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 11. – С. 48–49.
38. Караман Н.В. Динамика свободного и белковосвязанного оксипролина плазмы крови при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / Н.В. Караман, С.И. Крыловский // Клиническая хирургия. – 1981. – № 4. – С. 15–17.
39. Карякина Е.В., Косягин Д.В. Определение гликозаминогликанов сыворотки крови // Лабораторное дело. – 1982. – №10. – С. 15 - 17.
40. Компендиум 2000/2001 – лекарственные препараты / [под ред. В.Н. Коноваленко, А.П. Викторова]. – К.: Морион, 2000. – 1456 с.
41. Красильников Д.М. Диагностика и лечение послеоперационной спаечной непроходимости кишечника / Д.М. Красильников // Казанский медицинский журнал. – 1994. – Т. 78, № 3. – С. 207–210.
42. Кулаков В.И. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика) / Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. – М.: Медицина, 1998. – 528 с.
43. Лапароскопическое лечение спаечной болезни брюшной полости / Р.Р. Шавалеев, В.В. Плечев, П.Г. Корнилаев [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 31–32.
44. Лачинский В.И. Патогенетические механизмы развития спаечного процесса у гинекологических больных и его послеоперационная профилактика на основе анализа фенотипа ацетилирования: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 „Акушерство и гинекология” / В.И. Лачинский. – М., 1995. – 28 с.
45. Липатов В.А. К вопросу профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости. / Материалы Третьей международной научно-практической конференции "Здоровье и образование в XXI веке", 29-31 марта 2002 г., г. Москва, -С. 256-257.

46. Липатов В.А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости (экспериментальное исследование). // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (14.00.27-хирургия) / Курский государственный медицинский университет (КГМУ). – Курск, 2004. – 148с.
47. Липатов В.А. Профилактика послеоперационного спаечного процесса брюшной полости с помощью индифферентных гелей. / Сборник материалов I Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине. / под ред. проф. В.Г. Сапожникова., 29-30 мая 2002 г., г. Тула., -С. 121-122.
48. Липатов В.А., Григорян В.В. Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости методом семантического дифференциала. // Материалы второй Российской научно-практической конференции "Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины", Орел, 26-27 апреля 2001, -с. 85-86.
49. Липатов В.А., Мясников А.Д. Спаечная болезнь брюшины как полиэтиологическое мультифакториальное заболевание. // Сборник материалов Российской научной конференции с международным участием "Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии". В 2-х томах. Том 1. -Курск: КГМУ, 2006. -С. 324-329
50. Логинов А.С. Внутриклеточная активация кислорода и молекулярные механизмы автоокислительного повреждения печени / А.С. Логинов, Б.Н. Матюхин // Вестник РАМН. – 1994. – № 5. – С. 3–7.
51. Лук'янчук В.Д. Современный взгляд на фармакологию α -липоевой кислоты (Берлитиона) / В.Д. Лук'янчук, О.Д. Немятих // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 3. – С. 61–65.
52. Магалашвили Р.Д. Диагностика предрасположенности, профилактика и лечение спаечной болезни: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора. мед. наук: спец. 14.01.03 „Хирургия” / Р.Д. Магалашвили. – М., 1991. – 33 с.

53. Матвеев М. Л. Внутривнутрибрюшные спайки – недооцениваемая проблема хирургии (обзор литературы) / Матвеев М. Л., Арутюнян Д. Ю. // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – №5. – С. 60-69.
54. Методи профілактики спайок під час лапароскопії при апоплексії яєчника / Н.С. Кучерина, М.І. Козуб, Г.І. Губіна-Вакулік, С.Б. Павлов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 3. – С. 22-24.
55. Мясников А.Д., Липатов В.А. К вопросу о современных принципах профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости. Современные подходы науки и практики в хирургии: Материалы межрегиональной конференции, посвященной 70-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора В.И. Булынина.: Сборник. Воронеж, 2002. – С. 154-157.
56. Нетяга А.А. Изучение процессов регенерации брюшины в изолированных условиях / А.А. Нетяга, В.А. Липатов, Л.В. Гайдукова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2005. – № 2. – С. 57-63.
57. Ничитайло М.Ю., Скумс А.В. Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствия / М.Ю. Ничитайло, А.В. Скумс. – К.:Макком, 2006. – 344 с.
58. О состоянии обмена коллагена при иммобилизации и электропунктуре / П.Н. Шараев, М.П. Виленская, В.Г. Иванов [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – № 3. – С. 304–306.
59. Об'єктивізація перебігу ранового процесу / І.Д. Герич, О.М. Дворчин, Н.О. Дворчин [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11 – 12. – С. 53.
60. Обоснование антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде у гинекологических больных пожилого возраста / М.З. Дугиева, Н.В. Стрижова, З.З. Багдасарова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2004. – № 2. – С. 35–38.
61. Осипов В.И. Патогенетическое лечение и профилактика спаечной болезни органов брюшной полости: Автореф. дис... д.мед.н. - Саратов, 1994. – 19 с.

62. Осипов В.И. Прогнозирование спаечной болезни после операций по поводу разлитого перитонита / В.И. Осипов, А.А. Герасимов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1996. – № 3. – С. 19–21.
63. Особенности гликозилирования эпидермиса и дермы при образовании гипертрофических и келоидных рубцов / Ю.Г. Барановский, Н.Н. Волобуев, В.В. Жебровский [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11 – 12. – С. 48.
64. Показатели обмена биополимеров соединительной ткани при многократном стрессе / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Е.Г. Бутолин [и др.] // Украинский биохимический журнал. – 1987. – Т. 59, № 3. – С. 85–87.
65. Покидько М.І. Визначення судинної реактивності як показника індивідуальної схильності до спайкоутворення // Галицький лікарський вісник. – 2000. - № 1. – С. 83-86.
66. Покидько М.І. Клінічні та експериментальні основи прогнозування спайкової хвороби очеревини / М.І. Покидько, І.П. Феджага // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 3. – С. 84–87.
67. Покидько М.І. Патоморфогенез, клініка, діагностика та лікування спайкової хвороби на основі визначення індивідуальної судинної реактивності організму (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.03 „Хірургія” / М.І. Покидько. – К., 2002. – 45с.
68. Покидько М.І. Клінічні та експериментальні основи прогнозування спайкової хвороби очеревини / Покидько М.І., Феджага І.П. // Шпитальна хірургія.- 2001.- № 3.- С. 84-87.
69. Попов А.А. Спаечная болезнь как проблема репродукции и методы ее профилактики. / Попов А.А., Мананникова Т.Н., Шагинян Г.Г., Мачанските О.В., Рамазанов М.Р., Глухов Е.Ю. // Российский вестник акушера-гинеколога. –2005. – № 4. – С. 47-49.
70. Попов А. А. Профилактика спаечной болезни в гинекологии / Попов А.А., Мананникова Т. Н., Глухов Е. Ю. / Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 6. – С. 20-24.

71. Применение противоспаечного барьера интерсид (ТС7) при гинекологических реконструктивно-пластических операциях / О.А., Мынбаев, Л.В. Адамян, Н.А. Радченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 47–51.
72. Природные антиоксиданты – как гепатопротекторы / Н.Д. Бунятян, О.А. Герасимова, Т.С. Сахарова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – Т. 62, № 2. – С. 64–67.
73. Прогностические возможности использования иммуногенетических маркеров при спаечной болезни брюшной полости / О.М. Маршава, Л.Т. Тохадзе, Л.Д. Лагвилава // Клінічна хірургія. – 2006. – № 10. – С. 18–19.
74. Профилактика спаечной болезни брюшной полости / А.А. Воробьев, А.Г. Бебуришвили, Е.Е. Писарева [и др.] // Хирургия. – 1998. – № 3. – С. 65–68.
75. Профилактика, диагностика и хирургическое лечение спаечного процесса брюшной полости у детей / М.Н. Иванова, А.К. Коновалов, А.В. Сергеев [и др.] // Хирургия. – 1996. – № 4. – С. 67–69.
76. Профілактика злукового процесу органів черевної порожнини / +Є.Ю. Мірошниченко [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2000. – №1. – С. 130-133.
77. Путятин С.В. Спаечная болезнь после аппендэктомии и ее профилактика / С.В. Путятин // Клиническая хирургия. – 1981. – № 4. – С. 22–24.
78. Ремиш В.В. Повреждение основных компонентов стромальных биоструктур организма и его фармакологическая коррекция: дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.01 / Владимир Васильевич Ремиш. – Кишинев, 2005. – 225 с.
79. Рыбачков В.В. Нейрогуморальные изменения при острой кишечной непроходимости / В.В. Рыбачков, М.И. Майоров, О.А. Маканов // Вестник хирургии. – 2005. – Т. 164, № 1. – С. 25–28.
80. Сафонова О.В. Изменения связанного со здоровьем качества жизни хирургических больных на модели группы пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (14.00.27-хирургия) / Воронежская

- государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, 2005. – 138 с.
81. Свинцицкий А.С. Растительные гепатопротекторы в комплексном лечении больных хроническими гепатитами // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 11-12 (193-194). – С. 13-14
 82. Серов В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер.- М.: Медицина, 1981. – 312 с.
 83. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина. –1994. – 544 с.
 84. Соколов В.Ю. Особливості обміну вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини у хворих з гострими шлунково-кишковими кровотечами виразкової етіології / В.Ю. Соколов // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 44–47.
 85. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / Соколовский В.В. – С.-Пб.: Медицинская академия последипломного образования, 1996. – 33 с.
 86. Степанов Ю.М., Косинська С.В. Оцінка ефективності препарату Симепар у хворих із патологією печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 3. – С.75-77.
 87. Толстых П.И. Хирургический дренаж в лечении послеоперационных ран и полостей / П.И. Толстых, Ю.П. Юнус, Р.З. Макушкин // Хирургия. – 1989. – № 5. – С. 133–141.
 88. Торопов Ю.Д. Внутрибрюшинное введение раствора фибринолизина, гидрокортизона, новокаина и влияние его на свертываемость крови больных острой спаечной непроходимостью кишечника / Ю.Д. Торопов // Клиническая хирургия. – 1978. – № 4. – С. 48–50.
 89. Тужилин С.А., Самгина Т.С., Поликарпова Э.Г. Метод определения эластазы в сыворотке крови и дуоденальном содержимом // Лабораторное дело.- 1971.- №1.- С.43-48.

90. Филенко Б.П. Возможности профилактики и лечения острой спаечной кишечной непроходимости: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.27 / Б.П. Филенко. – Санкт-Петербург, 2000. – 335 с.
91. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки / Н.В. Харченко // Ліки України.– 2004.– № 3.– С. 14–18.
92. Чехлов М. В. Лікування та профілактика спайкової хвороби черевної порожнини (експериментально-клінічне дослідження). - Автореф. дис. ... к.мед.н. - К., 2011. - 24 с.
93. Шальков Ю.Л. Дискуссионные аспекты спаечного синдрома / Ю.Л. Шальков // Вестник хирургии. – 1996. – № 5. – С. 99–103.
94. Электронно-микроскопическое исследование лимфоцитов у больных с острой спаечной непроходимостью кишечника / В.Т. Зайцев, В.В. Бойко, В.П. Невзоров [и др.] // Клінічна хірургія. – 2000. – № 2. – С. 16–19.
95. A modern biomaterial for adhesion prevention / G.S. diZerega, S. Cortese, K.E. Rodgers [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. B Appl Biomater. – 2007. – V. 81(1). – P. 239–250.
96. A neurokinin-1 receptor antagonist decreases adhesion reformation after laparoscopic lysis of adhesions in a rat model of adhesion formation / S.G. Prushik, C.B. Aarons, R. Matteotti [et al.] // Surg. Endosc. – 2007. – V. 21 (10). – P. 1790–1795.
97. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine / D.E. Beck, Z. Cohen, J.W. Fleshman [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2003. – V. 46(10). – P. 1310–1319.
98. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation / B.W. Hellebrekers, J.J. Emeis, T. Kooistra [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – V. 83(1). – P. 122 –129.
99. Adenoviral-mediated gene expression of hepatocyte growth factor prevents postoperative peritoneal adhesion in a rat model / H.J. Liu, C.T. Wu, H.F. Duan [et al.] // Surgery. – 2006. – V. 140(3). – P. 441–447.

100. Adhesion formation and intraperitoneal catheters: histologic findings in a rat model / G.C. Zografos, K.M. Simeonidis, E.G. Messaris [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – V. 83(2). – P. 516–518.
101. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. BJ. Monk, ML. Berman, FJ. Montz, *Am J Obstet Gynec*, 1994, vol. 170(5), pp. 1396-1403.
102. Adibelli M.A. Does povidone-iodine liposome hydrogel influence postoperative intra-abdominal adhesions? / M.A. Adibelli, A.H. Ozcan, K. Kismet // *Chir. Belg.* – 2006. – V. 106(5). – P. 578–580.
103. Alpay Z. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis / Z. Alpay, G.M. Saed, M.P. Diamond // *J. Soc. Gynecol. Investig.* –2006. –V. 13(6). – P. 390–398.
104. Alponat A. Prevention of adhesions by Seprafilm, an absorbable adhesion barrier: an incisional hernia model in rats /A. Alponat,S.R. Lakshminarasappa, N. Yavuz et al. // *Am Surg.* -1997. -№9. -P. 818-827.
105. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing / S. Arikan, G. Adas, G. Barut [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2005. – V. 189(2). – P. 155–160.
106. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility / C. Farquhar, P. Vandekerckhove, A. Watson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – № 2. – CD000475.
107. Baykal A, Onat D, Rasa K, Renda N, Sayek I. The effects of polyglycolic acid and polypropylene meshes on postoperative adhesion formation in mice. // *World J Surg* -1997. -№21. -P. 579-583.
108. Baykal A. The effect of octreotide on postoperative adhesion formation // Baykal A., Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A, Sayek I. – *Can J Surg.* – 2000. – Feb;43(1). – P.43-47.
109. Beck D.E. The role of Seprafilm® bioresorbable membrane in adhesion prevention // *Eur J Surg Suppl.* – 1997. - № 577. – P. 49-55.

110. Beck D.E., Cohen Z., Fleshman J.W. et al. Prospective, randomized, multicentre, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery // *Dis Colon Rectum*. – 2003. - №46. – P. 1310-1319.
111. Becker J.M., Dayton M.T., Faxio V.W. et al. Prevention of post-operative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane. A prospective, randomized, double-blind multicenter study // *J Am Coll Surg*. – 1996. - №183. –P. 297-306.
112. Bergstrom M., Falk P., Holmdahl L. CO2 promotes plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human mesothelial cells // *Surg Endosc*. – 2003. - №17 (11). – P. 1818-1822.
113. Berkson B.M. A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), silymarin, and selenium: three case histories // *Med. Klin*. – 1999. – Vol. 94, Suppl. 3. – P. 84-89.
114. Bird S.D. Mesothelial primary cilia of peritoneal and other serosal surfaces / S.D. Bird // *Cell Biol. Int*. – 2004. – V. 28(2). – P. 151–159.
115. Breborowicz A. Is normal saline harmful to the peritoneum? / A. Breborowicz, D.G. Oreopoulos // *Perit. Dial. Int*. – 2005. – V. 25, Suppl 4. – P. 67–70.
116. Buckenmaier C.C. Effect of the antiadhesive treatments, carboxymethylcellulose combined with recombinant tissue plasminogen activator and Seprafilm, on bowel anastomosis in the rat / C.C. Buckenmaier, M.A. Summers, S.P. Hetz // *Am. Surg*. – 2000. – V. 66 (11). – P. 1041–1045.
117. Burns J.W., Skinner K., Colt J. et al. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. – *J. Surg. Res*. – 1995. – № 59. – P. 644-652.
118. Cahill R.A. Enteric bacteria and their antigens may stimulate postoperative peritoneal adhesion formation / R.A. Cahill, J.H. Wang, H.P. Redmond // *Surgery*. – 2007. – 141(3). – P. 403–410.
119. Can angiotensin converting enzyme inhibitors prevent postoperative adhesions? / N. Bulbulla, Y.S. Ilhan, C. Kirkil [et al.] // *J. Surg. Res*. – 2005. – V. 125(1). – P. 94–97.

120. Carbon dioxide pneumoperitoneum prevents intraperitoneal adhesions after laparotomy in rats. / G. Miyano, A. Yamataka, T. Doi [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – V. 41(5). – P. 1025–1028.
121. Characteristics of genesis and development of peritoneal adhesion by different causes: experiment with rats / Z.L. Zhang, X.L. Zhou, J.Q. Ru. [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2006. – V. 86(46). – P. 3285–3289.
122. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication / N. Chegini // *Front. Biosci.* – 2002. – V. 7. – P. 91–115.
123. Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe / P. Lundorff, J. Donnez, M. Korell, A.J.M. Audebert, K. Block, G.S. diZerega // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol.20. – N2. – P. 514–520.
124. Coincidence of connective tissue growth factor expression with fibrosis and angiogenesis in postoperative peritoneal adhesion formation / K. Thaler, J.A. Mack, M. Berho [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2005. – V. 37(4). – P. 235–241.
125. Coleman M.G., McLain A.D., Moran B.J. Impact of previous surgery on time taken for incisions and division of adhesions during laparotomy. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1297-1299.
126. Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model / C.C. Buckenmaier, A.E. Pusateri, R.A. Harris [et al.] // *Am. Surg.* – 1999. – V. 65(3). – P. 274–282.
127. 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. – V. 20(7). – P. 2021–2024.
128. Control and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2006. – V. 86(5 Suppl). – P. 1–5.
129. Crosslinked hyaluronan hydrogels containing mitomycin C reduce postoperative abdominal adhesions / Y. Liu, H. Li, X.Z. Shu [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – V. 83, Suppl 1. – P. 1275–1283.

130. Cross-linked poly (gamma-glutamic acid) attenuates peritoneal adhesion in a rat model / Y. Izumi, M. Yamamoto, M. Kawamura [et al.] // *Surgery*. – 2007. – V. 141(5). – P. 678–681.
131. De Cherney A.H., di Zerega G.S. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers // *Surg Clin North Am.* – 1997. – №77. – P. 671-688.
132. Development of peritoneal adhesions in macrophage depleted mice / S.H. Burnett, B.J. Beus, R. Avdiushko [et al.] // *J. Surg. Res.* –2006. – V. 131(2). – P. 296–301.
133. Dextran-based in situ cross-linked injectable hydrogels to prevent peritoneal adhesions / T. Ito, Y. Yeo, C.B. Highley [et al.] // *Biomaterials*. – 2007. – V. 28(23) – P. 3418–3426.
134. di Zerega G.S. Biochemical events in peritoneal tissue repair / G.S. diZerega // *Eur. J. Surg. Suppl.* – 1997. – V. 577. – P. 10 –16.
135. di Zerega G.S. The peritoneum and its response to surgical injury // *Prog. Clin. Biol. Res.* –1990.- Vol.358.- P.1-11.
136. di Zerega G.S. Contemporary adhesion prevention. // *Fertility and Sterility*. - 1994, Vol.61. -№2 -P. 219-235.
137. di Zerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation. In di Zerega G.S. (ed.) *Peritoneal Surgery*. – 2000. – Springer-Verlag, New York. – P. 3–37.
138. di Zerega G.S. The peritoneum: Postsurgical repair and adhesion formation; in Rock J.A., Murphy A.A., Jones H.W. (eds) // *Female Reproductive Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins. – 1992. – P. 2-18.
139. di Zerega G.S., Campeau J.D. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions: Crystalloid and dextran // *Infertil Reprod Med Clin North Am.* – 1994. - №5. – P. 463-478.
140. di Zerega G.S., Roth R., Johns D.B. Quantitation of peritoneal adhesions and correlation with clinical outcomes // *Infertil. Reprod. Med. Clin.* – 2000. – №14. – P.431–456.

141. di Zerega G.S., Verco S.J., Young P. et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery // *Hum Reprod.* – 2002. - №17 (4). – P. 1031-1038.
142. Diamond M.P. Incidence of postsurgical adhesions. – Springer-Verlag, New York. – 2000. – P. 217–220.
143. Diamond M.P. Modulation of the expression of peroxisome proliferators-activated receptors in human fibroblasts / M.P. Diamond, G. Saed // *Fertil. Steril.* – 2007. – V. 87(3). – P. 706–709.
144. Diamond M.P. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study / Seprafilm Adhesion Study Group. – *Fertil Steril.* – 1996. – V.66. – P. 904–910.
145. Diamond M.P. Use of the PROACT System for reduction of postsurgical peritoneal adhesions / M.P. Diamond, K. Stecco, A.J. Paulson // *Fertil. Steril.* – 2003. – V. 79(1). – P. 198–202.
146. Diamond M.P., Linsky C.B., Cunningham T. et al. Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model // *Fertil Steril.* – 1991. - №55. – P. 389-394.
147. Diamond M.P., Luciano A., Johns D.A., Dunn R., Young P. and Bieber E. Reduction of postoperative adhesions by N,O-carboxymethylchitosan: a pilot study // *Fertil Steril.* – 2003. – V.80 . – P.631–636.
148. Differently charged polypeptides in the prevention of post-surgical peritoneal adhesions / L. Nehéz, B. Tingstedt, J. Axelsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 42(4). – P. 519–523.
149. Drollette C.M., Badawy S.Z.A. Pathophysiology of pelvic adhesions: Modern trends in preventing infertility // *J Reprod Med.* – 1992. - №37. – P. 107-122.
150. Duffy D.M., di Zerega G.S. Adhesion controversies: Pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them // *J Reprod Med.* – 1996. - №41.- P. 19-26.
151. Duffy D.M., di Zerega G.S. Is peritoneal closure necessary? // *Obstet Gynecol Surv.* – 1994. - №49. – P. 817-822.

152. Effect of a matrix metalloproteinase activity and TNF-alpha converting enzyme inhibitor on intra-abdominal adhesions / U. Mirastschijski, K. Johannesson, B. Jeppsson [et al.] // *Eur. Surg. Res.* –2005. – V. 37(1). – P. 68–75.
153. Effect of adding more than 3% oxygen to carbon dioxide pneumoperitoneum on adhesion formation in a laparoscopic mouse model / O.A. Elkelani, M.M. Binda, C.R. Molinas [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – V. 82(6). – P. 1616–1622.
154. Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice / Binda M.M., C.R. Molinas, P. Hansen [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2006. – V. 86(1). – P. 166–175.
155. Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic activity / M.N. Vipond, S.A. Whawell, J.N. Thompson [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 1994. – V. 74. – P. 367–375.
156. Effect of intraperitoneal antiadhesive fluids in a rat peritonitis model / S.A. Müller, K.H. Treutner, G. Haase [et al.] // *Arch. Surg.* – 2003. – V. 138(3). – P. 286–290.
157. Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat / B.W. Hellebrekers, G.C. Trimbo-Kemper, C.A. van Blitterswijk [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – V. 15(6). – P. 1358–1363.
158. Efficacy of bioactive polypeptides on bleeding and intra-abdominal adhesions / B. Tingstedt, L. Nehéz, B. Lindman [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2007. – V. 39(1). – P. 35–40.
159. Ellis H. Internal overheating: the problem of intraperitoneal adhesions. *World J Surg* 1980, 4: 303-306.
160. Ellis H. Intraabdominal and postoperative peritoneal adhesions / H. Ellis // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005. – V. 200(5). – P. 641–644.
161. Ellis H. The clinical significance of adhesions: Focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 5-9.
162. Elwell R.J., Volino L.R., Frye R.F. Stability of cefepime in icodextrin peritoneal dialysis solution // *Ann Pharmacother.* – 2004. - №38 (12). – P. 2041-2044.

163. Eubanks S., Schauer P.R. Laparoscopic surgery; in Sabiston D.C., Lyerly H.K. (eds): *Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, ed 15. - Philadelphia: Saunders. – 1997. – P. 801-807.
164. Evaluation of adhesion formation, mesh fixation strength, and hydroxyproline content after intraabdominal placement of polytetrafluoroethylene mesh secured using titanium spiral tacks, nitinol anchors, and polypropylene suture or polyglactin 910 suture / C.S. Joels, B.D. Matthews, K.W. Kercher [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2005. – V. 19(6). – P. 780–785.
165. Evaluation of postoperative peritoneal adhesion formation following perioperative nicotine administration / E.T. Condon, R.A. Cahill, D.B. O'malley [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2007. – V. 140(1). – P. 135 –138.
166. Fazio V.W., Cohen Z., Fleshman J.W. et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm a adhesion barrier after intestinal resection. // *Dis. Colon Rectum*, 2006, vol. 49, -№ 1, -P. 1-11.
167. Ford J., English J., Giannopoulos T. Long-term follow up of pain and quality of life scores after laparoscopic adhesiolysis. Abstract 001 // *Reviews in Gynaecological Practice.* – 2003. - №3 (1). - Supplement: 1.
168. Frankfurter D., De Cherney A.H. Pelvic adhesive disease // *Postgrade Obstet Gynecol.* – 1996. - №16. – P. 1-5.
169. Frascini F., Demartini G., Esposti D. Pharmacology of Silymarin // *Clin. Drug Invest.* – 2002. – Vol. 22 (1). – P. 51-65.
170. Galan N., Leader A., Malkinson T. et al. Adhesion prophylaxis in rabbits with Surgicel and two absorbable microsurgical sutures // *J Reprod Med.* – 1983. - №28. – P. 662-664.
171. Goldberg J.M., Toledo A.A., Mitchel D.E. An evaluation of the Gore-Tex surgical membrane for the prevention of post-operative peritoneal adhesions // *Obstet Gynecol.* – 1987. - №70. – P. 846-848.
172. Gomel V., Urman B., Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention // *J Reprod Med.* – 1996. - №41. – P. 35-41.
173. Griffin A., Malinak L. Peritoneal closure /// *Prog Clin Biol Res.* – 1993. - №381. – P. 97-100.

174. Gutmann J.N., Diamond M.P. Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention; in Azziz R., Murphy A.A. (eds) // *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. New York: Springer. – 1992. – P. 55-64.
175. Gutmann J.N., Penzias A.S., Diamond M.P. Adhesions in reproductive surgery; in Wallach E.E., Zaccur H.A. (eds): *Reproductive Medicine and Surgery*. St. Louis, Mosby. – 1995. – P. 681-693.
176. Gutt C.N., Oniu T., Schemmer P. et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? // *Surg Endosc.* – 2004. - №18. – P. 898-906.
177. Haney A.F. Removal of surgical barriers of expanded polytetrafluoroethylene at second-look laparoscopy was not associated with adhesion formation // *Fertil Steril.* – 1997. - № 68. – P. 721-723.
178. Harris E.S. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents / E.S. Harris, R.F. Morgan, G.T. Rodeheaver // *Surgery.* – 1995. V. 117, № 6. – P. 663–669.
179. Holdmachl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation / L. Holdmachl // *Eur. J. Surg. Suppl.* – 1997. – V. 577. – P. 24 –31.
180. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh--a randomized, controlled study. // *Surgery* -1999. -№2. Vol.125. -P. 211-217.
181. Hosie K., Gilbert J.A., Kerr D. et al. Fluid dynamics in man of an intraperitoneal drug delivery solution: 4% icodextrin // *Drug Deliv.* – 2001. - № 8 (1). – P. 9-12.
182. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis / E. Garbuzenko, A. Nagler, D. Pickholtz [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2002. – V. 32(2). – P. 237–246.
183. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis / Jiménez- J.A. Heffernan, A. Aguilera, L.S. Aroeira [et al.] // *Virchows Arch.* – 2004. – V. 444(3). – P. 247–256.

184. In situ cross-linkable hyaluronan hydrogels containing polymeric nanoparticles for preventing postsurgical adhesions / Y. Yeo, T. Ito, E. Bellas [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – V. 245(5). – P. 819–824.
185. Inhibition of CCL1-CCR8 interaction prevents aggregation of macrophages and development of peritoneal adhesions / A. Hoshino, Y.I. Kawamura, M. Yasuhara [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – V. 178(8). – P. 5296–5304.
186. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model / M. Wallwiener, S. Brucker, H. Hierlemann [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2006. – V. 86, Suppl 4. – P. 1266–1276.
187. Interceed (TC7) Adhesions Barrier Study Group: Prevention of postsurgical adhesions by In terceed (TC7), an absorbable adhesion barrier: A prospective, randomized multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1989; 51: 933-938.
188. Intestinal blood flow alterations in postoperative intraabdominal adhesion formation and the role of Endothelin-1 blockade / O. Günal, S. Ghandour, M. Deniz [et al.] // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2006. –V. 12(2). – P. 101–106.
189. Intraabdominal adhesion formation of polypropylene mesh. Influence of coverage of omentum and polyglactin / J. Conze, K. Junge, U. Klinge [et al.] // *Surg. Endosc.* –2005. – V. 19(6). – P. 798–803.
190. Intraperitoneal octenidindihydro-chloride - phenoxyethanol solution to prevent peritoneal adhesion formation in a rat peritonitis model // N. Güzelsağaltici, S. Girgin, E. Gedik [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – V. 86(4). – P. 395–400.
191. Johns D.A., Ferland R. Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *Fertil Steril* 2002; 77: S21-S22.
192. Johns D.B., Keyport G.M., Hoehler F. diZerega G.S. Intergel adhesions prevention study group: reduction of postsurgical adhesions with intergel adhesion prevention solution. A multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery // *Fertil Steril.* – 2001. – N76 . – P. 595–604.

193. Krebs H.B., Goplerud D.R. Mechanical intestinal obstruction in patients with gynecologic disease: A review of 368 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 577-583.
194. Kresch A.J., Seifer D.B., Sachs L.B. et al. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 672-674.
195. Larsson B. Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynecologic surgery: A review of 13 clinical studies. *J Reprod Med* 1996; 41: 27-34.
196. Li T.C., Cooke I.D. The value of an absorbable adhesion barrier, Interceed, in the prevention of adhesion reformation following microsurgical adhesiolysis. *Br J Obstet Gynaec* 1994; 101: 335-339.
197. Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M. et al. Peritoneal adhesions: ethiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. // *Dig. surgery*, 2001, -№ 18, -P. 260-273.
198. Linsky C.B., Diamond M.P., di Zerega G.S. et al. Effect of blood on the efficacy of barrier adhesion reduction in the rabbit uterine horn model. *Infertility* 1988; 11: 273-280.
199. Liu L.S., Berg R.A. Adhesion barriers of carboxymethyl cellulose and polyethylene oxide composite gels // *J. Biomed. Met. Res.* – 2002. – N.63. – P. 326–332.
200. Liu Y. Reduced postoperative intra-abdominal adhesions using Carbylan-SX, a semisynthetic glycosaminoglycan hydrogel / Y. Liu, X.Z. Shu, G.D. Prestwich // *Fertil. Steril.* – 2007. – V. 87(4). – P. 940–948.
201. Luijendijk R.W., de Lange D.C.D., Wauters C.C.A.P. et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996; 223: 242-248.
202. Lundorff P., Hahlin M., Kallfelt B. et al. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: A randomized trial versus laparotomy // *Fertil Steril* 1991. - №55. – P. 911-915.
203. Mage G., Wattiez A., Canis M., Pouly J.L., Alexandre F. and Bruhat M. Classification of adhesion. // diZerega G.S. (ed.) *Peritoneal Surgery.* – 2000. – Springer-Verlag, New York. – P. 221–228.

204. Malinak L.R., Young A.E. Peritoneal closure: When and why // *Contemp Obstet Gynecol.* – 1997. - №42. – P. 102-112.
205. Mast cell dynamics and involvement in the development of peritoneal adhesions in the rat / X. Xu, O. Pappo, E. Garbuzenko [et al.] // *Life Sci.* –2002. – V. 70(8). – P. 951–967.
206. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions / R.A. Cahill, J.H. Wang, S. Soohkai [et al.] // *Surgery.* – 2006. – V. 140(1). – P. 108–112.
207. Mecke H., Semm K., Freys I. et al. Incidence of adhesions in the pelvis after pelvoscopic operative treatment of tubal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1985; 28: 202-204.
208. Menzies D. Peritoneal adhesions: Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu Surg* 1992; 24: 27-45.
209. Menzies D. Post-operative adhesions: Their treatment and relevance in clinical practice // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1993. - №75. – P. 147-153.
210. Menzies D., Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1990. - №72. – P. 60-63.
211. Menzies D., Pascual M.H., Walz M.K. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2006. - №88 (4). – P. 375-382.
212. Metabolic regulation of collagen I in fibroblasts isolated from normal peritoneum and adhesions by dichloroacetic acid / M.P. Diamond, E. El-Hammady, R. Wang [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – V. 187(6). – P. 1456 –1460.
213. Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats / H.G. Yilmaz, I.H. Tacyildiz, C. Keles [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – V. 84, Suppl 2. – P. 1083–1088.
214. Monk B.J., Berman M.L., Montz F.J. Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance, etiology and prevention // *Am J Obstet Gynecol.* - 1994.- №170. – P. 1396-1403.

215. Montz F.J., Shimanuki T., di Zerega G.S. Post-surgical mesothelial remesothelialization; in de Cherney AH, Polan ML (eds) // *Reproductive Surgery: Chicago: Year Book, Medical Publishers.* – 1986. – P. 31-47.
216. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions / M. Binnebösel, U. Klinge, R. Rosch [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2007. V. 393(1). – P. 59–66.
217. Mutsaers S.E. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair / S.E. Mutsaers // *Respirology.* – 2002. – V. 7(3). – P. 171–191.
218. Mutsaers S.E. The mesothelial cell / S.E. Mutsaers // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2004. – V. 36(1). – P. 9–16.
219. Muzes G., Deak G., Lang I. et al. Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol) // *Orv. Hetil.* – 1990. – Vol. 131. – P. 863-866 ***
220. Nezhat C.R., Nezhat F.R., Silfen S.L. et al. Laparoscopic myomectomy // *Int J Fertil.* – 1991. - №36. – P. 275-280.
221. Nornoo A.O., Elwell R.J. Stability of vancomycin in icodextrin peritoneal dialysis solution // *Ann Pharmacother.* – 2006. - 40 (11). – P. 1950-1954.
222. Novel treatment in peritoneal adhesion prevention: protection by polypeptides / L. Nehéz, B. Tingstedt, D. Vödrös [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 41(9). – P. 1110–1117.
223. Nygaard I.E., Squatrito R.C. Abdominal incisions from creation to closure // *Obstet Gynecol Surv.* – 1996. - №51. – P. 429-436.
224. O’Leary D.P., Coakley J.B. The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions // *Ann R Coll Surg Engl.* - 1992. - №74.- P. 134.
225. Omentum prevents intestinal adhesions to mesh graft in abdominal infections and serosal defect / Karabulut B., Sönmez K., Türkyilmaz Z. et al. // *Surg. Endosc.* - 2006. - V. 20(6). – P. 978-982.
226. Operative Laparoscopy Study Group: Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures // *Fertil Steril* 1991. - №55. – P. 700-704.

227. Ottinger W.L. Small bowel obstruction; in Morris P.J., Malt R.A. (eds) // Oxford Textbook of Surgery. New York: Oxford University Press. – 1994. – P. 961-965.
228. Pagidas K., Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed (TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation // Fertil Steril. - 1992. - №57. – P. 199-201.
229. Palaia I. Prevention of postoperative adhesions / Palaia I., Boni T., Angioli R., et al. // Minerva Ginecol. – 2009. – Feb61(1). – №57. – P.66.
230. Paradoxical inflammatory reaction to Seprafilm: case report and review of the literature / M. David, B. Sarani, F. Moid [et al.] // South Med. J. – 2005. – V. 98(10). – P. 1039–1041.
231. Pares A., Planas R., Torre M. et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial // J. Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 615-621
232. Pentoxifylline, a methyl xanthine derivative, reduces peritoneal adhesions and increases peritoneal fibrinolysis in rats / O.R. Tarhan, I. Barut, R. Sutcu [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. – 2006. – V. 209(3). – P. 249–55.
233. Peritoneal adhesiolysis; in: National Inpatient Profile 1993 // Baltimore: HCIA. - 1994. - №427. – P. 653-655.
234. Peritoneal adhesion prevention with an in situ cross-linkable hyaluronan gel containing tissue-type plasminogen activator in a rabbit repeated-injury model / Y. Yeo, E. Bellas, C.B. Highley [et al.] // Biomaterials. – 2007. – V. 28(25). – P. 3704–3713.
235. Peritoneal adhesion: pathophysiology / G. Fabiano, A. Pezzolla, R. Mariorino [et al.] // G. Chir. – 2008. – V. 29, № 3. – P. 115–125.
236. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management / T. Liakakos, N. Thomakos, P.M. Fine [et al.] // Dig. Surg. – 2001. – V. 18(4). – P. 260–273.
237. Peritoneal mesothelium – the role in fibrin transformations / M. Winckiewicz, R. Staniszewski, A. Połubińska [et al.] // Przegl Lek. – 2006. – V. 63(9.) – P. 78–81.

238. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is expressed by rat peritoneal mesothelial cells: its potential role in peritoneal cavity local defense / Y.F. Zhang, X. Yang, Y.J. Zhang [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2006. – V. 26(6). – P. 602–611.
239. Pijlman, B.M., Dorr, P.J., Brommer, E.J., and Vemer, H.M. Prevention of adhesions. // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, -1994. -№53. №3. -P. 155-163.
240. Poly (vinyl alcohol) membranes for adhesion prevention / C. Weis, E.K. Odermatt, J. Kressler [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2004. – V. 70(2). – P. 191–202.
241. Possible effects of hepatocyte growth factor for the prevention of peritoneal fibrosis / K. Matsuo, Y. Maeda, Y. Naiki [et al.] // *Nephron Exp. Nephrol.* – 2005. – V. 99(3). – P. 87–94.
242. Possible role of hepatocyte growth factor in regeneration of human peritoneal mesothelial cells / Y. Naiki, K. Matsuo, T. Matsuoka [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2005. – V. 28(2). – P. 141–149.
243. Possible role of natural immune response against altered fibroblasts in the development of post-operative adhesions / Z. Alpay, M.S. Ozgönel, S. Savaşan [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2006. – V. 55 (6). – P. 420–427.
244. Post-surgical adhesion reformation is inhibited by Oxiplex adhesion barrier gel / Berg R.A., Rodgers K.E., Cortese S., Espinoza T., Roda N. and di Zerega G.S. // *World Meeting on Minimally Invasive Surgery in Gynecology.* – Rome. – 2003. – P. 17–21.
245. Preliminary assessment of postoperative adhesion formation after laser-assisted mesh fixation to the peritoneal surface / R.J. Lanzafame, I. Stadler, P. Brondon [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2005. – V. 15(2). – P. 105–111.
246. Prevention of adhesion formations following repair of abdominal wall defects with prosthetic materials (an experimental study) / O. Alimoglu, A. Akcakaya, M. Sahin [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2003. – V. 50(51). – P. 725–728.

247. Prevention of intraabdominal adhesions produced by polypropylene mesh / H. Besim, Y. Yalçın, O. Hamamcı [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2002. – V. 34(3). – P. 239–243.
248. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats / F. de la Portilla, I. Ynfante, D. Bejarano [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2004. – V. 47(12). – P. 157–161.
249. Prevention of peritoneal adhesions to intraperitoneal prostheses. An experimental study in pigs / J.A. Martín-Cartes, S. Morales-Conde, J.M. Suárez-Grau [et al.] // *Cir. Esp.* – 2006. – V. 80(4). – P. 214–219.
250. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol/sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study / Z. Cohen, A.J. Senagore, M.T. Dayton [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2005. – V. 48(6). – P. 1130–1139.
251. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: effects of lysozyme, polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid / L. Nehéz, D. Vödrös, J. Axelsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 40(9). – P. 1118–1123.
252. Preventive effect of gelatinizedly-modified chitosan film on peritoneal adhesion of different types / X.L. Zhou, S.W. Chen, G.D. Liao [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 13(8). – P. 1262–1267.
253. Protective effect of aminoguanidine against oxidative stress in an experimental peritoneal adhesion model in rats / C. Ara, A.B. Karabulut, H. Kirimlioglu [et al.] // *Cell Biochem. Funct.* – 2006. – V. 24(5). – P. 443–448.
254. Punch M.R., Roth R.S. Adhesions and chronic pain: An overview of pain and a discussion of adhesions and pelvic pain. *Prog Clin Biol Res* 1993; 381: 101-120.
255. Raftery A.T. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981; 13: 397-401.
256. Ray N.F., Larsen J.W., Stillman R.J. et al. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 271-276.

257. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection / V.W. Fazio, Z. Cohen, J.W. Fleshman [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2006. – V. 49(1). – P. 1–11.
258. Regulation of expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions / M.P. Diamond, E. El-Hammady, R. Wang [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – V. 190 (4). – P. 926–934.
259. Reijnen M.M. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan / M.M. Reijnen, R.P. Bleichrodt, H. van Goor // *Br. J. Surg.* – 2003. – V. 90(5). – P. 533–541.
260. Risberg B. Adhesions: preventive strategies / B. Risberg // *Eur. J. Surg. Suppl.* – 1997. – V. – 577. – P. 32–39.
261. Roberts L.M. Effects of laparoscopic lavage on adhesion formation and peritoneum in an animal model of pelvic inflammatory disease / L.M. Roberts, J.S. Sanfilippo, S. Raab // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2002. – V. 9(4). – P. 503–507.
262. Rock J.A. Infertility: Surgical aspects; in Yen S.S.C., Jaffe R.B. (eds): *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management.* Philadelphia: Saunders. – 1991. – P. 710-714.
263. Rodgers K.E., di Zerega G.S. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery // *J Invest Surg.* – 1993. - №6. – P. 9-23.
264. Rodgers K.E., Robertson J.T., Espinoza T., Oppelt W., Cortese S., di Zerega G.S. Berg R.A. Reduction of epidural fibrosis in lumbar surgery with Oxiplex adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide // *Spine J.* – 2003. – N.3. – P. 277–284.
265. Rogers K.E., Verco S.J.S., diZerega G.S. Effects of intraperitoneal 4% icodextrin solution on the healing of bowel anastomoses and laparotomy incisions in rabbits // *Colorectal Dis.* – 2003. - №5 (4). – P. 324-330.
266. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation / X. Xu, A. Rivkind, O. Pappo [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – V. 236(5). – P. 593–601.

267. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study / D. Sortini, C.V. Feo, K. Maravegias [et al.] // *J. Invest. Surg.* – 2006. – V. 19(5). – P. 291–297.
268. Role of vascular endothelial growth factor and placental growth factor in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice / C.R. Molinas, R. Campo, M. Dewerchin [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – V. 80, Suppl 2. – P. 803–811.
269. Ryan G., Grobety J., Majino G. Postoperative peritoneal adhesions: A study of mechanisms // *Am J Pathol.* – 1971. - № 65. – P. 117-148.
270. Saed G.M. Expression of transforming growth factor-beta and extracellular matrix by human peritoneal mesothelial cells and by fibroblasts from normal peritoneum and adhesions: effect of Tisseel / G.M. Saed, M. Kruger, M.P. Diamond // *Wound Repair Regen.* – 2004. – V. 12(5). – P. 557–564.
271. Saed G.M. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype / G.M. Saed, M.P. Diamond // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2004. – V. 11 (3). – P. 307–314.
272. Sahakian V., Rodgers R., Halme J. et al. Effects of carbon dioxide saturated normal saline and Ringer's lactate on postsurgical adhesion formation in the rabbit. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 851-853.
273. Saller R., Melzer J., Reichling J. et al. An Updated Systematic Review of the Pharmacology of Silymarin // *Forsch Komplementarmed.* – 2007. – Vol. 14. – P. 70-80
274. Scovill W. Small bowel obstruction; in Cameron JL (ed): *Current Therapy in Surgery.* St. Louis // Mosby. – 1995. – P. 100-104.
275. Shear L., Swartz C., Shinaberger J. et al. Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man // *N Engl J Med.* – 1965. - №272. – P. 123-127.
276. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation / B.W. Hellebrekers, G.C. Trimpos-Kemper, E.A. Bakkum [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2000. – V. 84 (5). – P. 876–881.

277. Sikkink C.J. Hyaluronan-based antiadhesive agents in abdominal surgery: applications, results, and mechanisms of action / C.J. Sikkink, C.J. Zeebregts, M.M. Reijnen // *Surg. Technol. Int.* – 2007. V. 16. – P. 19–29.
278. Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model / C. Batukan, M.T. Ozgun, M. Basbug [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007. – V. 135 (2). – P. 183–187.
279. Sonmez A. Effects of pantothenic acid on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model / A. Sonmez, D. Lurie, C.J. Chuong // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2000. – V. 263(4). – P. 164–167.
280. Soules M.R., Dennis L., Bosarge A. et al. The prevention of postoperative pelvic adhesions: An animal study comparing barrier methods with dextran 70 // *Am J Obstet Gynecol.* – 1982. - №143. – P. 829-834.
281. Soybel D.I. Ileus and bowel obstruction; in Greenfield LJ (ed): *Surgery: Scientific Principles and Practice*. Philadelphia // Lippincott-Raven. – 1997. P. 817-831.
282. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity / C.B. Aarons, P.A. Cohen, A. Gower [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – V. 245(2). – P. 176–184.
283. Stricker B., Blanco J., Fox H.E. The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females // *J Am Coll Surg.* – 1994. - №178. – P. 617-620.
284. The effect of resveratrol on surgery-induced peritoneal adhesions in an experimental model / G. Sogutlu, A.B. Karabulut, C. Ara [et al.] // *Cell Biochem. Funct.* – 2007. – V. 25(2). – P. 217–220.
285. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model / M. Oncel, N. Kurt, F.H. Remzi [et al.] // *J Surg. Res.* – 2001. – V. 101(1). – P. 52–55.
286. The effects of irbesartan and spironolactone in prevention of peritoneal fibrosis in rats / R. Ersoy, A. Celik, O. Yilmaz [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 2007. – V. 27(4). – P. 424–431.

287. The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives / T. Ito, Y. Yeo, C.B. Highley [et al.] // *Biomaterials*. – 2007. – V. 28(6). – P. 975–983.
288. The preventive effect of Rofecoxib in postoperative intraperitoneal adhesions / M. Aldemir, H. Oztürk, C. Erten [et al.] // *Acta Chir. Belg.* – 2004. – V. 104(1). – P. 97–100.
289. The role of simvastatin on postoperative peritoneal adhesion formation in an animal model / H.F. Kucuk, L. Kaptanoglu, N. Kurt [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2007. – V. 39(2). – P. 98–102.
290. The Surgical Membrane Study Group: Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: A multicenter clinical investigation. *Fertil Steril* 1992; 57: 921-923.
291. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation / J. Thompson // *Digestive Surgery*. - 1998. - Vol. 15, - № 2. - P. 153-157.
292. Thompson J.N. Pathogenesis and prevention of adhesion formation / J.N. Thompson, S.A. Whawell // *Br. J. Surg.* – 1995. V. 82. – P. 3–5.
293. Thompson J.N., Paterson-Brown S., Harbourne T. et al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: Possible mechanism of adhesion formation // *Br J Surg*. – 1989. - №76. – P. 382-384.
294. Tissue anti-adhesion potential of ibuprofen-loaded PLLA-PEG diblock copolymer film / J.H. Lee, A.K. Go, S.H. Oh [et al.] // *Biomaterials*. – 2005. – V. 26(6). – P. 671–678.
295. Tissue models of peritoneal fibrosis / J.A. Jimenez-Heffernan, A. Cirugeda, M.A. Bajo [et al.] // *Int. J. Artif. Organs*. – 2005. – V. 28(2). – P. 105–111.
296. Trew G. Consensus in adhesion reduction management // *Obstet Gynaecol.* - 2004. - №6. – P. 2.
297. Tulandi T. Adhesion prevention in laparoscopic surgery // *Int J Fertil Menopausal Stud.* -1996. - № 41. – P. 452-457.
298. Tulandi T. Intraperitoneal instillates. // *Infertil Reprod Med Clin. North Am.* - 1994. - №5. – P. 479-483.

299. Tulandi T., Murray C., Guralnick. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy // *Obstet Gynecol.* - 1993. - № 82. – P. 213-215.
300. Urman B., Gomel V., Jetha N. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model // *Fertil Steril.* – 1991. - №56. – P. 563-567.
301. Use of a high-molecular-weight carboxymethylcellulose in a tissue protective solution for prevention of postoperative abdominal adhesions in ponies / D.J. Murphy, L.S. Peck, C.J. Detrisac [et al.] // *Am. J. Vet. Res.* – 2002. – V. 63(10). – P. 1448–1454.
302. 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. Suárez-Grau [et al.] // *Surg Endosc.* – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 631 – 634.
303. van den Tol P., Ten Raa S., van Grevenstein H. et al. Icodextrin reduces postoperative adhesion formation in rats without affecting peritoneal metastasis // *Surgery.* – 2005. - № 137. – P. 348-354.
304. van der Krabben A.A., Dijkstra F.R., Nieuwenhuijzen M. et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy // *Br J Surg.* – 2000. - 87. – P. 467-471.
305. Verco S.J.S., Peers E.M., Brown C.B. et al. Development of novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies // *Hum Reprod.* – 2000. - №15. – P. 1764-1772.
306. Wallwiener D., Meyer A., Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: An explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers? // *Fertil Steril.* – 1998. - № 69. – P. 132-137.
307. Wilson M.S., Menzies D., Knight A.D., Crowe A.M. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies // *Colorectal Dis.* – 2002. - № 4 (5). – P. 355-360.

308. Wiseman D. Polymers for the prevention of surgical adhesions; in Domb AJ (ed) // *Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy*. New York: Wiley. – 1994. – P. 370-421.
309. Yang X.X. Chinese medicine compound Changtong oral liquid on postoperative intestinal adhesions / X.X. Yang, H.P. Shi, L.B. Hou // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 11(19). – P. 2967–2970.
310. Yung S. Peritoneal mesothelial cell culture and biology / S. Yung, F.K. Li, T.M. Chan // *Perit. Dial. Int.* – 2006. – V. 26(2). – P. 162–173.
311. Zhang Z.L. Preventive effects of chitosan on peritoneal adhesion in rats / Z.L. Zhang, S.W. Xu, X.L. Zhou // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 12(28). – P. 4572–4577.
312. Zografos G.C Adhesion formation: intraperitoneal catheters in surgical practice / G.C. Zografos, K.M. Simeonidis, A.S. Parasi // *J. Invest. Surg.* – 2002. – V. 15(1). – P. 37–43.