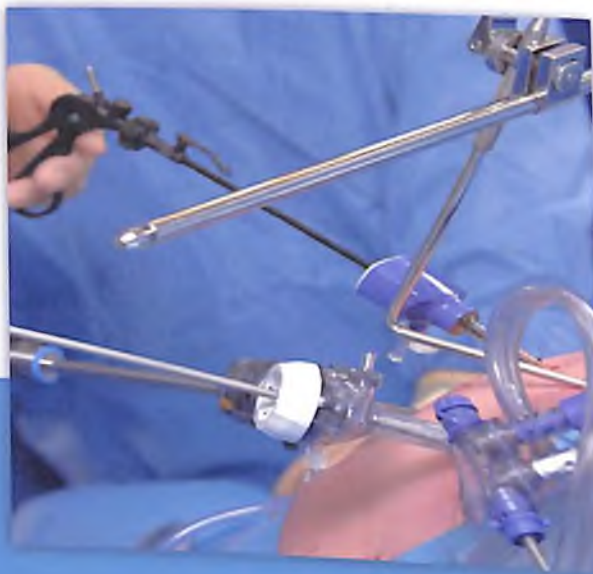


*М.М. ДУСИЯРОВ, О.Д. ЭШОНХОДЖАЕВ,
С.Т. ХУЖАБАЕВ, М.И. РУСТАМОВ, О.Т. ЮНУСОВ.*

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ В ТОРАКО-АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ



МОНОГРАФИЯ

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**М.М. Дусняров., О.Д. Эшонходжаев., С.Т. Хужабаев.,
М.Н. Рустамов., О.Т. Юнусов**



**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ
СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ В ТОРАКО-АБДОМИНАЛЬНОЙ
ХИРУРГИИ**

Монография

Монография Самарканд давлат тиббиёт университети Илмий Кенгашининг
13 апрель 2022 йилда бўлиб ўтган йнгилишдаги «8» сон баённомасига кўра
тасдикланиб, чоп этишга рухсат берилган.



УДК 617.618.12-007 274

КБК 54.5

Н 76

М.М. Дусияров, О.Д. Эшонходжаев, С.Т. Хужабаев, М.И. Рустамов, О.Т. Юнусов
Новые технологии профилактики спайкообразования в торако - абдоминальной
хирургии [Текст] / М.М. Дусияров [и др.] -Самарканд: Samarqand, 2023. -120 с.

Составители:

- Дусияров М.М. -PhD, ассистент кафедры общей хирургии Самаркандского Государственного медицинского университета.
- Эшонходжаев.О.Д. -Доктор медицинских наук, профессор первый заместитель директора ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. акад. В. Бахидова».
- Хужабаев С.Т. -Доктор медицинских наук (DSc), доцент кафедры общей хирургии Самаркандского Государственного медицинского университета.
- Рустамов М.И. -Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии Самаркандского Государственного медицинского университета.
- Юнусов О.Т. -Ассистент кафедры общей хирургии Самаркандского Государственного медицинского университета.

Рецензенты:

- Акбаров М.М. -Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии медико-педагогического факультета Ташкентской медицинской академии.
- Курбаниязов З.Б. -Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 Самаркандского Государственного медицинского университета.

Монография посвящена одной из сложных и наиболее актуальных проблем современной медицины – спайочной болезни. Послеоперационные спайки встречается более чем у 90% пациентов, перенесших операции на брюшной полости и у 45-70% - после торакальных вмешательства, а число осложнений на почве спаек колеблется от 12 до 64% случаев. Проведенные морфологические исследования показали, что использование антиспаечного покрытия в зоне экспериментальных дефектов в брюшине или ткани легкого способствует раннему регрессу числа соединительнотканых клеток со снижением активности воспалительного процесса и локальных язвлений адгезиогенеза и рубцевании зоны дефекта без развития спаечных конгломератов с окружающими тканями.

Монография предназначена для врачей хирургов, магистров и клинических ординаторов.

ISBN 978-9943-9335-3-8

© М.М. Дусияров, О.Д. Эшонходжаев, С.Т. Хужабаев, М.И. Рустамов, О.Т. Юнусов 2023 й.
© Самарканд 2023 й.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации. «Послеоперационные спайки - это патологическое состояние, которое встречается более чем у 90% пациентов, перенесших операции на брюшной полости и у 45-70% - после торакальных вмешательств, а число осложнений на почве спаек колеблется от 12 до 64% случаев. При этом спаечная болезнь завершается в 50-75% случаев кишечной непроходимостью»¹. Под термином «спаечная болезнь» понимают патологические состояния, связанные с образованием спаек в брюшной полости, которые являются следствием травматических повреждений внутренних органов, в том числе вследствие хирургического вмешательства. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о высоком уровне частоты послеоперационной спаечной болезни, в то время как механизмы формирования спаек до конца не изучены. Повторные хирургические вмешательства при спаечной болезни более длительны и сложны технически, что, в свою очередь, создает потенциальный риск повреждения жизненно важных структур. «Приблизительно 1/3 пациентов, перенесших операцию на брюшной полости, повторно госпитализируются в течение 10 лет для решения проблемы, вызванной непосредственно спаечным процессом или его осложнениями, приводящим к серьезным клиническим проблемам, таким как хроническая боль, бесплодие и кишечная непроходимость»². В связи с этим у больных с высоким риском спайкообразования все большее предпочтение стало отдаваться новым перитонеальным антиадгезионным факторам, которые позволяют сохранить функцию брюшины и предотвратить развитие спаек. На этом фоне дальнейшие исследования по поиску и разработке новых средств профилактики спайкообразования, а также их сравнительный анализ остается в ряду приоритетных.

В мировой практике в настоящее время наиболее актуальными продолжают оставаться исследования по изучению процессов, приводящих к образованию внутрибрюшных и плевральных спаек, пусковым механизмом которых являются ишемия, хирургическая

¹Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez -Leal JL et al. The Peritoneum: Beyond the Tissue – A Review. *Front. Physiol.* 2018;9:738.

² Song Z, Zhang Y, Shao H, et al. Effect of xanthan gum on the prevention of intra-abdominal adhesion in rats. *IntJ Biol Macromol.* 2019;126:531-538. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.12.233].

травма, воспаление, кровоизлияние, термическое или химическое повреждение, генетическая предрасположенность, что, в свою очередь, дает новые понимания для создания современных профилактических средств. Особый интерес продолжают вызывать исследования по влиянию обратного процесса эпителиально-мезенхимального перехода, аберрантной дифференцировке миофибробластов, репарации стволовых клеток и нарушению роста эндотелия, что вызывает замену функционального слоя неактивным эпителиальным монослоем, который фактически не реагирует на стимуляцию гормонами. Все больший интерес вызывают исследования по изучению отложения и деградации фибрина, что имеет решающее значение для определения нормального заживления брюшины или образования адгезии, в связи с тем, что не полностью разложившийся фибрин может служить каркасом для роста фибробластов и капилляров с образованием перитонеальных спаек.

В настоящее время в нашей стране предприняты масштабные целевые меры по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи. В этом направлении, в частности, в улучшении результатов хирургического лечения больных за счет профилактики спайкообразования достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для улучшения качества оказываемой помощи требуются научно-обоснованные результаты по оценке эффективности новых отечественных антиспаечных покрытий. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы» поставлены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности³. В соответствии с этим, определение перспективы применения отечественного средства профилактики спайкообразования в торако-абдоминальной хирургии на основании экспериментальных и морфологических исследований является одним из актуальных направлений для исследования.

³Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

До настоящего времени был разработан целый ряд методов и антиспаечных покрытий, которые успешно были использованы в экспериментальных исследованиях. Их роль заключается «в активации фибринолиза, затруднении коагуляции, уменьшении воспалительной реакции, ингибировании синтеза коллагена или создании барьера между соседними раневыми поверхностями. Как известно, некоторые основные хирургические принципы должны соблюдаться при всех операциях на брюшной полости» (Uemura A.⁴). По мнению Gumán-Valdivia-Gómez G.⁵ «повреждения брюшины следует избегать путем осторожного обращения с тканями, тщательного гемостаза, непрерывного орошения и избегания ненужного высыхания, неэффективного использования инородных тел и наложения швов или зажатия ткани. Рекомендуются также использовать тонкие и биосовместимые шовные материалы, атравматические инструменты и перчатки без крахмала». Помимо этого, на сегодняшний день разработаны жидкие и твердые механические барьеры, предупреждающие образование послеоперационной перитонеальной адгезии между поврежденными серозными поверхностями в течение 5-7 дней, необходимых для повторной эпителизации брюшины. В исследованиях Kawai N.⁶ показано, что «идеальное антиспаечное покрытие должно быть биоразлагаемым, невоспалительным, неиммуногенным, сохраняться во время критической фазы повторной мезотелизации, оставаться на месте без швов или скоб, оставаться активным в присутствии крови и быстро и легко наноситься, кроме того, он не должен мешать заживлению, продвигать инфекцию или вызывать спайки». Антиспаечные покрытия в настоящее время считаются наиболее полезными дополнениями, которые могут уменьшить образование послеоперационной перитонеальной адгезии.

Существуют неабсорбируемые и биопоглощающие пленки, гели или твердые антиспаечные мембраны. Наиболее часто

⁴Uemura A, Fukayama T, Tanaka T, Hasegawa-Baba Y, Shibutani M, Tanaka R. Development of an Anti-Adhesive Membrane for Use in Video-Assisted Thoracic Surgery. *Int J Med Sci.* 2018;15(7):689-695.

⁵Gumán-Valdivia-Gómez G, Tena-Belancourt E, de Alva-Coria PM. Postoperative abdominal adhesions: pathogenesis and current preventive techniques. *Adherencias abdominales postoperatorias: patogenesis y técnicas actuales de prevención.* *Cir Cir.* 2019;87(6):698-703. doi:10.24875/CIRU.18000511

⁶Kawai N, Suzuki S, Ouji Y, et al. Effect of covering with cross-linked gelatin glue on tissue regeneration in a rat lung injury model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29(1):1-7. doi:10.1093/icvts/ivy297

используемыми механическими барьерами являются окисленная регенерированная целлюлоза, расширенный политетрафторэтилен, гиалуриновая кислота-карбоксиметилцеллюлоза и полиэтиленгликоль. «Наиболее широко изученными биоабсорбируемыми пленками являются Seprafilm и Interceed. Seprafilm всасывается в течение 7 дней и выводится из организма в течение 28 дней» (Song Z.⁷). Проспективные рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность Seprafilm в снижении частоты и степени послеоперационных спаек. Тем не менее, «Seprafilm может вызвать значительное нарушение анастомозов, и не должны применяться в случаях их наложения» (Yasukawa M.⁸). Другие экспериментальные исследования показали, «что покрытие поражений париетальной брюшины с помощью микрохирургических аутологичных трансплантатов брюшины может полностью предотвратить образование тяжелой перитонеальной адгезии» (Kanai E.⁹). При этом преимущество синтетического барьера заключается в том, что материал не нужно получать хирургическим путем, и его можно разрезать до размеров вне брюшной полости, а затем наложить без швов. Таким образом, проведен ряд исследований по проблеме профилактики спайкообразования, их результаты обнадеживают, но большинство из них противоречивы и были проведены на экспериментальных моделях.

Проведенный анализ литературы свидетельствует, что, несмотря на значительный прогресс и значимые результаты в профилактике формирования спаек при хирургических вмешательствах, по-прежнему остаются противоречивыми вопросы, связанные с профилактикой спайкообразования и лечением спаечной болезни, что относит данную проблему к числу еще не решенных в торакоабдоминальной хирургии. В связи с этим доклинические исследования отечественного средства профилактики спайкообразования с оценкой его эффективности является актуальным направлением для исследования.

⁷ Song Z, Zhang Y, Shao H, et al. Effect of xanthan gum on the prevention of intra-abdominal adhesion in rats. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:531-538

⁸ Yasukawa M, Tajiri R, Marugami N, et al. Preoperative Detection of Pleural Adhesions Using Ultrasonography for Ipsilateral Secondary Thoracic Surgery Patients. *Anticancer Res*. 2019;39(8):4249-4252

⁹ Kanai E, Matsutani N, Aso T, Yamamoto Y, Sakai T. Long-term effects of pleural defect repair using sheet materials in a canine model. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(6):615-622. doi:10.1007/s11748-019-01270-9

ГЛАВА I

СПАЙКИ БРЮШНОЙ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Послеоперационные спайки - это патологическое состояние, которое встречается более чем у 90% пациентов, перенесших операции на брюшной полости у 45-70% - после торакальных операций, и остается одной из наиболее сложных проблем в общей хирургической практике [12,27,39,67,137]. Косвенно о частоте поражения плевральных листков спаечным процессом можно судить по обнаружению плевральных сращений на аутопсии, которые, по данным разных авторов, составляют от 48 до 80,5%. В значительной части случаев плевральные сращения, обнаруженные на вскрытии, являются случайной находкой и протекают бессимптомно [18,58,71,103,147].

Рассмотрение влияния спаечного процесса на дальнейшее течение заболевания, а, следовательно, вопрос о тактике ведения (предотвращение и рассечение спаек или стимуляция их образования) сводится к решению следующих основных тактических моментов: патологический процесс, приведший к спайкообразованию; топография спаек; массивность спаек и связанное с ними нарушение дыхательной функции. По мнению большинства авторов, спаечный процесс в плевральной полости принципиально отличается от такового в брюшной полости и носит компенсаторный и приспособительный характер [37,59,93,129]. В связи с чем, отношение к спайкообразованию в плевральной полости не может рассматриваться однозначно как к отрицательному явлению, так как в ряде случаев (травма грудной клетки, остаточная плевральная полость, спонтанный пневмоторакс и др.), стимуляция спайкообразования может быть необходимым компонентом лечения.

Под термином «спаечная болезнь» понимают патологические состояния, связанные с образованием спаек в брюшной и/или плевральной полостях, которые являются следствием травматических повреждений внутренних органов, в том числе хирургического вмешательства и специфических заболеваний

органов брюшной и плевральной полостей [12,32,76,115]. Несмотря на длительность существования проблемы, вопросы, связанные с профилактикой спайкообразования и лечением спаечной болезни, относятся к числу еще не решенных проблем торакоабдоминальной хирургии.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о высоком уровне частоты послеоперационной спаечной болезни, в то время как механизмы формирования спаек до конца не изучены. Частота релапаротомий, по различным литературным данным, оценивается в 63%-97% [30,71,109,151]. Повторные хирургические вмешательства более длительны и сложны технически, что, в свою очередь, создает потенциальный риск повреждения жизненно важных структур. Приблизительно 1/3 пациентов, перенесших операцию на брюшной полости, повторно госпитализируются в течение 10 лет после операции для решения проблемы, вызванной непосредственно спаечным процессом, или осложненной спаечным процессом, приводя к серьезным клиническим проблемам, таким как хроническая боль, бесплодие и кишечная непроходимость. Более 20% всех реадмиссий отмечаются в течение первого года после первичной операции [7,45,80,106,152]. Среди открытых гинекологических процедур хирургия яичников имела наивысшую частоту повторных госпитализаций, непосредственно связанных со спайками (7,5/100 первичных операций) [20,34,58,112].

Тонкокишечная непроходимость является наиболее распространенным осложнением перитонеальных спаек [8,30,51,95,129]. Частота непроходимости тонкой кишки по любой причине после абдоминальной операции составляет 9% (от 7% до 10%). Частота адгезивной непроходимости тонкой кишки составляет 2% (от 2% до 3%) [19,25,62,87]. В Вестминстерской клинике (Лондон, Соединенное Королевство) кишечная непроходимость составляла 0,9% всех случаев госпитализации, 3,3% лапаротомий [19,38,62,83,111]. Общая частота составила 4,6%, а на риск развития непроходимости сильно повлиял тип процедуры [3,45,73,95,132]. Тем не менее, факторы риска спаечной кишечной непроходимости, такие как тип первичной хирургической процедуры, локализация спаек, а также

время и частота рецидивов, остаются непредсказуемыми или плохо изученными [18,76]. Частота развития рецидива острой спаечной непроходимости кишечника составляет от 30 до 69%, повторные операции усугубляют состояние и приводят к летальным исходам приблизительно в 55% случаев [91].

Имеются противоречивые данные относительно эффективности доступных профилактических средств, отсутствуют убедительные данные о влиянии различных минимально инвазивных скопических методов и антиадгезивных средств на послеоперационные спайки, которые часто являются бессимптомными [27,45,76,118,129,152]. Известными основными принципами профилактики спаек брюшной и плевральной полостей являются методы уменьшения воспаления (противовоспалительный эффект), ускорение заживления ран и отделение раневых поверхностей от окружающих тканей [19,45]. Кроме того, большая часть доступной клинической литературы касается гинекологических больных; для пациентов, подвергающихся общей и/или абдоминальной хирургии, не существует никаких рекомендаций или руководств [76].

С непрерывным развитием хирургии и расширением диапазона оперативных вмешательств проблема спаек, спаечной непроходимости и спаечной болезни становится все более актуальным. Научные изыскания процесса спайкообразования показали, что болезненные состояния, сопровождающие образование спаек, дают значительные варианты клинических проявлений, обозначаемых симптомокомплексом спаечной болезни [52]. Так, исследованиями было доказано, что в основе спаечного процесса в брюшной полости лежат нарушения функции брюшины, вязанные прежде всего, с гипоксией, развивающейся вследствие длительного воспалительного процесса, что приводит к нарушению фибринолитической функции брюшины.

В случаях с высоким риском спайкообразования использование новых перитонеальных антиадгезионных факторов являются многообещающими мерами для сохранения функции брюшины и предотвращения наиболее распространенного осложнения абдоминальной хирургии.

Современные представления о патофизиологии формирования абдоминального и плеврального спаечного процесса

Исследование процессов, приводящих к образованию внутрибрюшных и плевральных спаек, дает новые понимания для создания новых профилактических и терапевтических средств. В многочисленных исследованиях изучалась патофизиология послеоперационных спаек как *in vitro*, так и *in vivo*. Хотя пусковые механизмы формирования адгезии остаются неясными, возможными причинами являются ишемия, хирургическая травма, воспаление, кровоизлияние, термическое или химическое повреждение, генетическая предрасположенность и реакции на инородные тела [13,41,76,91].

Брюшная полость состоит из двух тонких мембран (40 мкм) извилистых перекрывающихся мезотелиальных клеток (висцеральная и париетальная брюшины). Эти клетки плотно прилегают друг к другу, имеют многочисленные апикальные микроворсинки и межклеточные соединения с заполненным жидкостью пространством между ними. Они опираются на базальную пластинку соединительной ткани, состоящей из коллагена, мукополисахаридов, паренхиматозных клеток, фибробластов, адипоцитов, болевых рецепторов, а также кровеносных и лимфатических сосудов [48,128]. Брюшина имеет множество функций, включая селективный транспорт клеток; иммунную индукцию, модуляцию и торможение; восстановление тканей и рубцевание; профилактика адгезии и распространение опухоли; эпителиально-мезенхимальный переход и длительный диффузионный или конвективный транспорт жидкости (ультрафильтрация). По своей структуре и функциям брюшина может рассматриваться как орган, а не просто как серозная оболочка, действующая только как физиологический защитный барьер кишечника и органов брюшной полости. Когда брюшина подвергается хирургической травме, диализирующим веществам или инфекционным повреждениям, активируются множественные провоспалительные и экспрессирующие генные механизмы, которые могут привести к перитонеальному фиброзу и спайкам [9,26,67,151].

Предполагается, что несколько механизмов вовлечены в патофизиологию, включая гипоксическое повреждение, воспаление, снижение ангиогенеза, а также иммунные и молекулярные механизмы. Обратный процесс эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), aberrантная дифференцировка миофибробластов, репарация стволовых клеток и нарушение роста эндотелия также были выявлены в ходе научных изысканий [73]. С окончанием формирования спаек, функциональный слой заменяется неактивным эпителиальным монослоем, который гораздо меньше или вообще не реагирует на стимуляцию гормонами [45,83].

Хирургическая травма приводит к экссудации и отложению тромбоцитов и фибрина в течение нескольких минут. Через несколько часов оголенная область покрывается клетками восстановления тканей, включая макрофаги, генерируя каскад событий. Восстановление эпителия начинается в первый день и заканчивается на третий день. Если восстановление задерживается из-за уменьшения фибринолиза, локального воспаления, рост фибробластов начинается на третий день и ангиогенез на пятый день, что приводит к образованию адгезий. Для этого механизма количественно более важными являются факторы, выделяющиеся в брюшную полость после ретракции хрупких мезотелиальных клеток и острого воспаления всей брюшной полости [3,97]. Указанные процессы вызываются механической травмой, гипоксией и активными формами кислорода в результате открытой операции.

Восстановление функций брюшины может тормозиться в связи с активацией таких факторов как некротическая ткань, швы, гипоксия, окислительный стресс и инфекция. Еще более важными являются факторы, обусловленные ретракцией и выпячиванием мезотелиальных клеток и острым воспалением во всей брюшной полости.

Большинство авторов отмечают, что помимо нормальной регенерации брюшины, процесс формирования послеоперационной перитонеальной адгезии можно рассматривать как патологическую часть заживления после любого повреждения брюшины, особенно вследствие абдоминальной хирургии [58]. Баланс между

отложением и деградацией фибрина имеет решающее значение для определения нормального заживления брюшины или образования адгезии. Если фибрин полностью разрушен, может произойти нормальное заживление брюшины. Напротив, не полностью разложившийся фибрин может служить каркасом для роста фибробластов и капилляров с образованием перитонеальных спаек.

Повреждение брюшины, вызванное хирургическим вмешательством, инфекцией или раздражением, вызывает воспаление с фибринозным экссудатом и образованием фибрина [32]. Фибрин возникает в результате активации каскада коагуляции, который активируется в брюшной полости, что приводит к образованию тромбина, который запускает превращение фибриногена в фибрин. Однако из-за активации фибринолитической системы любые внутрибрюшные отложения фибрина должны быть лизированы. Однако после операции на брюшной полости равновесие между коагуляцией и фибринолизом нарушается в пользу системы коагуляции. Таким образом, отложения фибриновых форм являются матрицей для врастания фиброколлагеновой ткани. Действительно, фибробласты проникают в фибриновый матрикс, в результате образуется и откладывается внеклеточный матрикс (ECM), который, в свою очередь, может быть полностью разрушен проэнзимами матриксной металлопротеазы (ММР), что приводит к нормальному заживлению. Однако, если этот процесс ингибируется тканевыми ингибиторами ММР, могут образоваться перитонеальные спайки [59]. Как правило, если фибринолиз не происходит в течение 5-7 дней после повреждения брюшины, временная матрица фибрина сохраняется и постепенно организуется с помощью коллаген-секретирующих фибробластов. Этот процесс приводит к образованию адгезии брюшины [13] и росту новых кровеносных сосудов, опосредованных ангиогенными факторами [127].

Активация фибринолитической системы приводит к превращению плазминогена в плазмин, который очень эффективен в деградации фибрина в продукты распада фибрина. Активатор плазминогена тканевого типа (tPA) и плазминоген типа урокиназы (uPA) являются активаторами плазминогена. Они экспрессируются в эндотелиальных клетках, мезотелиальных клетках и макрофагах.

tPA, ериновая протеаза, является основным активатором плазминогена и обладает высоким сродством к фибрину. Он связывается со специфическим рецептором, который обнажает сильный связывающий плазминоген-сайт на поверхности молекулы фибрина. Следовательно, в присутствии фибрина скорость активации плазминогена значительно повышается, тогда как в отсутствие фибрина tPA является слабым активатором плазминогена [19]. Это приводит к более высокой активации плазминогена в тех местах, где это требуется, тогда как системная активация предотвращается. В брюшной полости tPA отвечает за 95% активности, активирующей плазминоген [71]. uPA одинаково эффективен в деградации фибрина [12], но его гораздо более низкое сродство к фибрину приводит к значительно более низкой активности, активирующей плазминоген. Помимо активации плазминогена, uPA может играть важную роль в ремоделировании тканей [69].

Активации плазминогена препятствует активирующий плазминоген ингибитор (PAI) -1 и 2 через образование неактивных комплексов. Наиболее сильным ингибитором tPA и uPA является гликопротеин PAI-1. PAI-2 менее эффективен в противодействии активаторам плазминогена. Это, вероятно, играет роль в восстановлении брюшной ткани [13]. Как PAI-1, так и PAI-2 продуцируются эндотелиальными клетками, мезотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами и фибробластами. Были идентифицированы другие ингибиторы активатора плазминогена: PAI-3 и протеин-нексин-1. Некоторые ингибиторы протеаз, такие как $\alpha 2$ -макроглобулин, $\alpha 1$ -антитрипсин и $\alpha 2$ -антиплазмин, непосредственно ингибируют плазмин. Однако их роль в перитонеальном фибринолизе недостаточно четко определена [26,76]. Баланс между активаторами плазминогена и ингибиторами плазминогена имеет решающее значение для определения нормального заживления или образования адгезии. Следовательно, PAI-1 считается важным фактором в развитии спаек, и высокие концентрации PAI обнаруживаются в спайках и брюшной ткани пациентов с обширным спаечным процессом [18].

Как известно, перитонеальная мембрана эмбриологически происходит из мезотелиальных клеток. Она закреплена в базальной

мембране субмезотелиального слоя, внеклеточного матрикса (ECM). ECM состоит из коллагена, гликопротеинов, гликозаминогликанов и протеогликанов. Мезотелиальные клетки чувствительны к минимальной травме и обладают способностью секретировать интерлейкины (IL) -1 и IL-6, фактор некроза опухоли (TNF) - α и трансформирующий фактор роста (TGF) - β . Эти клетки также способствуют фибринолитическому процессу через секрецию тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибиторов тканевого активатора плазминогена (PAI) [18,54,85,123].

После повреждения ткани сосудистый ответ представляет собой кратковременное сужение сосудов с последующим высвобождением гистамина и простагландина E2 (PGE2), что приводит к локальной вазодилатации и притоку клеток, что делает среду воспалительной и привлекает прокоагулянтные факторы через местную сосудистую сеть и перитонеальную жидкость. Тромбоциты в этом воспалительном экссудате прилипают к ложу раны и страдают дегрануляцией их альфа-корпускул, которые высвобождают фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF) и TGF- β , и плотные тельца, которые выделяют адреналин и серотонин. Эти события способствуют высвобождению простагландина и лейкотриена [4,94].

Образование ECM при нормальном заживлении или формировании адгезии является результатом взаимодействия факторов роста (TGF- β , EGF, IGF, FGF и VEGF) и биологически активных молекул. TGF- β локально продуцируется и тесно связан с хемотаксисом нейтрофилов, Т-клеток, моноцитов и фибробластов, а также с продукцией различных компонентов белка ECM, таких как фибронектин, гликозаминогликаны и коллаген [11,38,147].

В тех случаях, когда перитонеальное заживление происходит ненормально, мезотелиальные клетки, фибробласты и перитонеальные макрофаги сигнализируют об избыточном отложении ECM. Фибробласты и миофибробласты секретируют большое количество компонентов ECM, таких как фибронектин, гиалуроновая кислота, гликозаминогликаны и протеогликаны, создавая образование фиброзного моста между тканями. Васкуляризация, отложение коллагена и медленная резорбция воды усиливают образовавшийся мост, обеспечивая необходимое

натяжение, что приводит к сцеплению между тканями [87]. Если местный фибринолиз адекватен, фибриновые спайки лизируются; но если этого недостаточно, адгезии фибрина становятся прочными и инфильтрируются фибробластами и капиллярами, что приводит к фиброзным спайкам [29].

Также, по своей этиологии перитонеальные спайки могут быть классифицированы как врожденные или приобретенные, которые могут быть поствоспалительными или послеоперационными (наиболее частыми) [58,104]. Среди послеоперационного формирования адгезии можно выделить три процесса: образование адгезии (спайки, сформированные в местах операции); формирование адгезии *de novo* (адгезии, образующиеся на неоперативных участках); и преобразование адгезии (адгезии, образовавшиеся после лизиса предыдущих адгезий) [58].

M.P. Diamond et al. (2001) различают 1 и 2 тип формирования послеоперационных спаек брюшной полости. Формирование адгезии типа 1 или *de novo* касается спаек, образованных на участках, которые ранее не имели адгезий, включая тип 1A (без предшествующей оперативной процедуры на месте спаек) и тип 1B (предыдущие оперативные процедуры на месте спаек). Тип 2 включает реформирование адгезии с двумя отдельными подтипами: тип 2A (без оперативного вмешательства на месте спаек, кроме адгезиолиза) и тип 2B (другие оперативные процедуры на месте спаек, кроме адгезиолиза) [46].

В отношении плевроальных спаек механизмы формирования имеют схожий характер с брюшными спайками. Мезотелиальные плевроальные клетки проявляют способность рециркулировать жидкость посредством активного клеточного транспорта [18]. При воспалении эта способность теряется, что приводит к избыточному накоплению плевроальной жидкости [81]. В итоге, образование спаек обычно является конечным результатом воспалительного процесса [46]. Данные указывают на то, что наличие спаек мешает послеоперационному рециркулированию жидкости, что приводит к нарушению нормальных функций плевры.

V.K. Kouritas et al. (2017) провели исследование с целью сравнения результатов лечения пациентов, перенесших крупные резекции легкого, с наличием и отсутствием плевроальных

спаяк, наблюдаемых во время операции. Основным выводом этого исследования являлось то, что наличие плевроальных спаяк во время крупных резекций легкого может предсказать увеличение времени дренирования плевроальной полости, продолжительности утечки воздуха, и частоты воспаления плевры. Операционный результат был хуже, если спайки вовлекали нижнюю плевроальную полость; обширные, прочные спайки, занимающие нижнюю часть грудной клетки, являлись предикторами увеличения заболеваемости плевры [39]. Не было проведено никаких операционных преобразований, что указывает на техническую осуществимость лобэктомии в присутствии плевроальных спаяк, при которых, авторы настоятельно рекомендуют проявлять осторожность, главным образом, из-за повышенной вероятности кровотечения или длительной утечки воздуха [7, 42, 67, 153].

Спайки варьируются от отдельных пленок соединительной ткани, которые легко и тупо пересекаются, до плотных образований волокнистой ткани с сосудами и нервами, нуждающимися в рассечении и перевязке. Не было изучено, связаны ли различные типы спаяк в плевроальной полости с серьезностью и степенью воспалительного поражения. Степень выраженности спаечного процесса и макроскопический внешний вид ранее использовались для классификации спаяк брюшины [42, 84, 121, 141]. Однако эти системы классификации не получили широкого применения, и используются локальные разработки в соответствии с опытом и возможностями клиники. Эта практика, к сожалению, относится и к плевроальным спайкам.

Таким образом, перитонеальные и плевроальные спайки имеют однотипную морфологическую структуру, соответствующие зрелым спайкам: преобладание коллагеновых волокон, лимфомакрофагальная инфильтрация, редуцированное сосудистое русло [9, 16, 43, 132].

Спайкообразование представляет собой универсальную защитно-приспособительную реакцию организма, заключающуюся в отграничения патологического очага. Клиническое значение спаяк в брюшной и плевроальной полости имеет разнонаправленный вектор: перитонеальные спайки могут носить патологический характер и нуждаются в профилактике, в то время как

патологических проявлений внутриплевральных спаек не обнаружено, в связи с чем стимуляция адгезиогенеза в плевральной полости является реальной необходимостью в лечении определенной категории торакальных больных.

Основные направления профилактики спаечного процесса в абдоминальной и торакальной хирургии

До настоящего времени был разработан целый ряд методов и антиспаечных покрытий, которые успешно были использованы в экспериментальных исследованиях. Их роль заключается в активации фибринолиза, затруднении коагуляции, уменьшении воспалительной реакции, ингибировании синтеза коллагена или создании барьера между соседними раневыми поверхностями. Эти стратегии профилактики можно разделить на четыре категории: общие принципы, хирургические методы, механические барьеры и химические вещества [19,38,59,73,114,156].

Как известно, некоторые основные хирургические принципы должны соблюдаться при всех операциях на брюшной полости. Эти принципы близки к «принципам Хальстеда» (5), первому хирургу, который признал важность этих мер. Повреждения брюшины следует избегать путем осторожного обращения с тканями, тщательного гемостаза, непрерывного орошения и избегания ненужного высыхания, неэффективного использования инородных тел и наложения швов или зажатия ткани. Рекомендуются также использовать тонкие и биосовместимые шовные материалы, атравматические инструменты и перчатки без крахмала. Накрахмаленные перчатки являются значительным фактором риска послеоперационных спаек. Несколько экспериментальных исследований показали, что использование перчаток с порошкообразным крахмалом во время лапаротомии связано с повышенным риском обширных послеоперационных спаек брюшины [15,42,73,]. Тем не менее, последние данные свидетельствуют о том, что при отсутствии дополнительной травмы брюшины инородные тела являются незначительной причиной индукции адгезии [78,85]. Ordóñez и соавт. (1987) оценили влияние хирургического опыта на формирование послеоперационной адгезии на модели кролика. Это исследование показало, что опытные хирурги создают меньше спаек, чем новички.

оказывает значительное влияние на продолжительность операции, а послеоперационные спайки также уменьшаются по степени, прочности, типу и общему баллу. Согласно этим результатам, хирургическое обучение и соблюдение некоторых основных принципов («принципы Хальстеда») важны для предотвращения адгезии.

Следует применять некоторые интраоперационные методы, такие как предотвращение ненужного расслоения плевры или недопущение закрытия брюшины. Многие экспериментальные исследования показали, что не закрытие брюшины связано с уменьшением образования адгезии брюшины [28,46,63,98,126]. Тем не менее, некоторые исследования не сообщили о разнице или даже о снижении перитонеальной адгезии при закрытии брюшины [36,89]. Ряд авторов считают, что ушивание дефектов брюшины может увеличить перитонеальную ишемию, деваскуляризацию и некроз, predisposing к снижению фибринолитической активности и увеличению образования адгезии [21,98].

Кроме того, хирургическая травма должна быть максимально уменьшена. Хирургический подход (открытый против лапароскопического) может играть важную роль в развитии спаек. В большинстве абдоминальных процедур лапароскопический подход связан со значительно более низкой частотой послеоперационных спаек брюшины или повторных госпитализаций, связанных с адгезией.

W.J. Brokelman et al. (2006) показали в проспективном исследовании, что нет разницы в концентрациях антигена tPA, активности tPA, антигена uPA или PAI-1 в биоптатах брюшной полости, взятых в начале, по сравнению с концом лапароскопической процедуры, независимо от того, создается высокое внутрибрюшное давление или легкая активность. Напротив, некоторые исследования не сообщили о разнице между обоими хирургическими подходами [31].

Сообщалось о роли CO₂-пневмоперитонеума в формировании адгезии после лапароскопической операции [19,49,102,133]. Известно, что во время лапароскопической операции CO₂-пневмоперитонеум сам по себе оказывает реальное влияние на брюшину. Было продемонстрировано, что образование адгезии

увеличивается с продолжительностью CO₂-пневмоперитонеума и давлением инсуффляции. Действительно, длительная лапароскопическая хирургия требует длительной и большой объемной инсуффляции газа, что вызывает опасения по поводу неблагоприятных последствий длительной газовой инсуффляции. Стандартным CO₂, используемым в современной лапароскопической практике, является холодный сухой CO₂, который не физиологичен нормальным условиям брюшной полости.

C.R. Molinasetal. (2001) продемонстрировали, что CO₂-пневмоперитонеум увеличивает послеоперационные перитонеальные спайки в зависимости от времени и давления, и что это увеличение уменьшается при добавлении 2-4% кислорода, что говорит о гипоксии брюшины в качестве движущего механизма. Предполагается, что при снижении фибринолитической активности процесс формирования адгезии больше не зависит от хирургического подхода, а развивается сам по себе [11].

Экспериментально и в клинических испытаниях разработаны жидкие и твердые механические барьеры, предупреждающие образование послеоперационной перитонеальной адгезии между поврежденными серозными поверхностями в течение 5-7 дней, необходимых для повторной эпителизации брюшины [33,61]. При этом, оговаривается, что идеальное антиспаечное покрытие должно быть биоразлагаемым, невоспалительным, неиммуногенным, сохраняться во время критической фазы повторной мезотелизации, оставаться на месте без швов или скоб, оставаться активным в присутствии крови и быстро и легко наноситься [71]. Кроме того, он не должен мешать заживлению, продвигать инфекцию или вызывать спайки. Антиспаечные покрытия в настоящее время считаются наиболее полезными дополнениями, которые могут уменьшить образование послеоперационной перитонеальной адгезии.

Многоцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование (2017) проанализировало краткосрочные результаты применения геля с автосвязанным полисахаридом (ACL) - гель с гиалуриновой кислотой. Применение геля ACL-гиалуриновой

кислоты показало значительное снижение частоты внутрибрюшных спаек (13% против 30,6% в контрольной группе).

В исследовании E. Aysanetal. (2020) профилактика послеоперационных спаек была проведена с использованием глицерина [29]. Ранее, S. Mortieretal. (2005) сообщали, что глицерин повышает эффективность перитонеального диализа и обеспечивает защитное действие на поверхности брюшины [45].

Глицерин представляет собой вязкий жидкий спирт с молекулярной массой 92,09 дальтон [19]. Растворяется в воде и спиртах, но не в жидких углеводородах. Глицерин является одной из наиболее распространенных молекул в живых организмах, а также является центральным компонентом липидов. Жировые ткани состоят из одной молекулы глицерина в сочетании с тремя молекулами жирных кислот.

В своих ранних публикациях авторы E. Aysanetal. отмечали, что 1% раствор глицерина, использованный в процессе механического отделения поверхностей заживления брюшины от окружающих тканей эффективен для профилактики спаек [85].

E. Aysanetal. (2020) увеличили вязкость (3%) глицерина, чтобы продлить время абсорбции и выявить более длительный эффект механического разделения [63]. Авторы изучили влияние новой композиции раствора 3% глицерина и 3% пентабората натрия на профилактику спаек, создав синергетический эффект; в результате чего частота послеоперационных спаек была статистически уменьшена. Согласно макромолекулярной структуре, при инъекции в ткани или пространства в организме абсорбция глицерина через капилляры затруднена. Таким образом, глицерин остается в области инъекции в течение длительного периода времени [155]. В соответствии с противовоспалительной активностью пентабората натрия в отношении ускорения заживления ран произошло меньшее воспаление и было получено меньше адгезивных молекул при более быстром заживлении ран. Между тем, 3%-ный глицерин обеспечивает эффективное механическое разделение вокруг среды заживления ран. Эта синергетическая активность выявила меньшее образование ПРА.

Положительное влияние различных соединений бора на процесс заживления ран было продемонстрировано ранее [24]. В

исследованиях *in-vitro* и *in-vivo*, было показано, что пентаборат натрия оказывает противовоспалительное действие через пролиферацию и миграцию клеток, и пути экспрессии факторов роста, ускоряет заживление на различных моделях ран [33].

Жидкости, такие как кристаллоиды, декстран, гиалуроновая кислота и икодекстрин, использовались для предотвращения адгезии. Они отделяют поврежденные поверхности с помощью «гидрофлатинга», но их эффективность противоречива. Кристаллоиды, такие как физиологический раствор и лактатРингера, используются в больших количествах, но они быстро всасываются. Наиболее часто используемым гипертоническим раствором был 32% декстран-70, но он был заброшен из-за серьезных осложнений [89]. Другие жидкие барьеры, которые имеют преимущество более длительного времени пребывания в брюшной полости, такие как гиалуроновая кислота (Sepracoat®, GenzymeCorporation, Кембридж, Массачусетс, США), сшитая гиалуроновая кислота (Intergel® Hyalobarriergel; Baxter, Pisa), Италия) и икодекстрин (Adept®, BaxterHealthcareCorporation, Дирфилд, Иллинойс, США) показали многообещающие результаты в экспериментальных и клинических исследованиях. Brownetal. (2007) продемонстрировали, что Adept является безопасным и эффективным средством снижения адгезии при лапароскопии [6].

Существуют неабсорбируемые и биопоглощающие пленки, гели или твердые антиспаечные мембраны. Наиболее часто используемыми механическими барьерами являются окисленная регенерированная целлюлоза (Interceed®; Johnson&JohnsonMedical, Арлингтон, Техас, США), расширенный политетрафторэтилен (PrecludePeritonealMembrane®; WL GoreandAssociatesInc., Флагстафф, Аризона, США), гиалуроновая кислота-карбоксиметилцеллюлоза (Seprafilm®; GenzymeBiosurgery, Cambridge, MA, UnitedStates) и полиэтиленгликоль (SprayGel®; ConfluentSurgicalInc., Waltham, MA, UnitedStates).

Наиболее широко изученными биоабсорбируемыми пленками являются Seprafilm и Interceed. Seprafilm всасывается в течение 7 дней и выводится из организма в течение 28 дней [6,38,78]. Проспективные рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность Seprafilm в снижении частоты и степени

послеоперационных спаек [10,26,45]. Тем не менее, Seprafilm может вызвать значительное нарушение анастомозов, и не должны применяться в случаях их наложения [17,41]. Другие экспериментальные исследования показали, что покрытие поражений париетальной брюшины с помощью микрохирургических аутологичных трансплантатов брюшины может полностью предотвратить образование тяжелой перитонеальной адгезии. Однако преимущество синтетического барьера заключается в том, что материал не нужно получать хирургическим путем, и его можно разрезать до размеров вне брюшной полости, а затем наложить без швов [7,15,29,55,94, 130].

Химические агенты, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты гистамина, антибиотики, фибринолитические агенты, антикоагулянты, антиоксиданты, гормоны, витамины, колхицины и селективные иммунодепрессанты, предотвращают организацию персистирующего фибрина путем ингибирования пролиферации фибробластов [141].

НПВС снижают перитонеальную адгезию на некоторых моделях на животных за счет ингибирования синтеза простагландина и тромбосана. Они снижают проницаемость сосудов, ингибиторы плазмينا, агрегацию тромбоцитов и коагуляцию, а также улучшают функцию макрофагов.

В известных исследованиях послеоперационное введение противовоспалительных препаратов в место повреждения уменьшало образование послеоперационных спаек на двух моделях на животных. Экспериментальная модель крыс была использована для исследования эффективности нимесулида, селективного ингибитора циклооксигеназы-2, в предотвращении образования адгезии. Предоперационное внутримышечное или послеоперационное внутривнутрибрюшинное введение нимесулида в место повреждения уменьшало образование послеоперационной адгезии [30,85,121,130,153]. Как правило, некоторые противовоспалительные препараты могут быть эффективными в предотвращении спаек, но нет клинических значимых доказательств из какого-либо опубликованного исследования,

чтобы рекомендовать их использование на людях для этой цели, и некоторые побочные эффекты еще предстоит выяснить [61,151].

Терапия кортикостероидами снижает проницаемость сосудов и высвобождение цитокинов и хемотаксических факторов и снижает образование адгезии брюшины на некоторых моделях на животных [88,102]. Однако кортикостероиды имеют побочные эффекты, такие как иммуносупрессия и замедленное заживление ран [3,59].

Т. Kirdaketal. (2008) исследовали эффективность различных доз метилпреднизолона в предотвращении экспериментально индуцированных спаек брюшины у крыс. Они обнаружили, что не было никакой разницы в эффективности различных доз метилпреднизолона, вводимых местно, в предотвращении образования перитонеальной адгезии, и, кроме того, стероиды не предотвращали развитие перитонеальной адгезии [34].

В моделях на животных эти гормоны могут предотвращать образование адгезии, но некоторые исследования не подтвердили эту эффективность на людях [66,91]. Сообщалось, что прогестерон обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом и может предотвращать образование адгезии [9,62]. Известен положительный эффект прогестерона в незначительном уменьшении адгезии, образовавшегося после небольшого повреждения брюшины [26,112]. Кроме того, было показано, что ни эстроген, ни гонадотропин-рилизинг-гормон не предотвращали образование адгезии [19,36].

Использование антикоагулянтов для предотвращения образования спаек в брюшной полости было с энтузиазмом описано в научной литературе [20,38]. Известно несколько исследований с использованием гепарина или дикумарол, которые предотвращают адгезию за счет увеличения фибринолиза и активности серинэстеразы [86,115,150]. Гепарин является кислым сульфатированным протеогликаным антикоагулянтом с различной молекулярной массой. Гепарин катализирует реакцию ингибирования антитромбина III, стимулируя tPA, что приводит к фибринолизу. Гепарин является наиболее широко исследованным антикоагулянтом, используемым для профилактики спаек. Тем не менее, его эффективность в снижении образования адгезии,

независимо от того, вводится отдельно или в сочетании с дополнительным агентом, не была продемонстрирована в клинических испытаниях.

М. Kementetal. (2011) оценивали низкомолекулярный гепарин в дозе 66 МЕ/кг каждые 12 часов в течение пяти дней в эксперименте, перенесших лапаротомию лошадей, и не наблюдалось положительного влияния на послеоперационные осложнения или выживаемость [100]. У людей не было получено благоприятных результатов. Рекомендуемая доза гепарина остается спорным. Одна рекомендация составляет 20–150 МЕ/кг каждые 6–12 часов в течение двух – пяти дней. Хотя внутрибрюшинных исследований не проводилось, обычно применяют 30000 МЕ гепарина, разведенного в физиологическом растворе, и неофициально называют его эффективным [39]. После продолжительной терапии гепарином могут возникнуть такие осложнения, как анемия, кровотечение и тромбоцитопения. В связи с этими осложнениями гепарин демонстрирует стабильное увеличение концентрации в сыворотке крови при лечении, поэтому рекомендуется постепенное снижение дозы от 150 МЕ/кг до 125 МЕ/кг через три дня и до 100 МЕ / кг после семи дней лечения.

Фибринолитические агенты, такие как рекомбинантный tPA, при местном применении снижают адгезию на животных моделях. Однако эти фибринолитические средства могут вызывать геморрагические осложнения [27,57,78,139,152]. Три разных препарата, tPA (Actilyse®; BoehringerIngelheimInternationalGmbH, IngelheimamRhein, Германия), фондапаринукс (Arixtra®; GlaxoSmithKline, Франция) и активированный дротрекогин альфа (Xigris®; Элли Лилли и Ко., DSMPharmaceuticals, Inc. Гринвилл, Северная Каролина, США), которые влияют на процесс коагуляции на разных стадиях, были изучены на предмет их эффективности в предотвращении формирования внутрибрюшинной адгезии у крыс. Все три агента были эффективны в предотвращении спаек по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, активированный дротрекогин альфа казалась наиболее эффективной, за исключением случаев, когда учитывалась клиническая применимость, и в этом случае фондапаринукс, по-видимому, имел наибольшее преимущество. Тем не менее, дальнейшие

исследования показали, что все эти подходы могут иметь лишь ограниченный успех, препятствовать отсутствию безопасности, эффективности и многих неблагоприятных эффектов без устранения проблемы послеоперационного формирования перитонеальной адгезии [26,74].

Некоторые антибиотики обычно используются для профилактики послеоперационных инфекций и образования спаек. Было обнаружено, что линезолид (Zyvox®; Pfizer, Нью-Йорк, США) уменьшает образование внутрибрюшинной адгезии в модели крысы. Однако другие исследования показали, что внутрибрюшное применение само по себе вызывает образование адгезии [88]. D. Sortinietal. (2006) показали, что антибиотики приводят к большему образованию адгезии по шкале Цюльке по сравнению с физиологическим раствором, тогда как никакой разницы между антисептиками и физиологическим раствором не наблюдалось [51]. Действительно, было показано, что антибиотики в растворах для внутрибрюшинного орошения увеличивают образование перитонеальной адгезии на моделях крыс и, следовательно, не рекомендуются в качестве средства для предотвращения адгезии.

Витамин Е является наиболее изученным витамином в профилактике адгезии. Исследования *in vitro* показали, что витамин Е обладает антиоксидантным, противовоспалительным, антикоагулянтным и антифибробластическим действием и снижает выработку коллагена. Он был признан эффективным для уменьшения образования адгезии некоторыми авторами [31,46,93,108,139]. Исследования показали, что витамин Е, вводимый внутрибрюшинно, так же эффективен, как и карбоксиметилцеллюлозная мембрана, в предотвращении послеоперационных спаек. Напротив, тот же эффект не был достигнут после внутримышечного введения. Была обнаружена значительная разница между внутрибрюшинным и внутримышечным введением витамина Е [90,146]. Таким образом, внутрибрюшинное введение витамина Е может быть рекомендовано для предотвращения образования спаек. Однако, согласно нашему обзору литературы, не было исследований на людях, которые бы рекомендовали использовать витамин Е для профилактики послеоперационной адгезии.

Одно исследование было проведено для выяснения влияния различных концентраций метиленового синего на процесс образования перитонеальной адгезии и определения его минимальной дозы, которая может эффективно предотвращать образование таких спаек в модели на крысах. Можно сделать вывод, что 1% метиленовый синий обладает наилучшим антиадгезионным потенциалом. Если метиленовый синий предотвращает перитонеальную адгезию, он может вызвать значительное ухудшение разрывного давления анастомоза на ранней стадии процесса заживления раны из-за его кратковременного ингибирующего воздействия на путь оксида азота [20,98,114].

Как было выше описано, формирование спаек являются результатом воспалительного ответа на повреждение ткани в брюшной полости. Хотя механизм неясен, местные анестетики обладают противовоспалительным действием, как показано в некоторых исследованиях на животных. Эти противовоспалительные эффекты связаны с ингибированием нейтрофилов. Также было показано, что местные анестетики активируют фибринолитическую систему, снижают концентрацию фактора VIII, плазминогена и $\alpha 2$ -антиплазмина и ингибируют агрегацию тромбоцитов. Таким образом, помимо ускоряющего действия смеси 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина в процессе заживления ран, некоторые исследования показали, что внутривнутрибрюшинное введение растворов лидокаина и прилокаина ингибируют образование послеоперационных спаек брюшины без ущерба для заживления ран в модели перитонита у крыс.

Фактор роста гепатоцитов (HGF) может ингибировать отложение коллагена и обладает фибринолитической способностью. H.J. Liu et al. (2006) продемонстрировали, что местное применение рекомбинантного аденовируса, несущего ген HGF, уменьшало образование адгезии в модели на крысах [67].

В других исследованиях изучалось использование генной терапии для лечения послеоперационных спаек. Smad7, белок, который занимает стратегическое положение в фибриногенезе, ингибирует трансформирующий фактор роста- β и обладает потенциалом ослаблять послеоперационную адгезию. H. Guo et al.

(2009) исследовали на экспериментальной модели терапевтический потенциал экзогенного Smad7 для предотвращения фибриногенеза при послеоперационной интраабдоминальной адгезии. В этой модели на крысах трансфекция Smad7 значительно снижала частоту и тяжесть перитонеальных спаек, но использование целевой генной терапии в качестве профилактического средства спайкообразования все еще нуждается в обширной оценке перед любым клиническим исследованием [75].

На сегодняшний день, профилактическими средствами, которые имеют определенную ценность, являются вязкие растворы высокомолекулярных полимеров, такие как растворы 1% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), гиалуронатные и КМЦ биоабсорбируемые мембраны, гепарин и перитонеальный лаваж [37,82,106].

Вязкие растворы КМЦ обладают смазывающими свойствами, снижают травматичность при обработке и служат барьерами для серозных поверхностей. КМЦ демонстрирует переменную эффективность у крыс, кроликов [89 103]. Несмотря на низкую эффективность, внутрибрюшинное использование 1% КМЦ, по-видимому, не влияет на анастомоз или заживление хирургического разреза и удваивает выживаемость [Ozerhan 2016]. Применение раствора КМЦ рекомендуется в начале операции и всякий раз, когда необходимо смазывать серозные поверхности, снижая повреждение тканей от хирургической травмы [16].

Окислительный стресс играет важную роль в механизме формирования адгезии, главным образом за счет подавления фибринолитической активности мезотелиальных клеток. Антиоксиданты, используемые внутрибрюшинно, уменьшают окислительный стресс и увеличивают фибринолитическую активность. N-ацетил-цистеин (NAC) является антиоксидантом, который действует на синтез внутриклеточного глутатиона и, как полагают, ингибирует адгезию посредством активных клеточных механизмов воспаления и ангиогенеза.

О. Pataetal. (2004) использовали NAC внутримышечно, а D.I. Chuetal. (2011) использовали внутрибрюшинный NAC у крыс и наблюдали значительное снижение степени спаек [65,99].

Гиалуронат натрия представляет собой природный биосовместимый гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся дисахаридных звеньев [23,81]. Раствор гиалуроновой кислоты (0,4%) в качестве перитонеальной смазки эффективен для ингибирования образования адгезии. Однако его высокая стоимость была препятствием для использования [40].

Фукоиданы представляют собой сульфатированные полисахариды с широким молекулярным весом, которые извлекаются из внеклеточного матрикса бурых макроводорослей (*Laminaria japonica*), который производится в виде жидкого концентрата (PERIDAN) [30,81,120]. Фукоидан обладает разнообразными биологическими свойствами, включая антиадгезивные, антикоагулянтные и противовоспалительные эффекты благодаря взаимодействию с тромбином, антитромби III, гепариновым кофактором и мембранными рецепторами лейкоцитов [20,112].

В исследованиях на лабораторных животных и жеребятх-пони [79] внутрибрюшинное введение раствора фукоидана до закрытия брюшной полости продемонстрировало безопасность и эффективность в минимизации количества и тяжести экспериментально индуцированных послеоперационных спаек [85]. Безопасность была также продемонстрирована на модели анастомоза тощей кишки у животных [46].

В поисках оценки клинического использования, S. MacKinnon et al. [13] применяли фукоидан у 33 коликов, подвергнутых лапаротомии. Фукоидан (концентрат PERIDAN) (50 мл) смешивали в 5 л раствора лактата Рингера (LRS) или раствора плазмолита и 500 мл LRS или 1 л плазмолита. Раствор смешивали и вводили до закрытия брюшной полости.

Среди самых последних разработанных методов лечения, которые включают также хитозан декстран, уникальный синтетический гель, его активными ингредиентами являются сукцинилхитозан и декстран альдегид (CD-гель). C.I. Lauder et al. (2010) оценивали крыс Wistar Albino, подвергшихся абразивному повреждению слепой кишки и обработанных CD-гелем, демонстрируя, что CD-гель хорошо переносится как

внутрибрюшной агент с очень статистически значимым уменьшением образования адгезии и без повышенного риска расхождения энтеротомии по сравнению с контрольными группами [51]. Но, в отличие от C.I. Lauderetal. [50,116], E. Shahrametal. (2013) получили незначительное влияние на уменьшение образования адгезии у крыс, использующих комбинацию хитозана и желатина в разном процентном составе, и неожиданно наблюдали усиление воспаления брюшины, когда процентное содержание хитозана было выше 25% [23].

В недавних исследованиях, новый гидрогель – поли (ε-капролактон) -поли (этиленгликоль) - поли (ε-капролактон) (PCEC), продемонстрировал потенциал для предотвращения послеоперационных спаек у крыс [32,80]. PCEC является термочувствительным, и при температуре тела раствор, содержащий мицеллы, превращается в гидрогель. PCEC является биоразлагаемым и обладает низкой токсичностью *invitro* и *invivo* [109].

X.GaonX.Deng, (2013) оценили гидрогель PCEC и нашли потенциальное применение в профилактике послеоперационных спаек. Гидрогель может прилипать к ранам брюшины и постепенно разлагаться в течение 7-9 дней, превращаясь в вязкую жидкость, которая полностью всасывается в течение 12 дней [44].

Другим потенциальным продуктом является альдегид-декстран, связанный с ε-поли (L-лизином), оба обладают чрезвычайно низкой цитотоксичностью. Использование альдегиддекстрана, связанного с ε-поли (L-лизином) у крыс, показало эффективность, эквивалентную коммерческим антиадгезионным барьерам (Seprafilm; Interceed) [100,139].

Введение Парекоксиба различными путями (внутрибрюшинным и внутримышечным) значительно уменьшало количество и тяжесть абдоминальных спаек у крыс. Кроме того, введение Парекоксиба не вызывало дефектов заживления или инфекционных осложнений, показывая, что в этих моделях на крысах Парекоксиб может уменьшать образование спаек и стимулировать дальнейшие исследования у других видов [15].

Действие альгинатного геля в предотвращении образования спаек было изучено и сравнено с карбоксиметилцеллюлозной

мембраной [37]. Оба соединения обладали антиадгезивной эффективностью, но различий между соединениями не наблюдалось [52].

Хотя некоторые агенты, такие как гиалуронат натрия/карбоксиметилцеллюлоза (НА/СМС) и окисленная регенерированная целлюлоза, были одобрены FDA и являются золотыми стандартами для предотвращения образования перитонеальной адгезии. Они представляют высокую стоимость и сложную обработку.

Гораздо больший интерес был направлен на использование таких препаратов, как блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА-II) и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) [2]. АРА-II снижают уровни TGF- β , а аторвастатин увеличивает профибринолитическую среду в брюшине, что приводит к торможению спаек.

P. Dinarvandetal. (2013) сравнили применение лозартана (1,5 и 10 мг/кг), аторвастатина (1,20 и 30 мг/кг), лозартана (10 мг/кг) и аторвастатина (20 мг/кг) и гиалуронат натрия/карбоксиметилцеллюлоза (НА/СМС) внутрибрюшинно 90 самцам мышей. Через 7 дней была оценена степень спаек, и одновременное внутрибрюшинное введение лозартана и аторвастатина привело к гораздо большему уменьшению спаек по сравнению с таковым в группе НА/СМС [70].

Результаты исследования Z. Songetal. (2019) полимерное антиспаечное покрытие xanthangum XG с различными концентрациями (от 0,5% до 2%) и молекулярной массой (Mw) $2,5 \times 10^6$ Да- $6,9 \times 10^6$ Да показали, что XG оказывает антиадгезионный эффект в брюшной полости крысы. 1% гель XG с высоким Mw ($6,9 \times 10^6$ Да) был более эффективным для предотвращения спаек по сравнению с коммерчески доступным гелем (1,2% гиалуроната натрия). Гистологическая и цитотоксическая оценка продемонстрировала, что гель XG не проявлял побочных эффектов во время заживления ран и не имел цитотоксичности invitro для клеток L929 [18].

L.X. Lin, etal. (2017) синтезировали гидрогель желатина – cross-linking carbodiimide-modified chitosan hydrogel (cd-CS-желатин).

Результаты экспериментального исследования показали, что гидрогель затвердевал в течение 3 минут после смешивания реагентов. Адгезия слепой кишки и брюшной полости наблюдалась у всех крыс без антиадгезионной обработки. Применение cd-CS-желатина значительно снизило уровень адгезии со 100% до 50%, по сравнению с жидкостью хитозана (только до 88%). Снижение прочности на разрыв адгезии также показало, что cd-CS-желатин был более эффективен, чем хитозановая жидкость, для уменьшения послеоперационного образования внутрибрюшной адгезии [48].

Послеоперационное образование спаек является наиболее распространенным осложнением абдоминальной и торакальной хирургии. Спаечный процесс как осложнение воздействия на мезотелий наиболее полно, как в клиническом, так и экспериментальном плане, изучен в отношении брюшной полости. Сравнительно недавно спаечные осложнения стали предметом изучения последствий травм и оперативных вмешательств на органах грудной клетки. Следует принять во внимание, что хотя процессы спайкообразования имеют различное клиническое значение в грудной и брюшной полостях, опыт изучения причин спайкообразования в брюшной полости может послужить фундаментом для последующих изысканий по поводу плевроальных спаек.

Фибринолиз является ключевым фактором, определяющим патогенез образования адгезии и его предотвращения. Было проведено несколько исследований по этой проблеме. Их результаты обнадеживают, но большинство из них противоречивы и были проведены на экспериментальных моделях.

Несмотря на длительность существования проблемы, вопросы, связанные с профилактикой спайкообразования и лечением спаечной болезни, относятся к числу еще не решенных проблем торакоабдоминальной хирургии. В нынешнем состоянии научных знаний доклинические или клинические исследования все еще необходимы для оценки эффективности нескольких предложенных стратегий профилактики послеоперационных спаек.

В литературе активно обсуждаются вопросы разработки универсальной схемы классификации спаек, а также системы

прогностической оценки для выявления пациентов с высоким риском послеоперационных спаек, что необходимо для определения показаний использования антиадгезионных покрытий. В будущем средства, препятствующие адгезии, и меры, снижающие адгезию, будут приобретать все большее значение.

Таким образом, обзор опубликованных исследований, посвященных проблеме спаек брюшной и плевральной полости, показывает необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований по поиску и разработке новых средств профилактики, антиспаечных покрытий и сравнительного анализа их эффективности.

Исследованиям этого и посвящена данная научно-исследовательская работа.

ГЛАВА II

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методика формирования экспериментальной модели образования спаек в брюшной полости

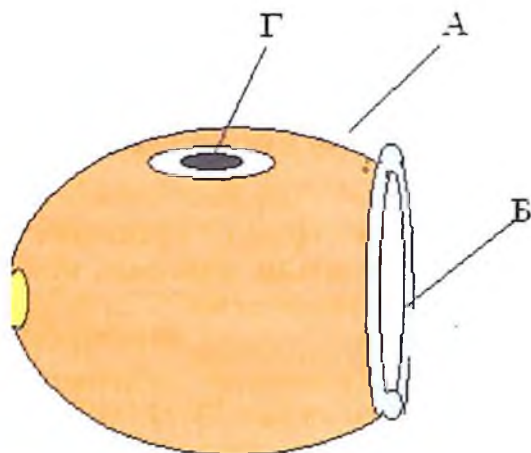
Экспериментальные и морфологические исследования проведены с соблюдением правил, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей (ETS N 123), Страсбург, 18.03.1986 г.

Эксперименты по образованию спаечного процесса в брюшной полости выполнены на базе ГУ «РСНПМЦХ имени акад. В.Вахидова», отделении экспериментальной хирургии в 2020 году. В качестве экспериментальных животных использованы белые беспородные крысы в количестве 30 особей. Всего выполнено 2 серии экспериментов в контрольной и опытной группе.

Операция выполнялась под общей анестезией с использованием масочного наркоза. На голодный желудок с утра лабораторное животное взвешивалось, осматривались кожные покровы, оценивалось дыхание и подвижность. Для вводного наркоза крысу помещали в специальный прозрачный колокол, где имелся ватный тампончик смоченный 2мл ингаляционного анестетика галотана. Через несколько минут, когда животное засыпало, его извлекали и помещали на операционный станок с фиксацией передних и задних конечностей тесемками в положении на спине.

Наркоз осуществлялся с использованием масочного наркоза в режиме спонтанного дыхания со строгим контролем для предупреждения передозировки наркотического анальгетика. Для масочного наркоза использовалась специальная насадка из резины, которая одевалась на мордочку животного и охватывала герметично область перехода головы в шею. Объем маски составляет 50мл. Маска имеет обратный клапан для выдыхания воздуха (рис. 2.1). После введения животного в наркоз

производилось удаление шерстяного покрова с области передней брюшной стенки по срединной линии. Обработка операционного поля раствором бетадина, обкладывание стерильными пленками.



*Рис. 2.1. Специальная маска для проведения ингаляционного наркоза крысам.
А- резиновая маска, Б- отверстие для головы животного с манжеткой, Г-
выпускной клапан маски*

Методика операции. Разрез кожи в пределах ниже-срединной лапаротомии по белой линии. После вскрытия брюшины операционная рана обкладывалась стерильными салфетками. Рана разводилась до 3,0 см и далее вставлялись крючки для расширения раны (рис. 2.2,2.3).



Рис. 2.2. Вскрытие брюшной полости с использованием инструментов



Рис. 2.3. Визуализация правой подвздошной области с использованием инструментального выворачивания передней брюшной стенки

Производилась ревизия брюшной полости для исключения той или иной патологии. Далее наносилось повреждение на область париетальной и висцеральной брюшины (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Выворачивание брюшной стенки в правой подвздошной области с использованием пальца. Нормальная брюшина

Повреждение париетальной брюшины произведено в правой подвздошной области. Для лучшей визуализации использовался прием пальцевого выворачивания внутренней поверхности брюшной стенки. Далее на площади 2,5см² наносили повреждение брюшины с использованием коагулятора в режиме резки тканей.

Всего наносилось до 20 точечных повреждений на глубину до 1-2мм (рис. 2.5,2.6).

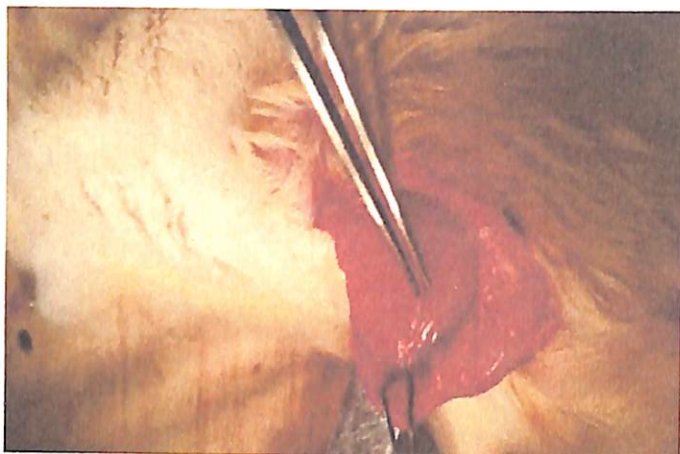


Рис. 2.5. Нанесение повреждения на париетальную брюшину с использованием биполярного коагулятора



Рис. 2.6. Раневая поверхность париетальной брюшины после повреждения коагулятором

Повреждение висцеральной брюшины производили в области илеоцекального перехода на площади до 2см² с использованием коагулятора в режиме резки с повреждением серозномышечных слоев тонкого и толстого кишечника, а также брыжейки в этой области. Производился контроль на отсутствие сквозных повреждений кишечника (рис. 2.7,2.8).



*Рис. 2.7. Нанесение повреждения на висцеральную брюшину в области
илеоцекального перехода с использованием биполярного коагулятора*



*Рис. 2.8. Раневая поверхность висцеральной брюшины в месте повреждения
коагулятором*

В контрольной группе животных после повреждения брюшины лапаротомная рана послойно ушивалась непрерывным швом пролен 4/0.

В опытной группе животных на область повреждения наносилось гемостатическое средство в виде порошка. Следует отметить, что при контакте порошка с кровью образуется плотный тромб, который рассасывается по типу клеточного воспаления. Для исключения этого процесса и предупреждения клеточного воспаления нами использована видоизмененная методика формирования покрытия.

Методика: на область повреждения брюшины наносили специальный антиспаечный порошок из производных целлюлозы для предупреждения процесса клеточного воспаления.

Методика формирования экспериментальной модели раны легкого

Эксперименты формированию раны легкого с последующей оценкой эффективности антиспаечного покрытия из производных целлюлозы выполнены на базе ГУ «РСНПМЦХ имени акад. В.Вахидова», отделении экспериментальной хирургии в 2019 году. В качестве экспериментальных животных использованы белые беспородные крысы в количестве 32 особей. Всего выполнено 2 серии экспериментов контрольная и опытная группы.

Наркоз осуществлялся с использованием наркозного аппарата РО-6 с подачей кислорода. Режим вентиляции осуществлялся с частотой 24 в минуту и объемом до 30мл. Для масочного наркоза использовалась специальная насадка из резины, которая одевалась на мордочку животного и охватывала герметично область перехода головы в шею. Объем маски составляет 50мл. Маска имеет обратный клапан для выдыхания воздуха (Рис. 2.9).

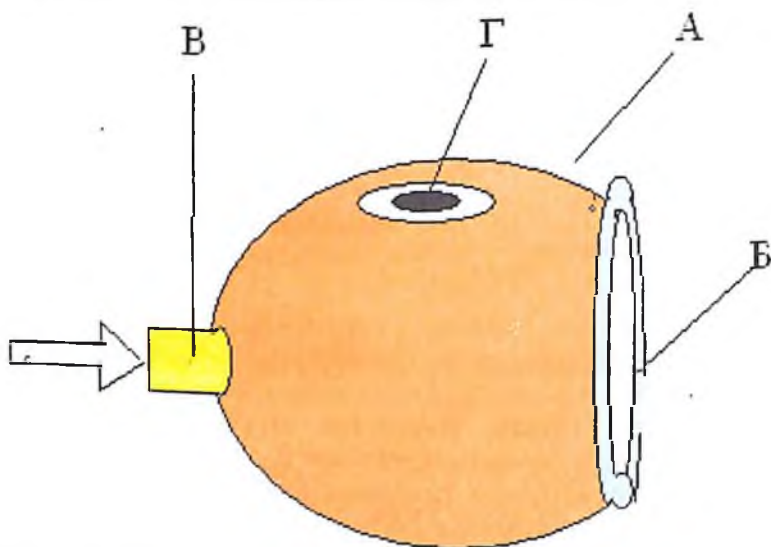


Рис. 2.9. Специальная маска для проведения ингаляционного наркоза крысам
А- резиновая маска, Б- отверстие для головы животного с манжеткой, В-
трубка для подачи воздушной смеси, Г- выпускной клапан маски

Для управления парами галотана был использован специальный резервуар объемом 200мл с двумя трубками для подачи воздушной смеси и выпуска ее обогащенной парами галотана. Трехкранник позволял регулировать подачу галотана путем перекрытия трубки резервуара (Рис. 2.10,2.11).

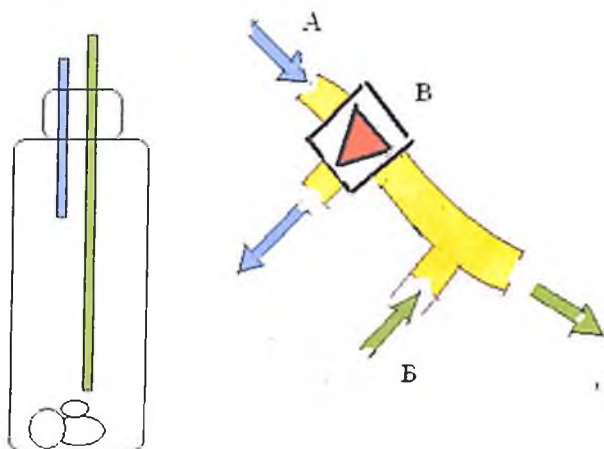


Рис. 2.10. Устройство для дозированной подачи воздушной смеси с ингаляционным анестетиком мелким лабораторным животным
А – трубка подачи кислорода; Б- подача воздушной смеси обогащенной ингаляционным анестетиком; В – трехкранник подачи и переключения подачи ингаляционного анестетика

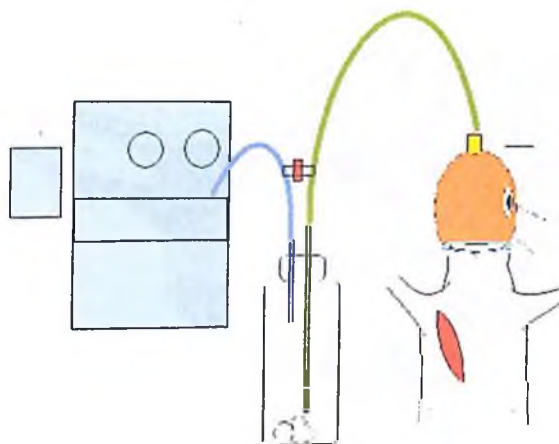


Рис. 2.11. Общий вид системы обеспечения масочного ингаляционного наркоза крысе на этапе правосторонней торакотомии

После введения животного в наркоз производилось удаление шерстяного покрова с области правой боковой стенки грудной клетки.

Обработка операционного поля раствором бетадина, обкладывание стерильными пеленками.

Методика операции. Разрез кожи и поверхностной мышцы в области 6 межреберья длиной до 3 см. Грудные мышцы разволакивались по ходу мышц (2.12).

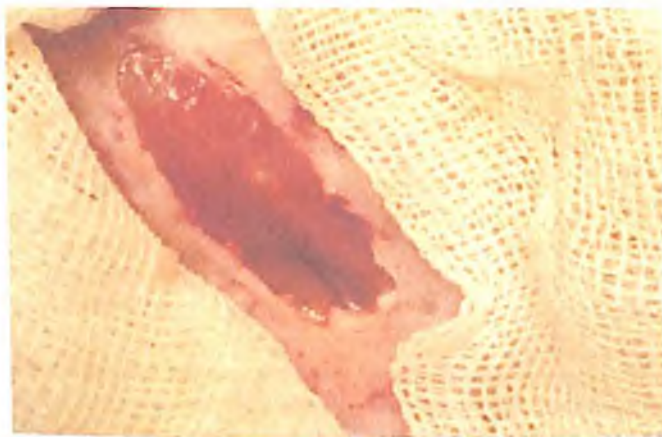


Рис. 2.12. Разрез кожи в области правой половины грудной клетки

В области 6 межреберья торакотомия производилась с использованием инструмента – типа москит тупым путем (рис. 2.13).



Рис. 2.13. Разведение мышц грудной клетки, выделение межреберного промежутка

Рана разводилась до 1,5 см и далее вставлялись крючки для расширения раны (рис. 2.14).



Рис. 2.14. Использование зажима типа Москит для вскрытия и плевральной полости и разведения межреберного промежутка

Правое легкое умеренно коллабировано, дышит при проведении масочного наркоза, воздушное. С использованием атравматичных микрозажимов правое легкое выводилось в торакотомную рану. На переднюю поверхность легкого наносили повреждения с использованием биполярного коагулятора (рис. 2.15).



Рис. 2.15. Нанесение повреждения на легкое с использованием биполярного коагулятора

На поверхности в 1см^2 5 повреждений каждая размером до 2мм в диаметре. При пробе с введением физиологического раствора не отмечено появление пузырьков воздуха.



Рис. 2.16. Нанесение антиспаечного покрытия на раневую поверхность легкого

В контрольной группе животных легкое обратно погружалось в правую плевральную полость. Далее оставлялся микрокатетер и торакотомная рана ушивалась герметично вначале путем сшивания краев мышц грудной клетки в последующем кожной раны. После достижения герметизма, через катетер отсасывался воздух из плевральной полости и катетер удалялся. Вентиляция легких осуществлялась кислородом до полного пробуждения животного. Далее крыса перемещалась в отдельную клетку для наблюдения. В течение 3 дней давали воду с добавлением ипобруфена из расчета 0,5 г на 100мл воды.

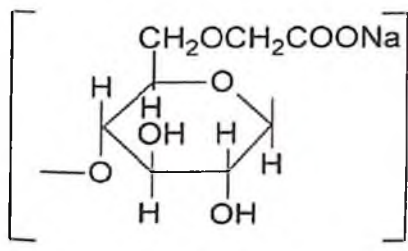
В опытной группе животных на область повреждения легкого наносили специальное антиспаечное покрытие из производных целлюлозы (рис. 2.16).

Общая характеристика отечественного биологического имплантата «Гепроцел» из производных целлюлозы

Гепроцел–отечественный биоразлагаемый поликомпозиционный имплантат на основе карбоксиметилцеллюлозы, связанной с ионами кальция, во взаимодействии с оксицеллюлозой и наноцеллюлозой. Следует

отметить, что препарат Гепроцел был создан как гемостатическое средство и его эффективность в этом плане была подтверждена несколькими научными исследованиями. С учетом основных свойств субстанции Гепроцела и возможности изменения его физических параметров данное исследование позволит расширить спектр применения отечественного средства в различных областях хирургии.

Эмпирическая и структурная формулы натрий карбоксиметилцеллюлозы: $[C_8H_{11}NaO_8]_n$



$n = 250-850$ – степень полимеризации;

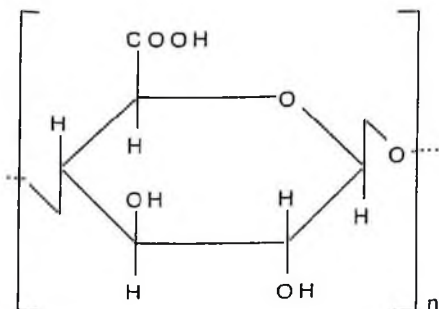
$n = 0,65-0,90$ – степень замещения

Химические свойства
натриевой соли
карбоксиметилцеллюлозы
следующие:

- молекулярный вес - 6400 ± 1000 г/моль.
- плотность - $0,5-0,7$ г/см³.
- не растворим в органических растворителях,
- растворим в воде и растворах щелочей.

Органолептические свойства натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы следующие: без запаха, от белого до слегка желтоватого.

Эмпирическая и структурная формулы окисленной порошковой целлюлозы $[C_6H_8O_6]_n$

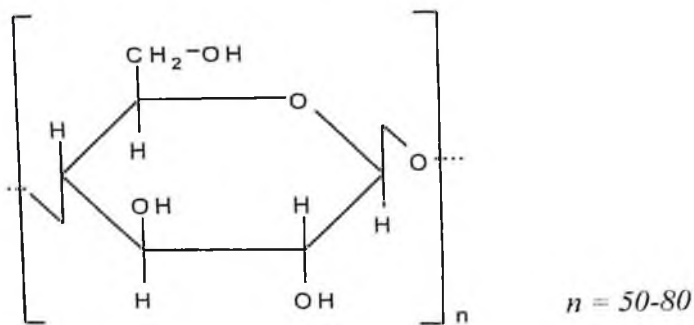


$n = 250-150$

Химические и физические свойства окисленной порошковой целлюлозы:

- молекулярный вес 44000-26400 г/моль.
- без вкуса и запаха.
- хорошо растворим в растворах щелочей,
- не растворим в органических растворителях.

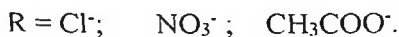
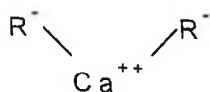
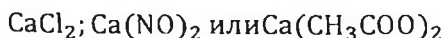
Эмпирическая и структурная формулы
наноцеллюлозы $[C_6H_{10}O_5]_n$



Физико-химические свойства наноцеллюлозы:

- молекулярная масса 8100-13000 г/моль.
- тонкодисперсный белый порошок,
- без запаха и вкуса.
- сильно набухает в воде и хорошо растворяется в воде.
- нерастворим в органических растворителях.

Эмпирическая и структурная формулы кальция хлорида:



Химические свойства кальция хлорида:

- молекулярный вес 40 г/моль.
- нитрат хлорид или уксуснокислый кальций.
- гигроскопический кристаллический.

Образцы Na-КМЦ (степень замещения, степень полимеризации, содержание основного вещества, растворимость и pH 1% водного

раствора) позволяют их использовать в качестве гелеобразующего полимера в производстве КПМ.

Получение оксицеллюлозы. Порошковая целлюлоза выходом 50% получается посредством гидролитического расщепления хлопковой целлюлозы марки 375 в растворе гипохлорита натрия. Далее порошковая целлюлоза подвергается окислению и отбелке раствором 4% водного раствора перекиси водорода при различных температурах в течение 30 минут. Полученную оксицеллюлозу с выходом 30% от исходной массы хлопковой целлюлозы, тщательно промывают водой, дегидратируют ацетоном и сушат при температуре 80°C в течение 2-х часов. По содержанию карбоксильных групп, среднему значению размеров частиц оксицеллюлозы и ее степени набухания, полученный образец пригоден для получения на его основе имплантата из КПМ.

Методы исследования морфологических особенностей антиспаечного эффекта «Гепроцела»

Морфологические исследования проведены в лаборатории патологической анатомии ГУ «РСНПМЦХ им. академика В.Вахидова». Морфологических исследований применения Гепроцела для предотвращения спаек ранее не проводилось. Проведенные ранее светооптические исследования гемостатической плёнки показали, что она имеет довольно сложное многослойное строение. В ней различаются волокнообразные базофильные комплексы, окружённые эозинофильным матриксом. В толще плёнки значительное место занимают гомогенные довольно плотные зоны со слабо эозинофильными тинкториальными свойствами. Эти зоны могут занимать до 1/2 толщины плёнки. Следует отметить, что толщина плёнки неравномерна на протяжении. В ней встречаются «пустоты» различного размера и формы (Садыков Р.А., с соавт. 2019).

Эвтаназия животных осуществлялась согласно Положениям ИСО 10993 – 2 под общей анестезией. Труп экспериментального животного подвергали секции. Во время эксперимента анализировали макроскопическую оценку изменений в брюшной полости при вскрытии животных после эвтаназии.

Для приготовления морфологических препаратов ткань из брюшной и плевральных полостей, включающая рану, иссекали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. По

истечении сроков фиксации биоптат заливали в парафин. Были изготовлены парафиновые блоки. Изготавливали серийные срезы толщиной 3-4 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для световой микроскопии образцы ткани фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере. Светооптические микрофотографии получали на микроскопе Axioscop 40 – ZEISS», сопряжённым с цифровой камерой. Все микрофотографии подвергались обработке и сохранению данных на компьютере с помощью прикладных программ Microsoft-«Windows XP-Professional».

Для оценки гистологических изменений применена система баллов согласно ГОСТ Р ИСО 10993-6-2011, в которой учитывались параметры полуколичественной оценки числа и распределения клеток, характеризующих воспалительный процесс, таких как полиморфноядерные нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, эозинофилы и многоядерные клетки.

Методы статистического анализа

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределённых совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

ГЛАВА III

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСПАЕЧНОГО ПОКРЫТИЯ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА МОДЕЛИ ОБРАЗОВАНИЯ СПАЕК В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С учетом поставленной цели, диссертационное исследование основано на изучении двух основных составляющих доказательной базы по эффективности нового отечественного препарата Гепроцел, изготовленного из производных целлюлозы, в отношении профилактики развития послеоперационного спаечного процесса. Для усиления доказательной базы дизайн экспериментально-морфологических исследований включал два направления оценки эффективности в предупреждении спаечного процесса, а именно в брюшной и грудной полости. Следует отметить, что препарат Гепроцел был создан как гемостатическое средство и его эффективность в этом плане была подтверждена несколькими научными исследованиями. С учетом основных свойств субстанции Гепроцела и возможности изменения его физических параметров данное исследование позволит расширить спектр применения отечественного средства в различных областях хирургии.

Оценка эффективности предложенной методики профилактики развития послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости в эксперименте

Эксперименты выполнены на базе ГУ «РСНПМЦХ имени акад. В.Вахидова» в отделении экспериментальной хирургии в 2020 году. В качестве экспериментальных животных использованы белые беспородные крысы в количестве 30 особей. Всего выполнено 2 серии экспериментов контрольная и опытная группы. Более подробная информация об особенностях проведения эксперимента приведена во второй главе.

В основной группе животных на область повреждения брюшины наносили специальный антиспаечный порошок из

производных целлюлозы для предупреждения развития клеточного воспаления (рис.3.1-3.2).



Рис. 3.1. Нанесение порошка на место раневой поверхности париетальной брюшины в основной группе животных.



Рис. 3.2. Нанесение порошка в месте повреждений висцеральной брюшины.

Порошок смачивали сывороткой крови животного с использованием шприца. В результате в течение 1-3 минут сухое порошковое покрытие переходило в состояние полупрозрачной

пленки, мягко-эластичной консистенции, не препятствовало растяжению кишечника, плотно прилипало к раневой поверхности (рис. 3.3-3.7).



Рис. 3.3. Начало формирования пленочного покрытия из порошка в области поврежденных висцеральной брюшины.



Рис. 3.4. Нанесение антиспаечного покрытия на раневую поверхность

Далее операция завершалась также как и в группе контроля.

После оперативного вмешательства крыса перемещалась в отдельную клетку для наблюдения. В течение 3 дней давали воду с добавлением ипобруфена из расчета 0,5г на 100мл воды.

В ходе экспериментов наблюдался летальный исход в 1 случае в группе контроля. Летальный исход произошел в связи с развитием спаечного процесса в области терминального отдела кишки с развитием кишечной непроходимости и перитонита на 5 сутки после выполненной операции.

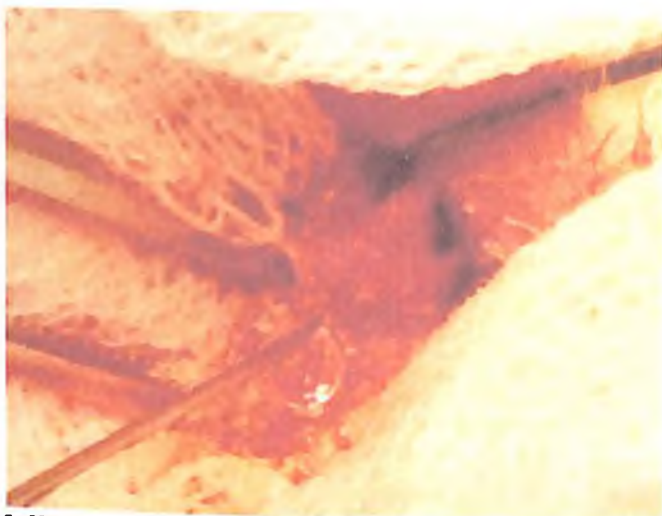


Рис. 3.5. Нанесение сыворотки крови на порошковое покрытие с целью формирования полупрозрачной пленки на поверхности раны.



Рис. 3.6. Сформированное покрытие на поверхности раны.



Рис. 3.7. Характер покрытия при использовании крови для формирования покрытия с использованием имплантата Гепроцел. Увеличение в 7 раз.

В группе контроля.

1 сутки. После выполненных операций в первые сутки все остальные оперированные животные были живы, активны, принимали корм и пили воду (с добавлением ипобруфена для обезболивания). В области послеоперационной раны явлений воспаления не было, пальпаторно без болезненной реакции. Швы лежат хорошо. Животные активны, питаются жидкой пищей.

3 сутки. Животные активны, передвигаются по клетке. Хорошо пьют воду и принимают корм. В области операционной раны признаков воспаления не прослеживается. Живот участвует в акте дыхания. При взятии животных на руки болезненных ощущений в области послеоперационной раны не отмечено.

7 сутки Состояние оперированных животных без особых патологических изменений. Послеоперационная рана зажила в обеих группах крыс. При пальпации живот и область раны безболезненны. Вес животных изменился незначительно, разница в обеих группах животных статистически не достоверна (табл. 3.1).

14 сутки. Состояние животных хорошее. Активны. Принимают корм пьют воду. Послеоперационная рана зажила.

Швы с раны удалены, отделяемого нет. Пальпация области раны безболезненная. Пульс в пределах нормы.

В ходе наблюдения за оперированными 14 животными в группе контроля признаки нагноения раны отмечено в 1 случае. Средний срок полного заживления ран составил 6 суток.

Основная группа животных. В основной группе всем 15 животным в послеоперационном периоде проводился уход и обезболивание аналогично контрольной группе. Существенных изменений в поведении, физиологических отправлениях и общего состояния не отмечено. Осложнения в виде поверхностного нагноения раны отмечено у 1 одной крысы, которое купировано после удаления кожной нити. Срок заживления ран составил в среднем 5 суток. Динамика показателей веса животных представлена в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Динамика веса животных после воздействия
(среднее значение $\pm$ стандартное отклонение; $M \pm \sigma$)

Группа	До воздействия	7 сут	14 сут	21 сут
Контроля	178 $\pm$ 12	120 $\pm$ 15	136 $\pm$ 12	150 $\pm$ 13
Опытная	172 $\pm$ 16	155 $\pm$ 15	167 $\pm$ 14	178 $\pm$ 13
t-критерий	1,15 $P > 0,05$	3,48 $P < 0,05$	3,76 $P < 0,05$	3,41 $P < 0,05$

Данные макроскопических исследований. Как и планировалось на 7 сутки после операции 5 крыс в основной группе и 4 крысы в группе контроля выведены из эксперимента для оценки состояния брюшной полости после моделирования спаечного процесса.

В группе контроля на 7 сутки. При вскрытии брюшной полости после эвтаназии согласно положениям о гуманном отношении к животным, была выявлена следующая картина. Брюшная полость без выпота. В области повреждений париетальной брюшины в правой подвздошной области имеются плоскостные спайки с салынком и прилежащими петлями кишечника (рис. 3.8). Спайки разъединяются тупым путем без повреждения стенок органов и подсачивания крови.

В области висцеральных повреждений илеоцекального угла имеются более выраженные спайки с салынком. При этом спайки

отделяются с трудом (рис. 3.9). Обращает внимание раздутость петель тонкого кишечника. Особенно выраженное в месте илеоцекального перехода, где диаметр кишки увеличен более чем в 2 раза. Сам переход плохо дифференцируется, имеются признаки сужения кишки на протяжении 5 мм. Брыжейка также деформирована, плотная, сосуды плохо дифференцируются. У 1 животного образовался конгломерат из подпаявшихся петель тонкого кишечника (рис. 3.10-3.11).

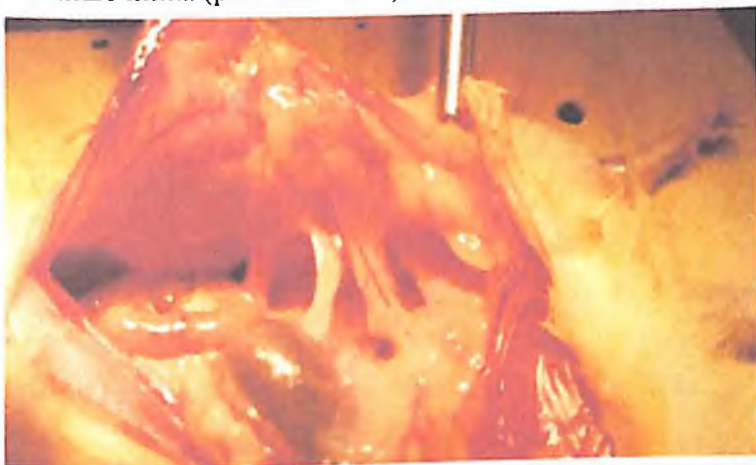


Рис. 3.8. Контроль 7 суток. Массивный спаечный процесс в месте поврежденной париетальной брюшины в правой подвздошной области.



Рис. 3.9. Контроль 7 суток. Спаечный процесс с вовлечением висцеральных органов.



*Рис. 3.10. Контроль 7 суток. Выраженный спаечный процесс в области
илеоцекального угла с деформацией и сужением терминального отдела
тонкой кишки. Приводящая кишка резко расширена.*



*Рис. 3.11. 7 сутки контроль. Спаечный процесс с деформацией
архитектоники илеоцекального угла с резким расширением приводящей
кишки.*

В области раны спайки по всему ходу операционного доступа. Из 3 исследованных крыс, во всех случаях имелся спаечный процесс, который носил в большинстве случаев плоскостной характер. Область мягких тканей брюшной стенки и кожи не имел признаков инфицирования, отделяемого нет. В других отделах брюшной полости и забрюшинного пространства патологии не выявлено.

В основной группе на 7 сутки выведено из эксперимента 5 животных. Также как в контрольной группе в брюшной полости патологического отделяемого выявлено не было. В правой подвздошной области имеется рыхлый спаечный процесс в виде тонких тяжей в местах нанесения точечных дефектов париетальной брюшины (рис. 3.12). Основная поверхность раны имеет тонкое блестящее покрытие - остатки антиспаечного покрытия, где просматриваются белесоватые участки рубцово-измененных тканей брюшной стенки. Из исследованных 5 животных в 1 случае имело место 2 спайки, в одном - 1 спайка.



Рис. 3.12. Основная группа 7 суток. Спайка в виде тяжа в области поврежденной париетальной брюшины в правой подвздошной области.

Спайки легко отделяются без повреждения брюшины. В области илеоцекального угла имеются тонкие рыхлые спайки брыжейки кишечника со слепой кишкой, которые легко разъединяются без повреждения стенки кишки (рис. 3.13).

В области терминального отдела тонкой кишки имеется небольшое сужение просвета на протяжении 5-6 мм, однако признаков расширения и застоя приводящего отдела кишки не отмечено. В одном случае к области илеоцекального угла был подпаян прядь сальника. В области операционной раны по срединной линии живота имеются рыхлые спайки во всех случаях, которые легко отделяются. Остальные органы брюшной полости и забрюшинного пространства без патологии.



Рис. 3.13. Основная группа 7 суток. Умеренно выраженный спаечный процесс в области илеоцекального перехода без деформации и сужения просвета кишки.

На 14 сутки после операции в группе контроля при вскрытии брюшной полости было выявлено: отсутствие патологического отделяемого, брюшина тонкая блестящая без признаков воспаления. В месте формирования раны паристальной брюшины в правой подвздошной области в 3 случаях из 5 имеются плоскостные спайки с сальником и прилегающими петлями тонкой кишки. Спайки сформировавшиеся, отделяются с трудом, отмечается повреждение или отрыв участков сальника при отделении спаек. В сравнении с 7 сутками, площадь сформированных спаек меньше, однако спайки более плотные и сохраняются признаки частичного нарушения проходимости тонкого кишечника, однако расширение кишки менее выражено. Просвет тонкого кишечника на протяжении 4-6 мм сужен, стенки кишечника с признаками уплотнения. Область илеоцекального угла деформирована в результате спаек с брыжейкой и сальником (рис. 3.15). Спайки разъединяются с трудом, уплотненные. В области передней брюшной стенки по ходу послеоперационного рубца спайки имели место только в 1 случае в виде прикрепленной пряди сальника.

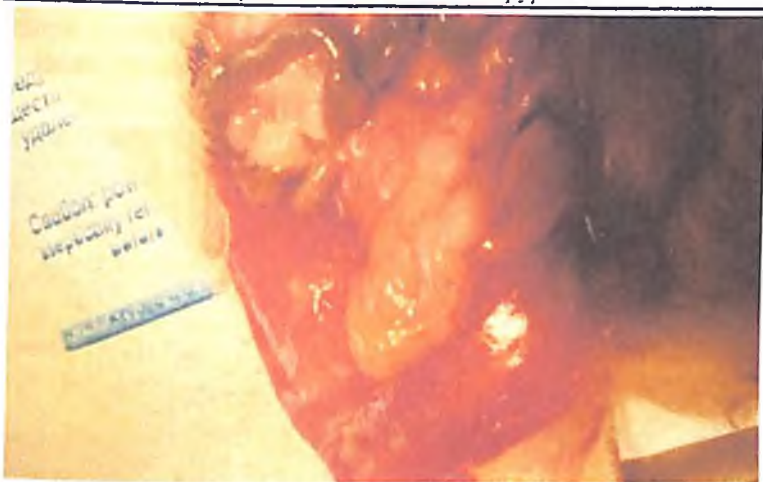


Рис. 3.14. Контроль 14 суток. Спайки между париетальной брюшиной и салынком по всей раневой поверхности.



Рис. 3.15. Контроль - 14 суток. Плоскостные спайки между висцеральной брюшиной и салынком с деформацией архитектоники илеоцекального перехода.

В основной группе на 14 сутки также выведено из эксперимента 5 животных. В брюшной полости патологического нет, брюшина во всех отделах тонкая блестящая. В области формирования раны париетальной брюшины у всех животных спаечный процесс не выявлен. В месте раневого

повреждения имеются просвечивающие через брюшину белесоватые участки, где было нанесено повреждение с использованием коагулятора (рис. 3.16).



Рис. 3.16. Основная группа 14 суток. В области поврежденной париетальной брюшины в правой подвздошной области спайки не выявлены. Просматриваются белесоватые участки брюшной стенки, где были нанесены раневые дефекты.



Рис. 3.17. Основная группа 14 суток. Брюшина блестящая, кишечник не расширен. В области нанесенных дефектов выраженной деформации нет, небольшая спайка с сальником и брыжейкой толстой кишки.

В области илеоцекального угла в зоне повреждения имеется небольшая деформация вследствие фиксации брыжейки кишечника к слепой кишке, сужения просвета в этой зоне нет. Терминальный отдел тонкой кишки несколько уплотнен, однако явлений сужения и деформации нет. Приводящий отдел тонкой кишки не расширен. Брюшина тонкая блестящая (рис. 3.17).

В области послеоперационного рубца в одном случае имеется тонкая спайка с сальником (рис. 3.18). В других отделах живота у всех животных патологии не выявлено.

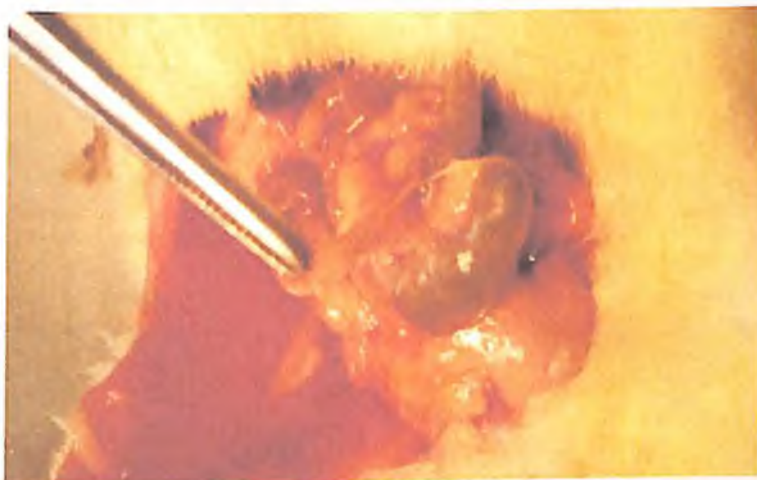


Рис. 3.18. Основная группа 14 суток. Спайка в виде тонкого тяжа сальника с брыжейкой толстой кишки. Деформаций и сужений кишки нет.

На 21 сутки после операции. У контрольных животных при вскрытии брюшной полости патологии не выявлено. В правой подвздошной области в месте формирования раневого дефекта спаечный процесс в виде прикрепления жировой ткани выявлен у одного животного. В остальных случаях область раневого дефекта еле прослеживается, признаков воспаления нет. В области илеоцекального угла имеется деформация с явлениями перегиба кишки вследствие спаечного процесса с вовлечением брыжейки без сужения просвета (рис. 3.19). Терминальный отдел тонкой кишки и остальной тонкий кишечник без патологии, явлений кишечной

непроходимости не выявлено. В области передней брюшной стенки раны зажили, признаков воспаления и спаек не выявлено.

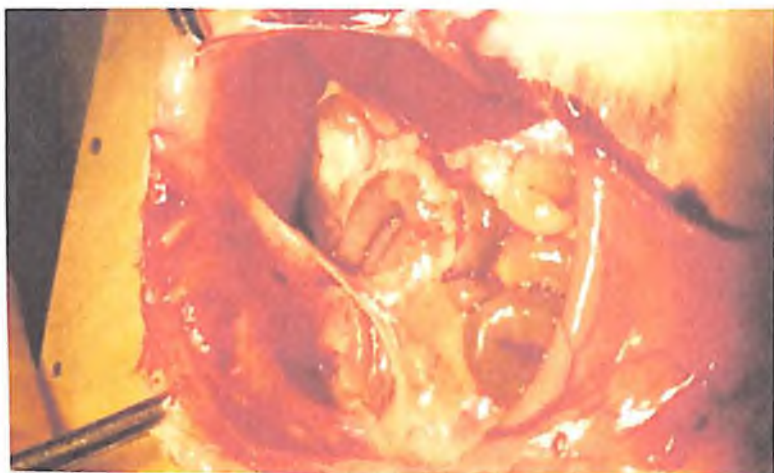


Рис. 3.19. Контроль 21 сутки. Имеется спаечный процесс между париетальной брюшиной и висцеральными органами в правой подвздошной области. Спайки сформировавшиеся, прослеживаются сосуды.



Рис. 3.20. Основная группа 21 сутки. Правая подвздошная область. Спайки отсутствуют. Видны белесоватая измененная ткань передней брюшной стенки в области сформированной раны.

В основной группе на 21 суткитаже выведено из эксперимента 5 животных. В брюшной полости патологического отделяемого и видимой органической патологии не выявлено. В

области формирования ран с повреждением париетальной и висцеральной брюшины спаечного процесса с вовлечением сальника или других органов не выявлено (рис. 3.20). Терминальный отдел тонкой кишки без сужений и деформаций. Просвет кишечника не расширен (рис. 3.21). Другой патологии у животных этой группы не выявлено.



Рис. 3.21. Основная группа 21 сутки. Область илеоцекального угла не деформирована, просвет кишечника не изменен. Тонкий кишечник не расширен.

Проведенные исследования позволили установить, что задачей экспериментальных исследований явилось создать модель образования спаек в брюшной полости с оценкой раздельно спаек с париетальной брюшиной и брюшиной висцеральных органов. Для создания модели использованы хорошо известные принципы индукции спаек с использованием коагулятора. Эта методика в наибольшей степени подходит к ситуациям, приближенным к клиническим. В настоящее время практически ни одно вмешательство на органах брюшной полости не обходится без использования коагулятора в различных режимах. В нашем случае применен режим резки с использованием биполярного коагулятора. В этом случае достигается существенное дозированное повреждение тканей без глубокого проникновения тока в подлежащие структуры, что имеет важное значение при формировании раны полых органов.

Основная задача заключалась в оценке эффективности гемостатического покрытия Гепроцел используемого в виде порошка для предупреждения формирования спаек с париетальной брюшиной и висцеральных органов. В основной группе животных раневая поверхность покрывалась порошком Гепроцел, который через некоторое время после контакта с тканевой жидкостью превращался в гелевое покрытие плотно фиксированное к раневой поверхности.

Таблица 3.2

Показатели формирования спаечного процесса в эксперименте

Показатель	Группа контроля		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
7 сутки				
Выявлен спаечный процесс	5	100,0%	3	60,0%
Конгломерат из подпаявшихся петель тонкого кишечника	1	20,0%	0	0,0%
Сужение и деформация кишечника в области илеоцекального угла	2	40,0%	1	20,0%
Непроходимость с летальностью	1	20,0%	0	0,0%
14 сутки				
Выявлен спаечный процесс	3	60,0%	0	0,0%
Конгломерат из подпаявшихся петель тонкого кишечника	1	20,0%	0	0,0%
Сужение и деформация кишечника в области илеоцекального угла	2	40,0%	1	20,0%
21 сутки				
Выявлен спаечный процесс	1	20,0%	0	0,0%
Конгломерат из подпаявшихся петель тонкого кишечника	0	0	0	0,0%
Сужение и деформация кишечника в области илеоцекального угла	1	20,0%	0	0,0%

Эксперименты на 30 беспородных белых крысах продемонстрировали, что выбранная модель формирования спаек предупреждает некроз и перфорацию полых органов, а также достаточно убедительно демонстрирует формирование спаек как с париетальной так и висцеральной брюшиной. Наши исследования подтверждают данные других исследователей о том, что наибольшая вероятность формирования спаек у крыс имеется в нижних этажах брюшной полости. Спайки при повреждении

висцеральных органов формируются чаще и выраженнее чем при повреждениях париетальной брюшины. В нашем случае удалось продемонстрировать, что имеет значение не только образование спаек с окружающими органами, а также деформация кишечника и брыжейки, которое влечет к изменению архитектоники и перегибам и сужениям просвета кишки с развитием кишечной непроходимости (табл. 3.2; рис. 3.22). Подобные ситуации довольно часто имеют место после операций на органах брюшной полости.

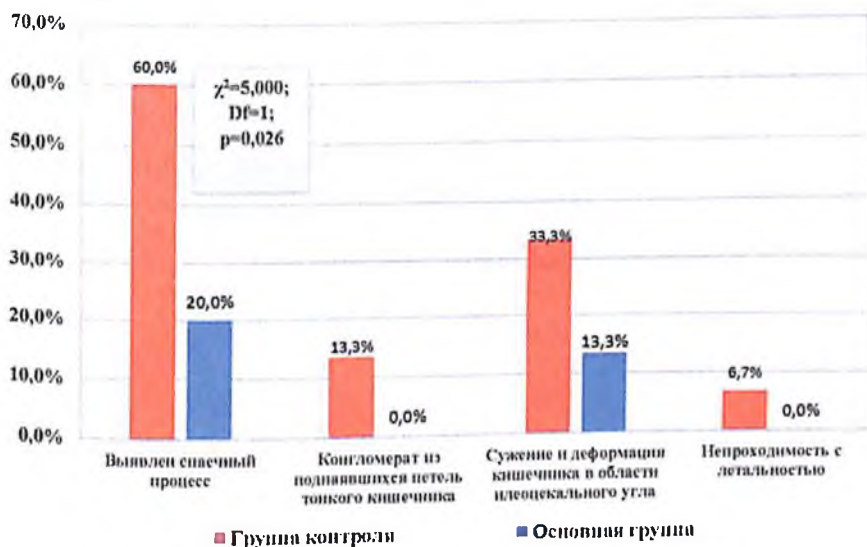


Рис. 3.22. Сводные результаты экспериментальных исследований по спайкообразованию в брюшной полости

Исследование эффективности отечественного гемостатического препарата Гепроцел показало, что формирование гелевой пленки в отсутствии клеточных элементов крови позволяет добиться рассасывания покрытия без выраженной клеточно-воспалительной реакции. Формирование спаек существенно предупреждается, при этом наибольший эффект нам удалось проследить в случае полых органов (илеоцекальная зона). В отличие от животных контрольной группы деформация брыжейки кишки не приводила к грубым деформациям с развитием признаков кишечной непроходимости. Процесс биodeградации не сопровождается воспалительной реакцией тканей и выпотом в

брюшной полости. Заживление раны происходит в обычные сроки. Поведение животных и их состояние не претерпевает существенных изменений. Прибавка веса животных начинается уже через 14 суток после операции.

Таким образом, применение гемостатического покрытия Гепроцел из производных целлюлозы позволяет решать две задачи при выполнении оперативных вмешательств на органах брюшной полости: осуществлять щадящий местный гемостаз, а также предупреждать формирование грубого спаечного процесса в брюшной полости.

Морфологические особенности антиспаечного эффекта в экспериментальной модели на брюшной полости

Разработанный в Республиканском научно - практическом медицинском центре хирургии им. акад. Вахидова совместно с Научно-исследовательским центром ХФП при НУУЗбиоразлагаемый гемостатический имплант Гепроцел находит всё более широкое применение в различных сферах медицины и, в первую очередь, в хирургии. Этот препарат уже с успехом используется в хирургии для остановки паренхиматозных кровотечений.

Проведенные ранее светооптические исследования гемостатической плёнки показали, что она имеет довольно сложное многослойное строение. В ней различаются волокнообразные базофильные комплексы, окружённые эозинофильным матриксом. В толще плёнки значительное место занимают гомогенные довольно плотные зоны со слабо эозинофильными свойствами. Эти зоны могут занимать до $\frac{1}{2}$ толщины плёнки. Следует отметить, что толщина плёнки неравномерна на протяжении. В ней встречаются «пустоты» различного размера и формы (Садыков Р.А., с соавт. 2019). Морфологических исследований применения Гепроцела для предотвращения спаек ранее не проводилось.

В норме в брюшине не выявляется патологических элементов и пролиферативного процесса (рис. 3.23). После нанесения раневого дефекта на 7 сутки наблюдения после выведения животных из эксперимента в контрольной группе отмечалось нарушение целостности брюшины

соединительнотканнми клетками. Выявлялось формирование спаечного процесса, при этом спайки были представлены грубоволокнистой соединительной тканью, наблюдалось очаговое скопление мезотелиальных клеток (рис. 3.24-3.25). Также отмечалось формирование соединительнотканнх тяжей на париетальной брюшине (рис. 3.26).

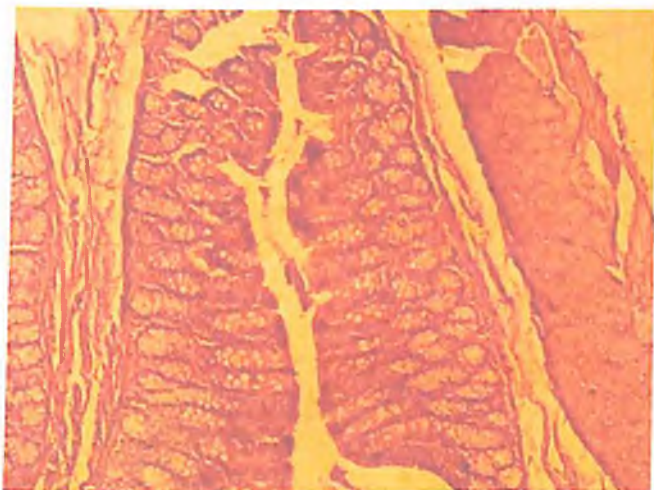


Рис. 3.23. Брюшина норма. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

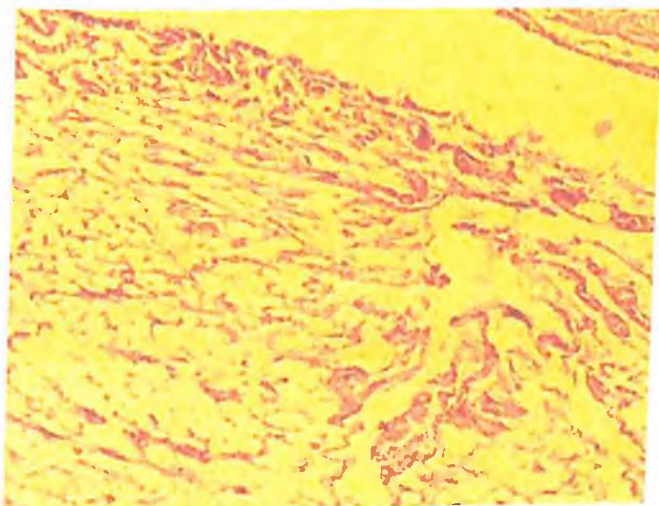


Рис. 3.24. Нарушение целостности брюшины соединительнотканнми клетками. Контроль 7 сут. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

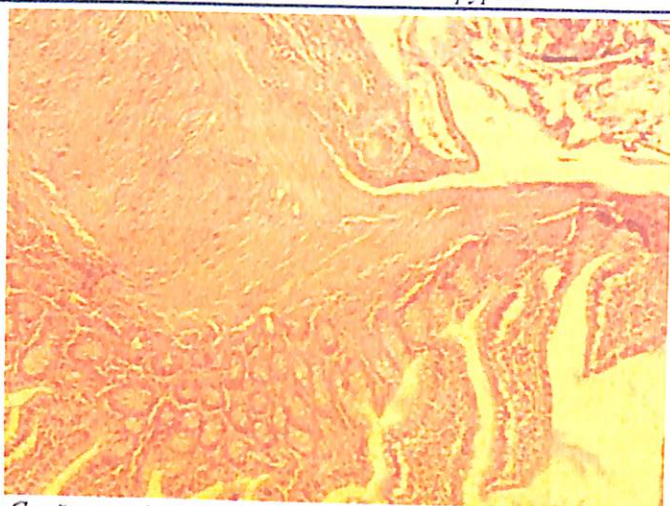


Рис. 3.25. Спайка представлена грубоволокнистой соединительной тканью очагово высланной мезотелиальными клетками. Контроль 7 суток. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

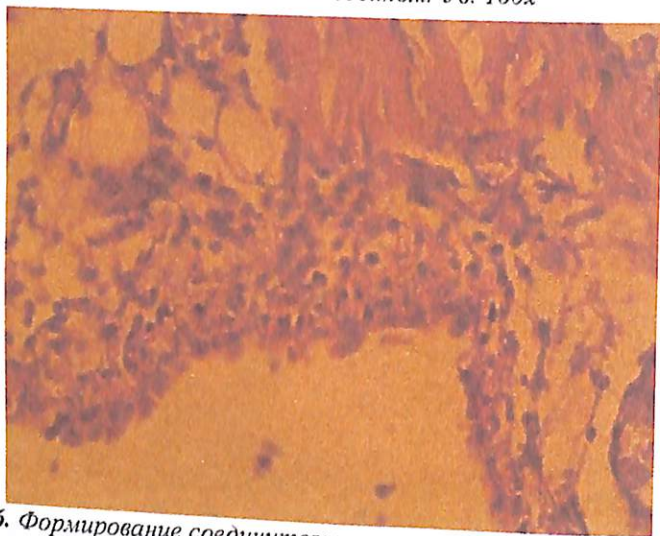
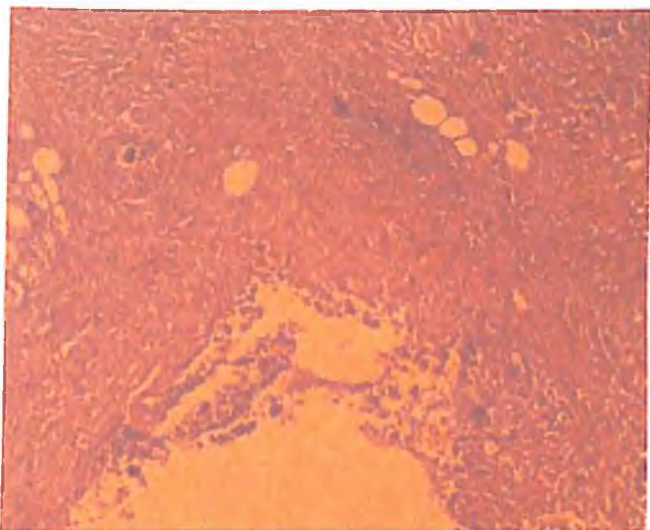


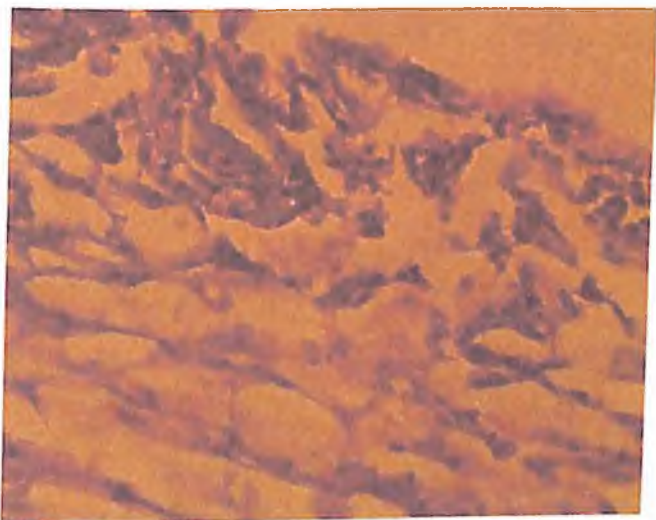
Рис. 3.26. Формирование соединительнотканых тяжей на париетальной брюшине. Контроль 7 сут. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

В сроки на 14 сутки отмечается развитие грубоволокнистой соединительной ткани с очаговой круглоклеточной инфильтрацией грануляционной ткани, в толще которой формируются соединительнотканые тяжи (рис. 3.27), при этом между волокнами

соединительной ткани на фоне воспалительного инфильтрата располагаются довольно многочисленные фибробласты (рис. 3.28).



*Рис. 3.27. Грубоволокнистая соединительная ткань с очаговой
круглоклеточной инфильтрацией. Контроль 14 сут. Окраска
гематоксилином-эозином. Ув. 100х*



*Рис. 3.28. Скопление соединительнотканых клеток воспалительного
инфильтрата на поверхности спаек. Контроль 14 сут. Окраска
гематоксилином-эозином. Ув. 400х*

На 21 сутки наблюдения соединительнотканные волокна становятся грубее, определяется большое количество соединительно-тканых клеток на поверхности брюшины (рис. 3.29).

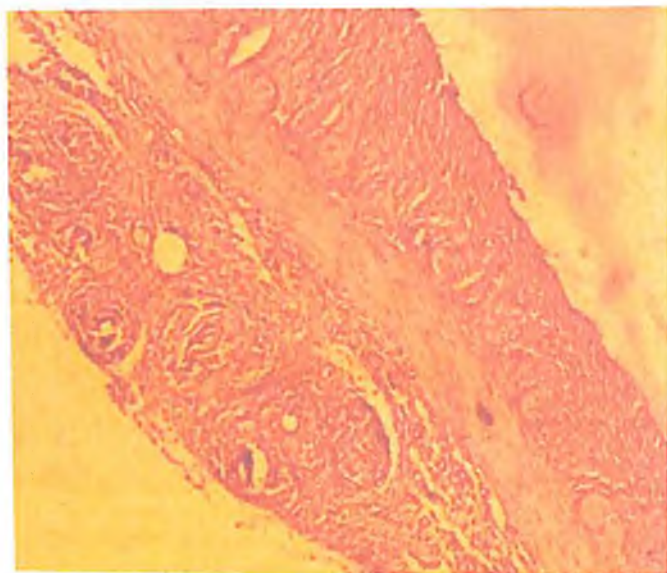


Рис. 3.29. Большое количество соединительно-тканых клеток на поверхности брюшины. Контроль 21 сут. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

В ранние сроки применения Гепрацела также отмечается накопление фибробластов с образованием грануляционной ткани в зоне повреждения висцеральной брюшины (рис. 3.30). В отличие от контроля, на фоне применения Гепрацела спайки, сформированные фибробластами, носили рыхлый характер (рис. 3.31). Также определялось умеренное разрастание соединительно-тканых клеток (рис. 3.32-3.33). В более отдалённые сроки на 14 сутки, мигрировавших клеток на поверхности спаек становится меньше, также отмечено отсутствие соединительнотканых клеток воспалительного инфильтрата на поверхности спаек (рис. 3.34-3.35). А в сроки на 21 сутки наблюдения на фоне применения Гепрацела мигрировавших клеток на поверхности спаек уже не определялось (рис. 3.36).

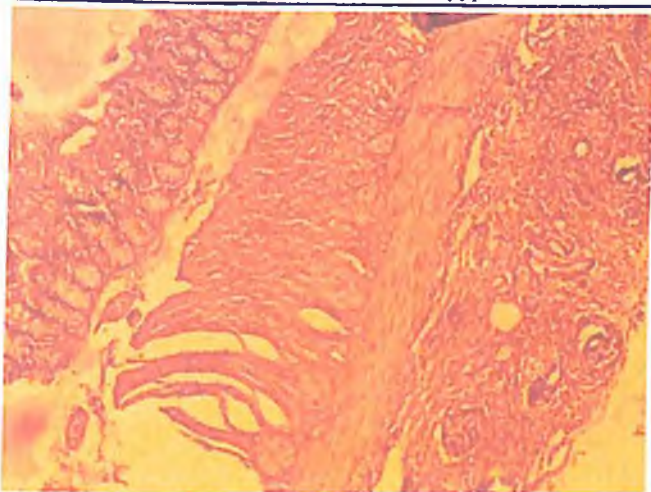


Рис. 3.30. Грануляционная ткань в зоне повреждения висцеральной брюшины. Основная группа 7 сут. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100.

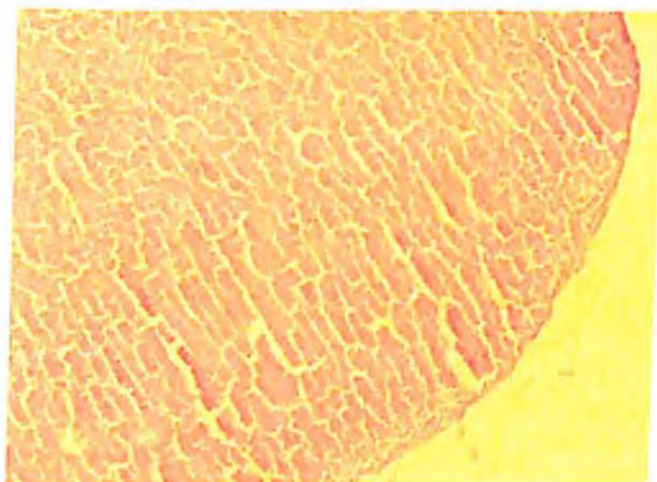


Рис. 3.31. Рыхлые спайки, сформированы фибробластами. Основная группа. 7 суток. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

Проведенные исследования показали положительное действие Гепрацела в качестве антиспаечного средства в экспериментальной модели травмы брюшины. Появлению спаек способствует выраженный воспалительный процесс в брюшной полости. Воспалительный процесс вызывает проявления соединительнотканых элементов с формированием грубых спаек.

Гепрацел, с одной стороны способствует выраженному снижению воспалительного эффекта агентов, вызывающих формирование спаек, а с другой стороны способствует их редукции.

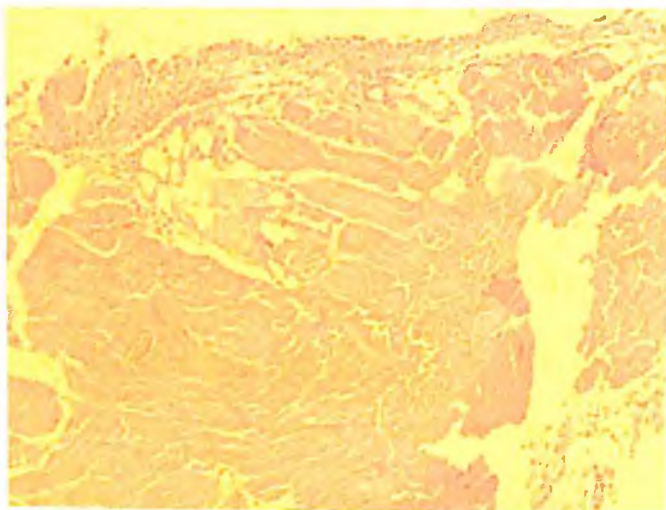


Рис. 3.32. Умеренное разрастание соединительно-тканых клеток. Отсутствие воспалительного инфильтрата на поверхности спаек. Основная группа. 7 суток. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

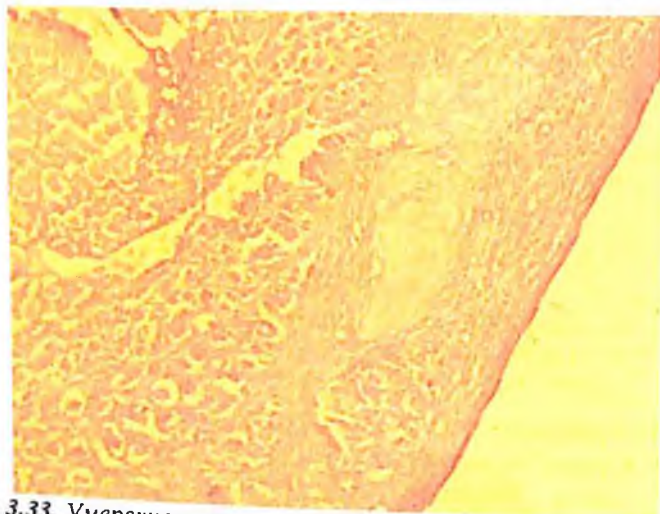


Рис. 3.33. Умеренное разрастание соединительно-тканых клеток. Отсутствие воспалительного инфильтрата на поверхности спаек. Основная группа. 7 суток. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х



Рис. 3.34. Отсутствие соединительнотканых клеток воспалительного инфильтрата на поверхности спаяк. Основная группа. 14 суток. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

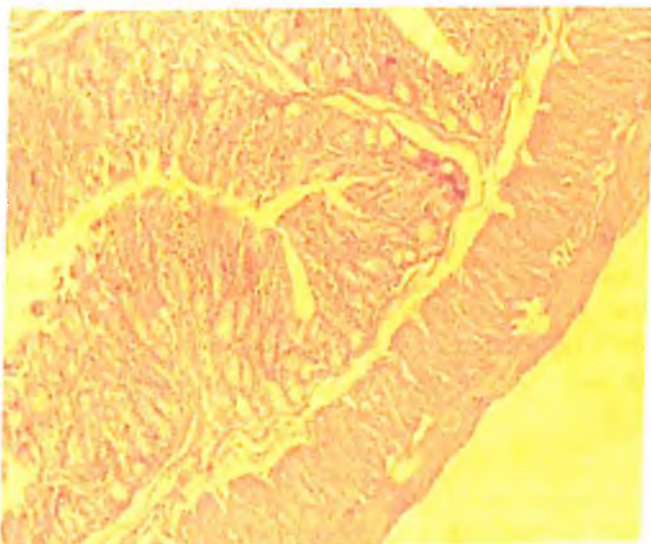


Рис. 3.35. Отсутствие соединительнотканых клеток воспалительного инфильтрата на поверхности спаяк. Основная группа. 14 суток. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х



Рис. 3.36. Отсутствие соединительно-тканых клеток на поверхности брюшины. Основная группа 21 сут. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100х

Экспериментальные исследования показали, что после моделирования спаечного процесса в брюшной полости в группе контроля развитие этого осложнения в течение 7-21 суток наблюдения отмечено у 60% подопытных животных, при этом выявлено не только образование спаек с окружающими органами, а также деформация кишечника и брыжейки, которая влекла к изменению архитектоники, перегибам и сужениям просвета кишки (33,3%) с развитием кишечной непроходимости в одном (6,7%) случае, в свою очередь применение антиспаечного покрытия из производных целлюлозы позволило сократить риск формирования спаек до 20% (критерий $\chi^2=5,000$; $p=0,026$), из которых деформация кишечника без проявлений непроходимости развилась в 13,3% случаев.

ГЛАВА IV

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСПАЕЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА МОДЕЛИ РАНЫ ЛЕГКОГО В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Экспериментальная часть исследований

В настоящий период хирургия легких больше ориентирована не на профилактику спаечного процесса, а на их формирование, в частности, для профилактики развития рецидивов пневмоторакса и т.д. Однако целью этой части экспериментально-морфологического исследования явилось дополнительное подтверждение эффективности гемостатического покрытия Гепроцел в плане профилактики развития послеоперационного спаечного процесса. По аналогии с предыдущим экспериментом в качестве экспериментальных животных использованы белые беспородные крысы в количестве 32 особей. Всего выполнено 2 серии экспериментов контрольная (17 животных) и опытная (15 животных) группы.



Рис. 4.1. Нанесение сыворотки крови на порошковое покрытие с целью формирования полупрозрачной пленки на поверхности раны.

После адгезии и равномерного распределения покрытия на поверхности легкого переходили к следующему этапу. Для предупреждения процесса клеточного воспаления на спаечное

покрытие наносили сыворотку крови с использованием шприца (рис. 4.1). В результате в течение 1-3 минут покрытие переходило в состояние полупрозрачной пленки, мягко-эластичной консистенции, не препятствовало растяжению легкого при дыхании и плотно прилипало к раневой поверхности (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Сформированное покрытие на поверхности раны легкого.



Рис. 4.3. Характер покрытия при использовании крови для формирования гемостатического покрытия с использованием имплантата Гемроцел.

При формировании покрытия с использованием крови, оно приобретает характер тромба, что способствует формированию более плотного покрытия с последующей биодеградацией по типу клеточного воспаления при рассасывании тромботических масс (рис. 4.3).

Подобное покрытие также формировали на раневой поверхности париетальной плевры, где осуществлялся доступ к плевральной полости. Далее операция завершалась также как и в группе контроля.

В ходе экспериментов наблюдался летальный исход в 2 случаях. В первом случае в группе контроля летальный исход произошел в связи с депрессией дыхания в раннем постнаркозном периоде. Во втором случае в раннем послеоперационном периоде летальность наступила в результате коллапсирования легкого в группе контроля.

В группе контроля.

1 сутки. После выполненных операций в первые сутки все остальные оперированные животные были живы, активны, принимали корм и пили воду (с добавлением ипобруфена для обезболивания). В области послеоперационной раны явлений крепитации и патологической подвижности грудной клетки не наблюдалось. Швы лежат хорошо, признаков воспаления не выявлено. Правая и левая половина грудной клетки активно участвуют в дыхании.

3 сутки. Животные активны, передвигаются по клетке. Хорошо пьют воду и принимают корм. В области операционной раны признаков воспаления не прослеживается. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. При взятии животных на руки болезненных ощущений в области послеоперационной раны не отмечено.

7 сутки. Состояние оперированных животных без особых патологических изменений. Послеоперационная рана зажила в обеих группах крыс. При пальпации обе половины грудной клетки и область раны безболезненны. Вес животных изменился незначительно, разница в обеих группах животных статистически не достоверна (табл. 4.1).

14 сутки. Состояние животных хорошее. Активны. Принимают корм пьют воду. Послеоперационная рана зажила. Швы с раны удалены, отделяемого нет. Пальпация области раны безболезненная. Дыхание проводится. Пульс в пределах нормы.

В ходе наблюдения за оперированными 17 животными в группе контроля признаки нагноения раны отмечены в 2 случаях. Средний срок полного заживления ран составил 6 суток.

Основная группа животных.

В основной группе из 15 животных в послеоперационный период проводился уход и обезболивание аналогично контрольной группе. Существенных изменений в поведении, физиологических отправлениях и общего состояния не отмечено. Осложнения в виде поверхностного нагноения раны отмечено у 1 одной крысы, которое купировано после удаления кожной нити. Срок заживления ран составил в среднем 5-6 суток

Динамика показателей веса животных представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1.

<i>Динамика веса животных после воздействия</i>				
Группа	До воздействия	7 сут	14 сут	21 сут
Контроля	176 ± 12	150 ± 13	160 ± 14	175 ± 12
Опытная	174 ± 14	165 ± 15	171 ± 15	178 ± 14
t-критерий	0,43 P>0,05	1,69 P>0,05	1,20 P>0,05	0,36 P>0,05

Данные макроскопических исследований.

Как и планировалось на 7 сутки после операции из каждой группы по 5 крыс выведено из эксперимента для оценки состояния в плевральной полости после моделирования раны легкого (2 животных в группе контроля погибли в ранний послеоперационный период).

В группе контроля на 7 сутки. При вскрытии грудной клетки после эвтаназии согласно положениям о гуманном отношении к животным, было выявлено: левая плевральная полость интактная, легкие после поступления воздуха спавшиеся, воздушные. Плевральная полость чистая. Спаек и патологических проявлений не выявлено. Правая плевральная полость (со стороны выполненной операции), без патологического выпота. Имеются массивные сращения между легкими и париетальной плеврой.

Область операционного доступа в 6 межреберье также находится в сращениях с правым легким (рис. 4.4).

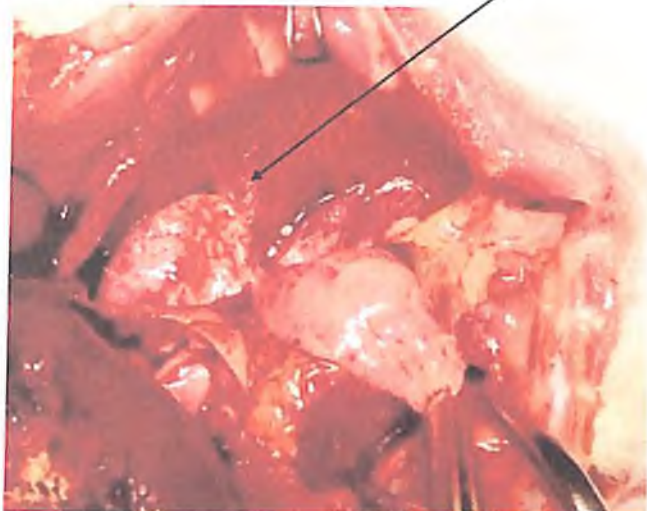


Рис. 4.4. 7 сутки контроль. Плоскостная спайка нижней доли правого легкого с париетальной плеврой в области торакотомной раны.

Спайки отделяются от легкого при тупом разведении, местами отмечается надрыв висцеральной плевры. При подсчете количества спек выявлено, что в 5 точках дефекта в большинстве случаев образовались спайки с париетальной плеврой. В области раны спайки по всему ходу операционного доступа. Из 5 исследованных крыс, во всех случаях имелся спаечный процесс, который носил в большинстве случаев плоскостной характер. Область мягких тканей грудной клетки и кожи не имел признаков инфицирования, отделяемого нет.

В основной группе на 7 сутки также выведено из эксперимента 5 животных. Также как в контрольной группе в левой плевральной полости патологических изменений не было выявлено. При вскрытии правой плевральной полости имеется рыхлый спаечный процесс в области нанесения точечных дефектов в области передней поверхности легкого. Из исследованных 5 животных в 2 случаях имело место 3 спайки из 5 повреждений и в одном – единичная спайка из 5 повреждений. Визуально признаков присутствия покрытия не выявлено, висцеральная поверхность

легкого покрыта тонкой блестящей пленкой без цвета. Спайки легко отделяются без повреждения висцеральной плевры. Легкие воздушны, не деформированы. В области операционной раны в 6 межреберье также имеются плоскостные рыхлые спайки во всех случаях из 5, легко отделяются.

На 14 сутки после операции в группе контроля при вскрытии грудной клетки было выявлено: левая плевральная полость интактная, легкие после поступления воздуха спались, воздушные. Плевральная полость чистая. Спаек и патологических проявлений не выявлено. Послеоперационная рана в области правой половины грудной клетки чистая, без инфильтрации. Только в 1 случае имело место нагноение мягких тканей с формированием абсцесса в области лигатуры. Правая плевральная полость без патологического выпота. Имеются спайки между легкими и париетальной плеврой (рис. 4.5).

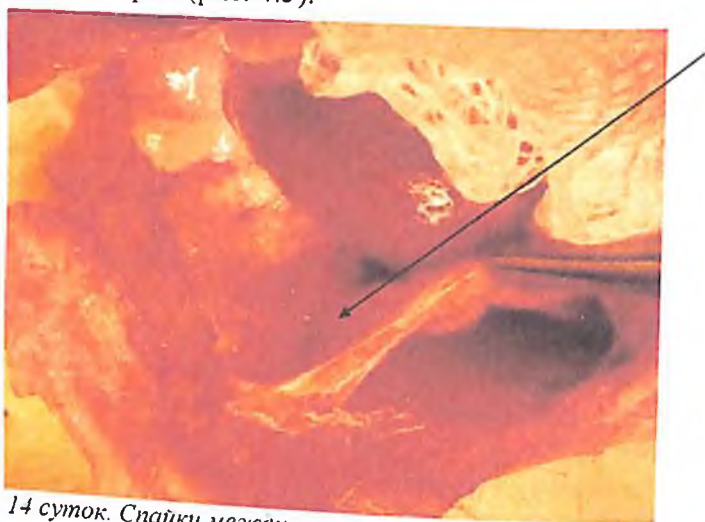


Рис. 4.5. 14 суток. Спайки между висцеральной и париетальной плеврой в виде тяжей в группе контроля

Область операционного доступа в 6 межреберье также находится в сращениях с правым легким. Спайки плохо отделяются от легкого при тупом разведении, отмечается надрыв висцеральной плевры. Подсчитать количество спек представляет сложности ввиду слияния спаечного процесса. Большинство спаек представлены в виде тяжей в 2 случаях в виду плоскостной спайки

висцеральной и париетальной плевры (рис. 4.6). В области ранее выполненной торакотомной раны спаечный процесс с висцеральной плеврой в виде тонких тяжей.

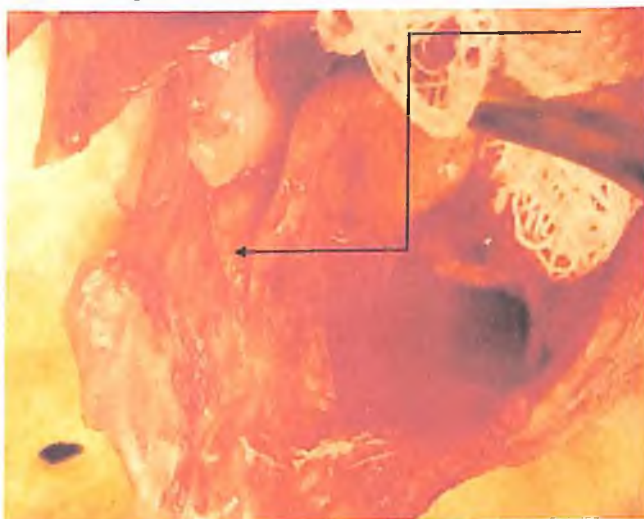


Рис. 4.6. 14 суток. Плоскостные спайки между висцеральной и париетальной плеврой в группе контроля.

В основной группе на 14 сутки также выведено из эксперимента 5 животных. Также как в контрольной группе в левой плевральной полости патологических изменений не было выявлено. При вскрытии правой плевральной полости имеется единичный спаечный процесс в области нанесения точечных дефектов в области передней поверхности легкого. Из исследованных 5 животных спайки выявлены лишь у 1 животного в других случаях спаек не выявлено. В области ранее выполненной торакотомной раны спайки не выявлено ни в одном случае (рис. 4.7). Область повреждения легкого определяется в виде еле заметных рубчиков и уплотнения ткани легкого. Экскурсия легких не нарушена. Визуально признаков присутствия покрытия не выявлено. В области мягких тканей где выполнена торакотомия воспалительный процесс не выявлен отделяемого нет.

На 21 сутки после операции. При вскрытии грудной клетки в группе контроля было выявлено: левая плевральная полость интактная, легкие после поступления воздуха спавшиеся, воздушные. Плевральная полость чистая. Спаек и патологических

проявлений не выявлено. При вскрытии правой плевральной полости патологического выпота нет. Имеются сращения между легкими и париетальной плеврой в виде тяжей (рис. 4.8).



Рис. 4.7. 14 суток. Отсутствие спаек легкого в опытной группе оперированных животных



Рис. 4.8. Контроль 21 сутки. Имеется спаечный процесс между висцеральной и париетальной плеврой в виде плотных тяжей и плоскостных спаек.

В области операционного доступа в 6 межреберье также выявлены спайки в виде тонких тяжей с правым легким. Спайки отделяются от легкого с образованием надрывов висцеральной плевры. Из 5 исследованных крыс, во всех случаях имелся спаечный процесс. Область мягких тканей грудной клетки и кожи не имел признаков инфицирования, отделяемого нет.

В основной группе на 21 сутки выведено из эксперимента 5 животных. В левой плевральной полости патологических изменений не было выявлено. При вскрытии правой плевральной полости легкие спадаются, признаков сформированных спаек между висцеральной и париетальной плеврой не выявлено. Лишь в 1 случае имел место тонкий тяж между областью операционной раны и висцеральной плеврой (рис. 4.9). В месте повреждения легкого – небольшие белесоватые рубчики, ткань легкого воздушная, эластичная. Операционная рана полностью зажила, инфильтрации нет, слои тканей различимы.

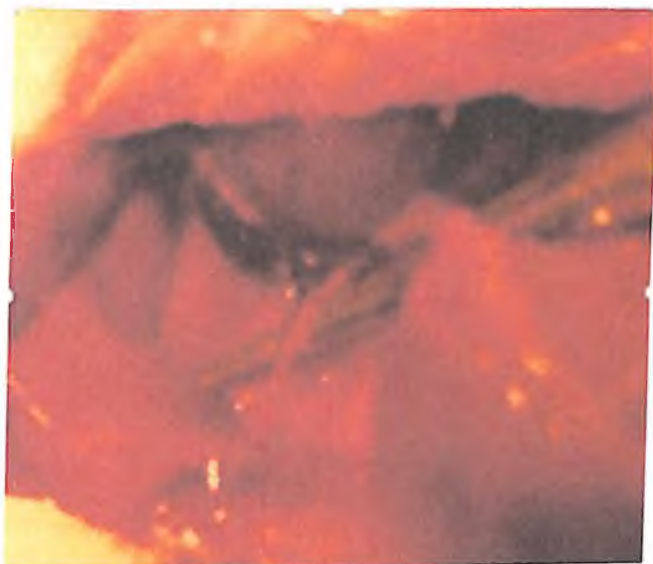


Рис. 4.9. Тонкий тяж между париетальной и висцеральной плеврой в области послеоперационной раны в основной группе

В данном исследовании удалось продемонстрировать, что применение антиспаечного покрытия позволило уменьшить риск

возникновения спаек и характер их развития (плоскостные или в виде тяжей) (табл. 4.2; рис. 4.10).

Таблица 4.2

Показатели формирования спаечного процесса в эксперименте

Показатель	Группа контроля		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
7 суток				
Выявлен спаечный процесс	5	100,0%	3	60,0%
Спайки в виде тяжей	0	0,0%		0,0%
Плоскостные спайки	5	20,0%	3	12,0%
14 суток				
Выявлен спаечный процесс	5	100,0%	1	20,0%
Спайки в виде тяжей	3	60,0%	0	0,0%
Плоскостные спайки	2	40,0%	1	20,0%
21 сутки				
Выявлен спаечный процесс	5	100,0%	1	20,0%
Спайки в виде тяжей	5	100,0%	1	20,0%
Плоскостные спайки	0	0,0%	0	0,0%

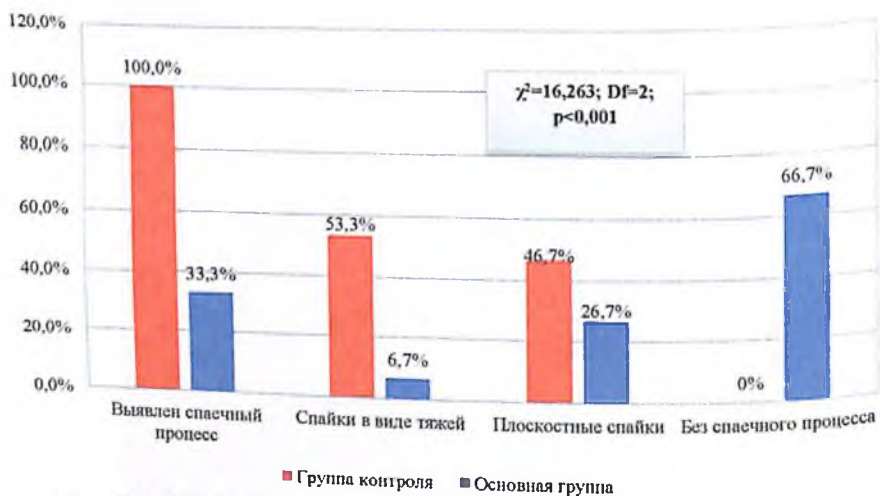


Рис. 4.10. Сводные результаты экспериментальных исследований по спаикообразованию в брюшной полости

Таким образом, задачей экспериментальных исследований явилось создать модель повреждения легкого, которая позволила бы вызвать спаечный процесс в плевральной полости, при этом не

вызывая такие осложнения как пневмоторакс, плеврит и эмпиема плевры. Модель должна быть выполнимой и воспроизводимой, при этом не сопровождаться тяжелыми осложнениями и летальным исходом. Вторая задача – заключалась в оценке эффективности гемостатического отечественного имплантата Гепроцел в предупреждении формирования спаек в плевральной полости путем нового способа формирования эластического покрытия с использованием сыворотки крови вместо крови. При этом формирующееся покрытие не имеет характер тромба т.е. не содержит эритроциты, в связи с чем позволяет предупредить присутствие клеточных элементов крови в процессе биодеградации, тем самым предупреждая формирование спаек.

Модель повреждения легких в виде правосторонней торакотомии с минимальной кровоточивостью тканей вследствие тупого разъединения мягких тканей и межреберных мышц позволила исключить применение физических и химических методов гемостаза. Повреждение определенной поверхности правого легкого позволило сформировать стандартизированную модель повреждения легких. При этом левая плевральная полость служила контролем. Операции выполнялись оригинальным масочным наркозом с использованием паров галотана с кислородом в специальном испарителе.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Изучение состояния животных, физиологических показателей, а также макроскопических изменений в ходе выведения животных из эксперимента позволило прийти к следующему заключению. Отечественный гемостатический имплантат Гепроцел хорошо адгезируется к тканям поврежденного легкого, а также к краям операционной раны. Применение сыворотки крови позволяет добиться формирования мягко-эластичного покрытия на поверхности раны легкого, которое не деформирует легкое и растягивается при экскурсии легких. В сравнении с контрольной группой животных новое покрытие практически полностью предупреждает выраженный спаечный процесс в плевральной полости, тем самым сохраняя физиологическую экскурсию легких

после раневого воздействия. Процесс биодegradации не сопровождается воспалительной реакцией тканей и выпотом в плевральной полости. Заживление раны происходит в обычные сроки. Поведение животных и их состояние не претерпевает существенных изменений. Прибавка веса животных начинается уже через 14 суток после операции.

Таким образом, новый способ формирования покрытия с использованием отечественного имплантата Гепроцел может быть применен после выполнения оперативных вмешательств на легких с целью наиболее полного восстановления физиологических параметров дыхания.

Морфологические особенности антиспаечного эффекта в экспериментальной модели на грудной полости

В группах животных в норме (левое легкое) лёгочные альвеолы были воздушны. Патологических элементов и пролиферативного процесса не обнаружено (рис. 4.11).

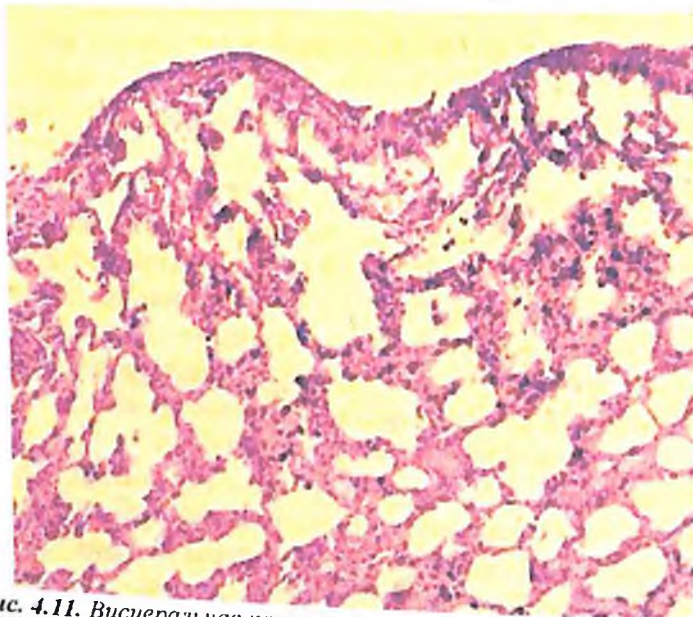


Рис. 4.11. Висцеральная плева и лёгочная паренхима с воздушными альвеолами. Норма Г-Э 10x10.

Со стороны нанесения раневого дефекта (правое легкое) на 7 сутки мезотелиальный слой разрушается, на поверхности определяются соединительнотканые клетки, паренхима лёгких отёчна (рис. 4.12-4.13).

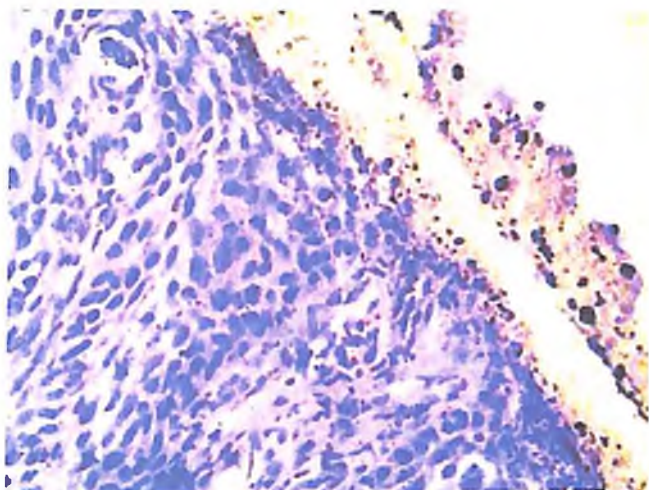


Рис. 4.12. Нарушение целостности висцеральной плевры многочисленными соединительноткаными клетками на её поверхности. Г-Э. 10 x40

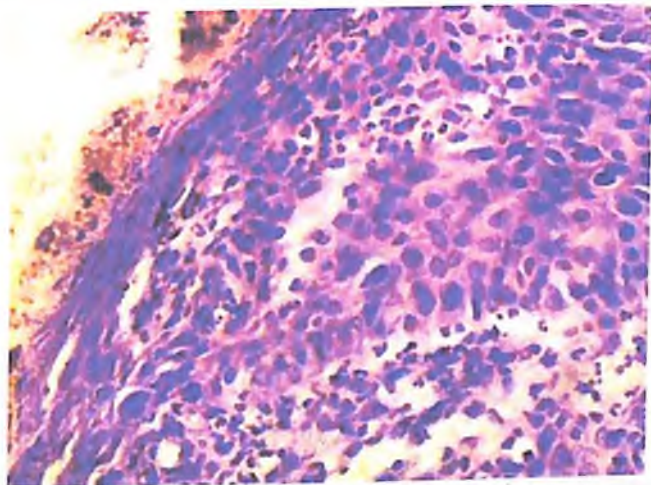


Рис. 4.13. Ателектаз альвеол с многочисленными соединительноткаными клетками на её поверхности. Г-Э. 10 x40

В сроки на 14 сутки отмечается развитие грануляционной ткани, в толще которой формируются соединительнотканые тяжи (рис. 4.14) с развитием грубоволокнистой соединительной ткани - формирование спаек (рис. 4.15), при этом между волокнами соединительной ткани располагаются довольно многочисленные фибробласты (рис. 4.16).

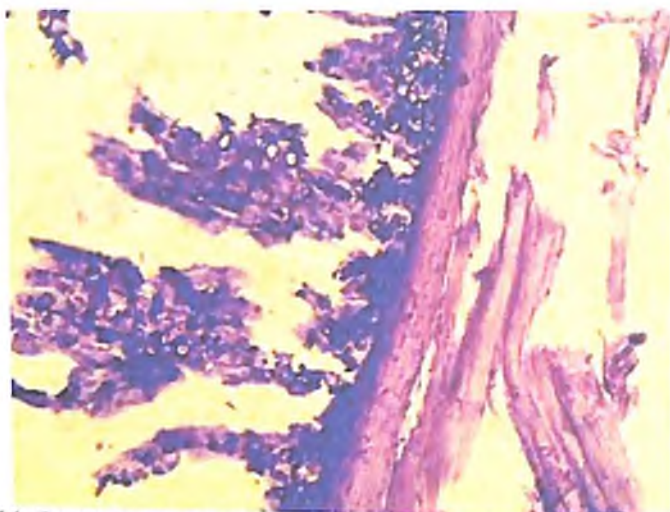


Рис. 4.14. Формирование соединительнотканых тяжей на висцеральной плевре. Г-Э 10x10.

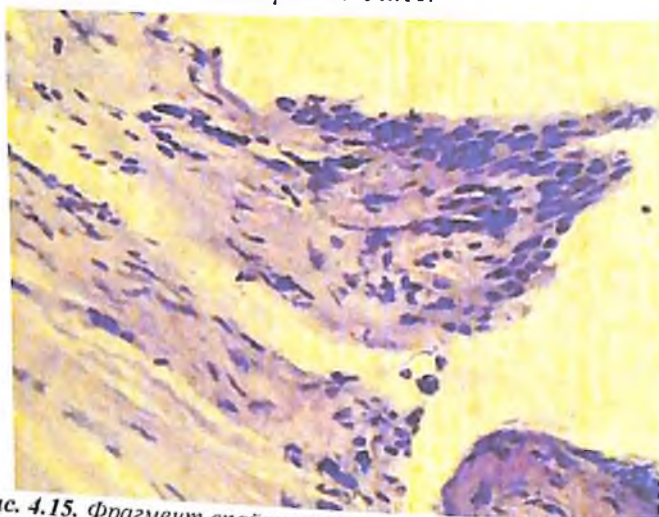


Рис. 4.15. Фрагмент спайки на висцеральной плевре. Г-Э 10x 40.

На 21 сутки наблюдения соединительнотканные волокна становятся грубее. В лёгочной паренхиме отмечаются явления ателектаза альвеол и наличие в их просветах экссудата.

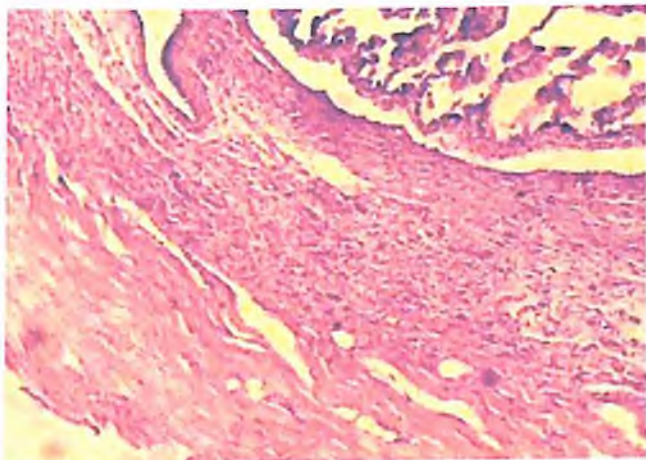


Рис. 4.16. Фрагмент спайки на висцеральной плевре. Г-Э 10х 10.

В ранние сроки применения Гепроцелтакже отмечается накопление фибробластов (рис. 4.17), однако в более отдалённые сроки, мигрировавших клеток на поверхности спаек становится меньше (рис. 4.18,4.19). А в сроки на 21 сутки наблюдения на фоне применения Гепрацела мигрировавших клеток на поверхности спаек уже не определяется (рис. 4.20).

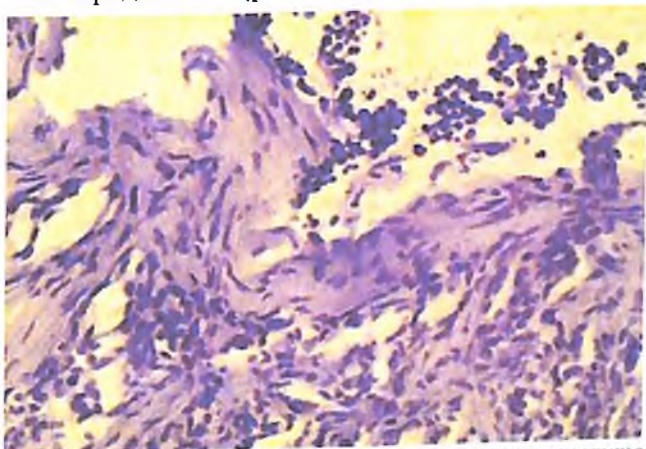


Рис. 4.17. Скопление соединительнотканых клеток воспалительного инфильтрата на поверхности спаек. Г-Э 10х40.

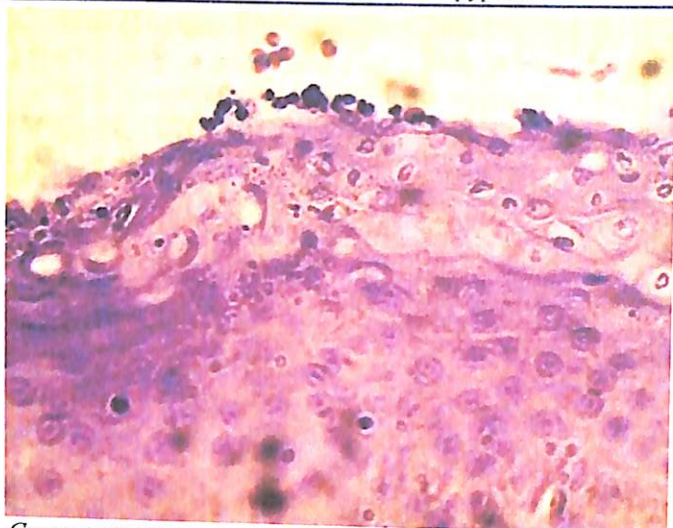


Рис. 4.18. Снижение числа соединительнотканых клеток воспалительного инфильтрата на поверхности спаяк. Г-Э 10х40

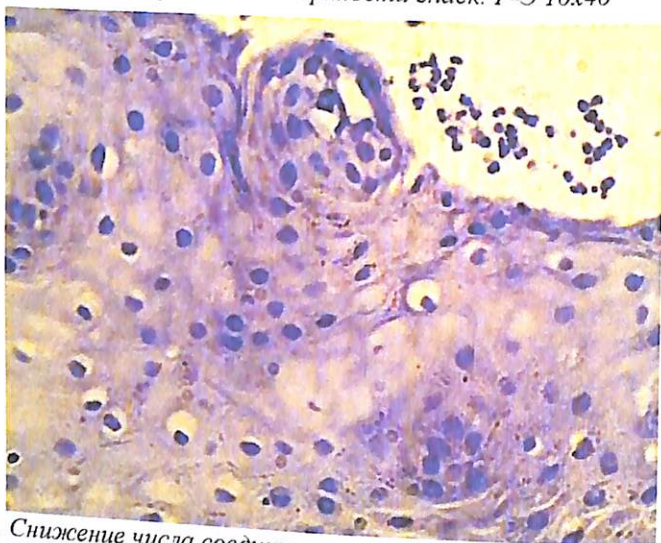


Рис. 4.19. Снижение числа соединительнотканых клеток воспалительного инфильтрата на поверхности спаяк. Г-Э 10х40

В эти же сроки в паренхиме лёгких снижается число ателектазированных альвеол и их просветы не содержат экссудата (рис. 4.21-4.22).

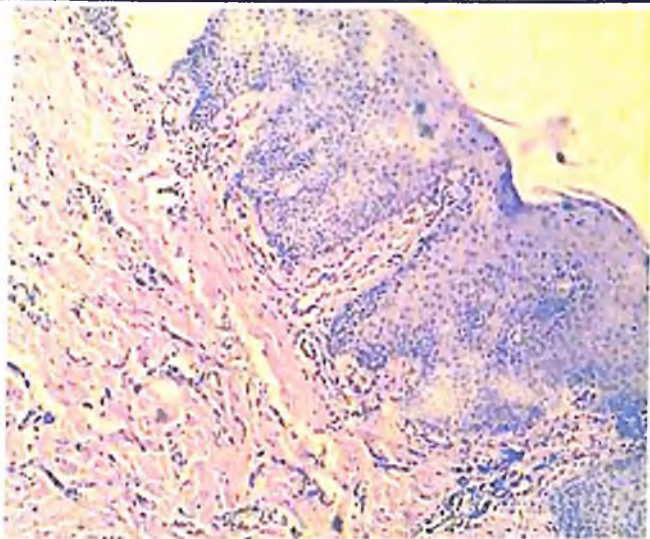


Рис. 4.20. Отсутствие соединительнотканых клеток воспалительного инфильтрата на поверхности сплэк. Г-Э 10х40.

После завершения курса воздействия Гепрацела в плевральной полости не выявляются спайки. Висцеральная плевра тонкая не содержит соединительнотканые клетки (рис. 4.23).

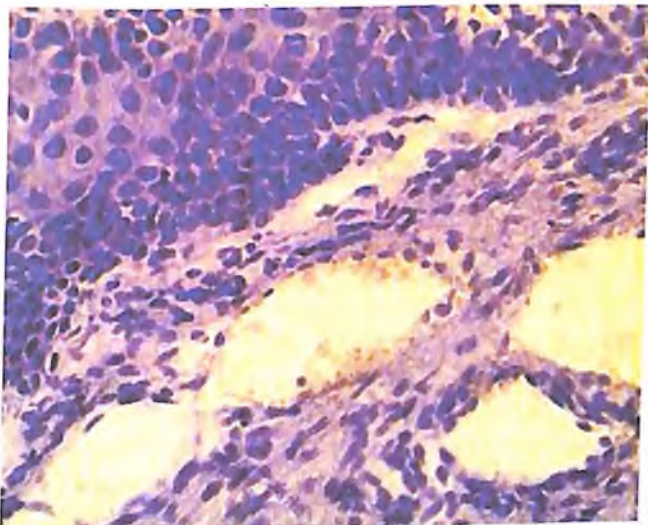


Рис. 4.21. Восстановление воздушности альвеол к концу курса воздействия Гепроцел. Г-Э 10х40.

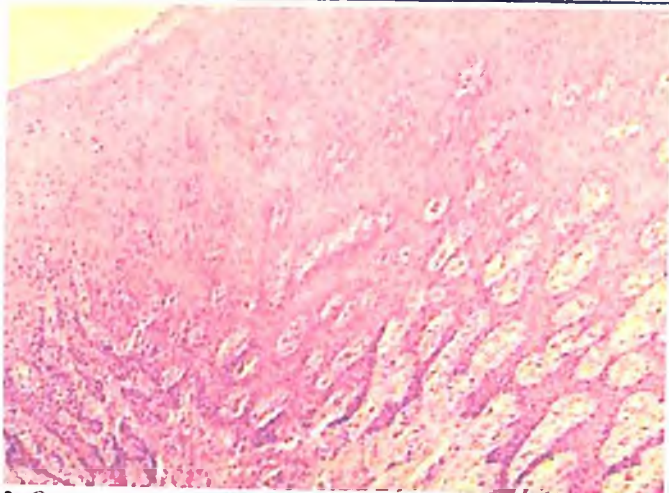


Рис. 4.22. Отсутствие соединительнотканых клеток воспалительного инфильтрата на поверхности спаек. Г-Э 10х10.

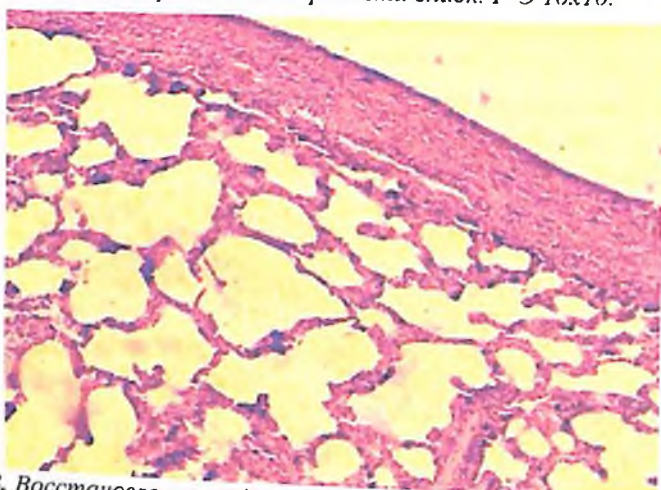


Рис. 4.23. Восстановление воздушности альвеол к концу курса воздействия Гепроцел. Г-Э 10х10.

Проведенные исследования показали положительное действие Гепрацела в качестве антиспаечного средства. Гепрацел оказывает многостороннее действие на антиспаечный процесс. Появлению спаек способствует выраженный воспалительный процесс в плевральной полости. Воспалительный процесс вызывает проявления ателектаза альвеол и накопление экссудационной

жидкости в просвет не ателектазированных альвеол. Гепрацел, с одной стороны способствует выраженному снижению воспалительного эффекта агентов, вызывающих формирование спаек, а с другой стороны уменьшает проявления ателектаза альвеол, способствуя редукции спаек и восстановлению экскурсии лёгких.

Проведенные исследования позволили сделать следующее заключение:

При формировании спаечного процесса в плевральной полости в эксперименте установлено, что в группе контроля во всех случаях происходит развитие адгезии, при этом в 53,3% образуются грубые спайки в виде тяжей, а в 46,7% - плоскостные сращения, в свою очередь, применение отечественного средства Гепроцел, активированного путем добавления сыворотки крови, способствовало сокращению частоты послеоперационного спайкообразования до 33,3%, из которых только 6,7% были в виде тяжей и 26,7% - плоскостных спаек (критерий $\chi^2=16,263$; $Df=2$; $p<0,001$).

Проведенные морфологические исследования показали положительное действие Гепрацела в качестве антиспаечного средства после операций на плевральной полости, характеризующееся регрессом активности воспалительного процесса и локальных явлений ателектаза альвеол с накоплением экссудационной жидкости в их просвете. Это позволяет снизить число фиброблатов в зоне повреждения и предотвратить формирование спаек.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Послеоперационное образование спаек является наиболее распространенным осложнением в общей хирургической практике с частотой более 90% после операций на брюшной полости и до 70% - после торакальных операций. Частота релапаротомий, по различным литературным данным, оценивается в 63%-97%. Повторные хирургические вмешательства более длительны и сложны технически, что, в свою очередь, создает потенциальный риск повреждения жизненно важных структур.

Спаечный процесс как осложнение воздействия на мезотелий наиболее полно, как в клиническом, так и экспериментальном плане, изучен в отношении брюшной полости. Так, исследованиями было доказано, что в основе спаечного процесса в брюшной полости лежат нарушения функции брюшины, связанные прежде всего, с гипоксией, развивающейся вследствие длительного воспалительного процесса, что приводит к нарушению фибринолитической функции брюшины.

Сравнительно недавно спаечные осложнения стали предметом изучения последствий травм и оперативных вмешательств на органах грудной клетки. Следует принять во внимание, что хотя процессы спайкообразования имеют различное клиническое значение в грудной и брюшной полостях, опыт изучения причин спайкообразования в брюшной полости может послужить фундаментом для последующих изысканий по поводу плевроальных спаек.

В литературе активно обсуждаются вопросы разработки универсальной схемы классификации спаек, а также системы прогностической оценки для выявления пациентов с высоким риском послеоперационных спаек, что необходимо для определения показаний использования антиадгезионных покрытий. Известными основными принципами профилактики спаек брюшной и плевроальной полостей являются методы уменьшения воспаления (противовоспалительный эффект), ускорение заживления ран и отделение раневых поверхностей от окружающих тканей. Однако, имеющиеся данные относительно эффективности доступных профилактических средств противоречивы, отсутствуют

убедительные данные о влиянии различных минимально инвазивных скопических методов и антиадгезивных средств на послеоперационные спайки, которые часто являются бессимптомными.

Таким образом, несмотря на длительность существования проблемы, вопросы, связанные с профилактикой спайкообразования и лечением спаечной болезни, относятся к числу еще не решенных в торако-абдоминальной хирургии. Обзор литературы показал необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований по поиску и разработке новых антиспаечных покрытий и сравнительного анализа их эффективности.

С учетом поставленной цели, данная научно-исследовательская работа основано на изучении двух основных составляющих доказательной базы по эффективности нового отечественного препарата Гепроцел, изготовленного из производных целлюлозы, в отношении профилактики развития послеоперационного спаечного процесса. Для усиления доказательной базы дизайн экспериментально-морфологических исследований включал два направления оценки эффективности в предупреждении спаечного процесса, а именно в брюшной и грудной полости. Следует отметить, что препарат Гепроцел был создан как гемостатическое средство и его эффективность в этом плане была подтверждена несколькими научными исследованиями. С учетом основных свойств субстанции Гепроцела и возможности изменения его физических параметров данное исследование позволит расширить спектр применения отечественного средства в различных областях хирургии.

Эксперименты выполнены на базе ГУ РСНПМЦХ имени акад. В.Вахидова в отделении экспериментальной хирургии в 2020 году. В качестве экспериментальных животных использованы белые беспородные крысы в количестве 30 особей. Всего выполнено 2 серии экспериментов контрольная и опытная группы. Более подробная информация об особенностях проведения эксперимента приведена во второй главе.

В основной группе животных на область повреждения брюшины наносили специальный антиспаечный порошок из производных целлюлозы для предупреждения развития клеточного воспаления.

Порошок смачивали сывороткой крови животного с использованием шприца. В результате в течение 1-3 минут сухое порошковое покрытие переходило в состояние полупрозрачной пленки, мягко-эластичной консистенции, не препятствовало растяжению кишечника, плотно прилипало к раневой поверхности.

После оперативного вмешательства крыса перемещалась в отдельную клетку для наблюдения. В течение 3 дней давали воду с добавлением ипобруфена из расчета 0,5 г на 100 мл воды.

В ходе экспериментов наблюдался летальный исход в 1 случае в группе контроля. Летальный исход произошел в связи с развитием спаечного процесса в области терминального отдела кишки с развитием кишечной непроходимости и перитонита на 5 сутки после выполненной операции.

В ходе наблюдения за оперированными 14 животными в группе контроля признаки нагноения раны отмечено в 1 случае. Средний срок полного заживления ран составил 6 суток.

В основной группе существенных изменений в поведении, физиологических отравлений и общего состояния не отмечено. Осложнения в виде поверхностного нагноения раны отмечено у 1 одной крысы, которое купировано после удаления кожной нити. Срок заживления ран составил в среднем 5 суток.

На 7 сутки после операции при вскрытии брюшной полости в области повреждений париетальной брюшины в правой подвздошной области имеются плоскостные спайки с сальником и прилежащими петлями кишечника. Спайки разъединяются тупым путем без повреждения стенок органов и подсачивания крови. В области висцеральных повреждений илеоцекального угла имеются более выраженные спайки с сальником. При этом спайки отделяются с трудом. Обращает внимание раздутость петель тонкого кишечника. Особенно выраженное в месте илеоцекального перехода, где диаметр кишки увеличен более чем в 2 раза. Сам переход плохо дифференцируется, имеются признаки сужения

кишки на протяжении 5 мм. Брыжейка также деформирована, плотная, сосуды плохо дифференцируются.

В области раны спайки по всему ходу операционного доступа. Из 3 исследованных крыс, во всех случаях имелся спаечный процесс, который носил в большинстве случаев плоскостной характер. Область мягких тканей брюшной стенки и кожи не имел признаков инфицирования, отделяемого нет. В других отделах брюшной полости и забрюшинного пространства патологии не выявлено.

В основной группе на 7 сутки также как в контрольной группе в брюшной полости патологического отделяемого выявлено не было. В правой подвздошной области имеется рыхлый спаечный процесс в виде тонких тяжей в местах нанесения точечных дефектов париетальной брюшины. Основная поверхность раны имеет тонкое блестящее покрытие - остатки антиспаечного покрытия, где просматриваются белесоватые участки рубцово-измененных тканей брюшной стенки.

На 14 сутки после операции в группе контроля в месте формирования раны париетальной брюшины в правой подвздошной области в 3 случаях из 5 имеются плоскостные спайки с сальником и прилегающими петлями тонкой кишки. Спайки отделяются с трудом, отмечается повреждение или отрыв участков сальника при отделении спаек. В сравнении с 7 сутками, площадь сформированных спаек меньше, однако спайки более плотные и сформированные. В области илеоцекального угла сохраняются признаки частичного нарушения проходимости тонкого кишечника, однако расширение кишки менее выражено. Просвет тонкого кишечника на протяжении 4-6 мм сужен, стенки кишечника с признаками уплотнения. Область илеоцекального угла деформирована в результате спаек с брыжейкой и сальником. Спайки разъединяются с трудом, уплотненные.

В основной группе на 14 сутки в брюшной полости патологического отделяемого нет, брюшина во всех отделах тонкая блестящая. В области формирования раны париетальной брюшины у всех животных спаечный процесс не выявлен. В месте раневого повреждения имеются просвечивающие через брюшину

белесоватые участки, где было нанесено повреждение с использованием коагулятора.

В области илеоцекального угла в зоне повреждения имеется небольшая деформация вследствие фиксации брыжейки кишечника к слепой кишке, сужения просвета в этой зоне нет. Терминальный отдел тонкой кишки несколько уплотнен, однако явлений сужения и деформации нет. Приводящий отдел тонкой кишки не расширен. Брюшина тонкая блестящая. В области послеоперационного рубца в одном случае имеется тонкая спайка с сальником. В других отделах живота у всех животных патологии не выявлено.

На 21 сутки после операции у контрольных животных при вскрытии брюшной полости патологии не выявлено. В правой подвздошной области в месте формирования раневого дефекта спаечный процесс в виде прикрепления жировой ткани выявлен у одного животного. В остальных случаях область раневого дефекта еле прослеживается, признаков воспаления нет. В области илеоцекального угла имеется деформация с явлениями перегиба кишки вследствие спаечного процесса с вовлечением брыжейки без сужения просвета. Терминальный отдел тонкой кишки и остальной тонкий кишечник без патологии, явлений кишечной непроходимости не выявлено. В области передней брюшной стенки раны зажили, признаков воспаления и спаек не выявлено.

В основной группе на 21 сутки в брюшной полости патологического отделяемого и видимой органической патологии не выявлено. В области формирования ран с повреждением париетальной и висцеральной брюшины спаечного процесса с вовлечением сальника или других органов не выявлено. Терминальный отдел тонкой кишки без сужений и деформаций. Просвет кишечника не расширен. Другой патологии у животных этой группы не выявлено.

Таким образом, эксперименты на 30 беспородных белых крысах продемонстрировали, что выбранная модель формирования спаек предупреждает некроз и перфорацию полых органов, а также достаточно убедительно демонстрирует формирование спаек как с париетальной так и висцеральной брюшиной. Наши исследования подтверждают данные других исследователей о том, что

наибольшая вероятность формирования спаек у крыс имеется в нижних этажах брюшной полости. Спайки при повреждении висцеральных органов формируются чаще и выраженнее чем при повреждениях париетальной брюшины. В нашем случае удалось продемонстрировать, что имеет значение не только образование спаек с окружающими органами, а также деформация кишечника и брыжейки, которое влечет к изменению архитектоники и перегибам и сужениям просвета кишки с развитием кишечной непроходимости. Подобные ситуации довольно часто имеют место после операций на органах брюшной полости.

В настоящий период хирургия легких больше ориентирована не на профилактику спаечного процесса, а на их формирование, в частности, для профилактики развития рецидивов пневмоторакса и т.д. Однако целью этой части экспериментально-морфологического исследования явилось дополнительное подтверждение эффективности гемостатического покрытия Гепроцел в плане профилактики развития послеоперационного спаечного процесса. По аналогии с предыдущим экспериментом в качестве экспериментальных животных использованы белые беспородные крысы в количестве 32 особей. Всего выполнено 2 серии экспериментов контрольная (17 животных) и опытная (15 животных) группы.

После адгезии и равномерного распределения покрытия на поверхности легкого переходили к следующему этапу. Для предупреждения процесса клеточного воспаления на спаечное покрытие наносили сыворотку крови с использованием шприца. В результате в течение 1-3 минут покрытие переходило в состояние полупрозрачной пленки, мягко-эластичной консистенции, не препятствовало растяжению легкого при дыхании и плотно прилипало к раневой поверхности.

В ходе экспериментов наблюдался летальный исход в 2 случаях. В первом случае в группе контроля летальный исход произошел в связи с депрессией дыхания в раннем постнаркозном периоде. Во втором случае в раннем послеоперационном периоде летальность наступила в результате коллабироваия легкого в группе контроля.

В группе контроля после выполненных операций в первые сутки все остальные оперированные животные были живы, активны, принимали корм и пили воду (с добавлением ипобруфена для обезболивания). В области послеоперационной раны явлений крепитации и патологической подвижности грудной клетки не наблюдалось. Швы лежат хорошо, признаков воспаления не выявлено. Правая и левая половина грудной клетки активно участвуют в дыхании.

В данном исследовании удалось продемонстрировать, что применение антиспаечного покрытия позволило уменьшить риск возникновения спаек и характер их развития (плоскостные или в виде тяжей).

Задачей экспериментальных исследований явилось создать модель повреждения легкого, которая позволила бы вызвать спаечный процесс в плевральной полости, при этом не вызывая такие осложнения как пневмоторакс, плеврит и эмпиема плевры. Модель должна быть выполнимой и воспроизводимой, при этом не сопровождаться тяжелыми осложнениями и летальным исходом. Вторая задача – заключалась в оценке эффективности гемостатического отечественного имплантата Гепроцел в предупреждении формирования спаек в плевральной полости путем нового способа формирования эластического покрытия с использованием сыворотки крови вместо крови. При этом формирующееся покрытие не имеет характер тромба т.е. не содержит эритроциты, в связи с чем позволяет предупредить присутствие клеточных элементов крови в процессе биодеградации, тем самым предупреждая формирование спаек.

Модель повреждения легких в виде правосторонней торакотомии с минимальной кровоточивостью тканей вследствие тупого разъединения мягких тканей и межреберных мышц позволила исключить применение физических и химических методов гемостаза. Повреждение определенной поверхности правого легкого позволило сформировать стандартизированную модель повреждения легких. При этом левая плевральная полость служила контролем. Операции выполнялись оригинальным

масочным наркозом с использованием паров галотана с кислородом в специальном испарителе.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Изучение состояния животных, физиологических показателей, а также макроскопических изменений в ходе выведения животных из эксперимента позволило прийти к следующему заключению. Отечественный гемостатический имплантат Гепроцел хорошо адгезируется к тканям поврежденного легкого, а также к краям операционной раны. Применение сыворотки крови позволяет добиться формирования мягко-эластичного покрытия на поверхности раны легкого, которое не деформирует легкое и растягивается при экскурсии легких. В сравнении с контрольной группой животных новое покрытие практически полностью предупреждает выраженный спаечный процесс в плевральной полости, тем самым сохраняя физиологическую экскурсию легких после раневого воздействия. Процесс биodeградации не сопровождается воспалительной реакцией тканей и выпотом в плевральной полости. Заживление раны происходит в обычные сроки. Поведение животных и их состояние не претерпевает существенных изменений. Прибавка веса животных начинается уже через 14 суток после операции.

Таким образом, новый способ формирования покрытия с использованием отечественного имплантата Гепроцел может быть применен после выполнения оперативных вмешательств на легких с целью наиболее полного восстановления физиологических параметров дыхания.

Изучение морфологических особенностей антиспаечного эффекта в экспериментальной модели на грудной полости показало, что в группах животных в норме (левое легкое) лёгочные альвеолы были воздушны. Патологических элементов и пролиферативного процесса не обнаружено.

Со стороны нанесения раневого дефекта (правое легкое) на 7 сутки мезотелиальный слой разрушается, на поверхности определяются соединительнотканые клетки, паренхима лёгких отёчна.

В сроки на 14 сутки отмечается развитие грануляционной ткани, в толще которой формируются соединительнотканые тяжи с развитием грубоволокнистой соединительной ткани - формирование спаек, при этом между волокнами соединительной ткани располагаются довольно многочисленные фибробласты.

На 21 сутки наблюдения соединительнотканые волокна становятся грубее. В лёгочной паренхиме отмечаются явления ателектаза альвеол и наличие в их просветах экссудата.

В ранние сроки применения Гепрацела также отмечается накопление фибробластов, однако в более отдалённые сроки, мигрировавших клеток на поверхности спаек становится меньше. А в сроки на 21 сутки наблюдения на фоне применения Гепрацела мигрировавших клеток на поверхности спаек уже не определяется.

В эти же сроки в паренхиме лёгких снижается число ателектазированных альвеол и их просветы не содержат экссудата.

После завершения курса воздействия Гепрацела в плевральной полости не выявляются спайки. Висцеральная плевра тонкая не содержит соединительнотканые клетки.

Проведенные исследования показали положительное действие Гепрацела в качестве антиспачного средства. Гепрацел оказывает многостороннее действие на антиспачный процесс. Появлению спаек способствует выраженный воспалительный процесс в плевральной полости. Воспалительный процесс вызывает проявления ателектаза альвеол и накопление экссудационной жидкости в просвет не ателектазированных альвеол. Гепрацел, с одной стороны способствует выраженному снижению воспалительного эффекта агентов, вызывающих формирование спаек, а с другой стороны уменьшает проявления ателектаза альвеол, способствуя редукции спаек и восстановлению экскурсий лёгких.

При формировании спачного процесса в плевральной полости в эксперименте установлено, что в группе контроля во всех случаях происходит развитие адгезии, при этом в 53,3% образуются грубые спайки в виде тяжёлых, а в 46,7% - плоскостные сращения, в свою очередь, применение отечественного средства Гепроцел, активированного путем добавления сыворотки

крови, способствовало сокращению частоты послеоперационного спайкообразования до 33,3%, из которых только 6,7% были в виде тяжёлых и 26,7% - плоскостных спаек (критерий $\chi^2=16,263$; $Df=2$; $p<0,001$).

Проведенные морфологические исследования показали положительное действие Гепрацела в качестве антиспаечного средства после операций на плевральной полости, характеризующееся регрессом активности воспалительного процесса и локальных явлений ателектаза альвеол с накоплением экссудационной жидкости в их просвете. Это позволяет снизить число фиброблатов в зоне повреждения и предотвратить формирование спаек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алыев Ш.А. Опыт применения противоспаечного барьера на основе производного целлюлозы для профилактики спаечного процесса при лапароскопическом лечении трубной беременности. Хирургия. 2009; 1:40-44.

2. Барканов В.Б., Воробьев А.А., Поройский С.В., Полуосьмак Б.Б., Горячев А.Н. Анализ распределения клеточных элементов в сформированных спайках верхнего этажа брюшной полости. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2009; 2:48-50.

3. Беженарь В.Ф. Айламазян Э.К., Цыпурдеева А.А., Байлюк Е.Н., Поленов Н.И. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования при операциях на органах малого таза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 2:90-101.

4. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Акинчиц А.Н., Кремер П.Б., Поройский С.В., Гушул А.В. Современные противоспаечные барьерные средства в профилактике рецидивов острой спаечной кишечной непроходимости. Эндоскопическая хирургия. 2009; 1:204-205.

5. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Акинчиц А.Н., Кремер П.Б. Адгезиолизис с применением современных противоспаечных барьерных средств после купирования приступа спаечной кишечной непроходимости. Вестник ВолгГМУ. 2009;3(31):105-109.

6. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Мандриков В.В., Акинчиц А.Н. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении болевой формы спаечной болезни. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2004;163(2):38-40.

7. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Акинчиц А.Н., Гушул А.В., Кремер П.Б. Бессимптомные спайки брюшной полости: хирургическая тактика при лапароскопических операциях. Эндоскопическая хирургия. 2006;12(4):10-14.

8. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Акинчиц А.Н., Поройский С.В., Гушул А.В., Кремер П.Б., Минаева Е.А. Выполнение лапароскопических вмешательств у ранее оперированных больных. Эндоскопическая хирургия. 2009; 1:204-205.

9. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Мандриков В.В., Акинчиц А.Н. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении болевой формы спаечной болезни. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2004;163(2):38-40.
10. Бойко В.В., Тарабан И.А., Грома В.Г. Современные аспекты профилактики и лечения больных спаечной болезнью брюшины и ее осложнениями. Харківськахірургічна школа. 2013(2):122-128.
11. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. Проблемы репродукции. 2009; 3:36-43.
12. Бурлев В.А., Ледина А.В., Ильясова Н.А. Флавоноиды: значение антиоксидантных и антиангиогенных свойств в акушерстве и гинекологии. Проблемы репродукции. 2010; 1:24-31.
13. Бурлев В.А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных с хроническим рецидивирующим сальпиноофоритом. Проблемы репродукции. 2011; 5:25-32.
14. Васильев Л.Е., Кулавский В.А. Роль фибринолиза в формировании послеоперационных спаек брюшины. В мире научных открытий. 2010; 4:125-128.
15. Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Писарева Е.Е. Клиника и топография полной спаечной кишечной непроходимости. Вестник Волгоградской медицинской академии. 2002; 8:118-120.
16. Воробьев А.А., Поройский С.В., Писарев В.Б., Бебуришвили А.Г., Михин И.В. Морфологические и хирургические аспекты профилактики послеоперационного спайкообразования. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ; 2005.
17. Воробьев А.А., Поройский С.В., Лютая Е.Д., Подчайнов В.С., Белобородова Е.В. Тепловизионный метод в диагностике болевых форм спаечной болезни брюшной полости. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2010; 3:53-57.
18. Воробьев А.А., Тюренков И.Н., Поройский С.В., Воронков А.В. Состояние микроциркуляции сосудов брюшины в динамике операционной травмы. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. 2008; 1:50-53.

19. Воробьев А.А., Калашников А.В., Салимов Д.Ш. Патологические проявления внутриплевральной адгезии. Современная наука и инновации. 2017; 1:183-189.
20. Воробьев А.А., Жаркин Н.А., Поройский С.В., Засядкина Н.Э., Дворецкая Ю.А. Послеоперационный адгезиогенеза в условиях хирургически обусловленной эстрогенной недостаточности. Кубанский научный медицинский вестник. 2010; 923:50-52.
21. Воробьев А.А., Поройский С.В., Тюренков И.Н., Воронков А.В., Барканов В.Б., Полуосьмак Б.Б. Послеоперационная функциональная дисрегуляция брюшины и ее морфологический субстрат. Вестник ВолгГМУ. 2008; 3:34-39.
22. Воробьев А.А., Поройский С.В., Тюренков И.Н., Воронков А.В., Барканов В.Б., Полуосьмак Б.Б. Послеоперационная функциональная дисрегуляция брюшины и ее морфологический субстрат. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2008; 3:34-37.
23. Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. Монография. Волгоград: Государственное учреждение «Издатель»; 2001.
24. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2013.
25. Гиллер Д.Б. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2010;(6):50-57.
26. Гиллер Д.Б., Асанов Б.М., Токаев К.В., Гиллер Г.В., Мартель И.И., Глотов А.А., Устинов А.В., Ениленис И.И., Волюнкин А.В., Садовникова С.С., Отс И.О. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2010; 6:50-57.
27. Дворецкая Ю.А., Поройский С.В., Барканов В.Б., Засыпкина О.А., Максимова И.А. Цитоморфологические взаимоотношения в процессе послеоперационного адгезиогенеза брюшной полости. Вестник ВолГМУ. 2008; 4:4-10.

28. Засыпкина О.А., Воробьев А.А., Поройский С.В., Дворецкая Ю.А., Максимова И.А. Влияние объема операционной травмы на резорбционную функцию брюшины. Морфологические ведомости. 2009; 3:176-177.

29. Калашников А.В., Дворецкая Ю.А. Сравнительный морфологический анализ внутрибрюшинных и межплевральных сращений. Журнал анатомии и гистопатологии. 2016; 51:26-31.

30. Манухин И.Б., Колесов А.А., Бекмурзиева Л.К., Петрович Е. Клиническая оценка применения иммуноферментной терапии в комплексной профилактике спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках и маточных трубах. Cathedra. 2013; 72:70-73.

31. Михин И.В., Бебуришвили А.Г., Акинчиц А.Н., Кремер П.Б. Этапный лапароскопический адгезиолизис с применением противоспаечных барьерных средств. Эндоскопическая хирургия. 2010; 1:20-24.

32. Михин И.В., Ткаченко Л.В., Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Поройский С.В. Лапароскопическая аппликация противоспаечных барьерных средств при лечении трубно-перитонеального бесплодия. Эндоскопическая хирургия. 2009;(1):222-223.

33. Назиров Ф.Г., Садиков Р.А., Исмаилов Б.А., Ким О.В. Применение отечественного гемостатического имплантата «Гепроцел» в хирургии. // Методические рекомендации. Ташкент 2019, 24 стр.

34. Плаксин С.А., Петров М.Е. Ранние реторакотомии при заболеваниях и травмах груди. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2012; 5:20-23.

35. Плаксин С.А., Петров М.Е. Оптимизация тактики при осложнениях после торакальных операций, требующих повторного оперативного вмешательства. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014;173(5):54-59.

36. Плечев В.В., Гатауллин Н.Г., Латыпов Р.З., Корнилаев П.Г. Новое в диагностике, лечении и профилактике спаечной болезни брюшины. Медицинский вестник Башкортостана. 2007;2(3-4):36-40.

37. Поройский С.В., Воронков А.В., Тюренков И.Н., Булычева О.С., Самойлова О.С. Эндотелиальная дисфункция в хирургии современный взгляд на проблему. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011;(3):13-18.

38. Поройский С.В., Воробьев А.А., Максимова И.А., Поройская А.В. Влияние операционного стресса на морфологическую организацию функционально различных отделов брюшины в динамике послеоперационного периода. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010; 2:104-110.

39. Садыков Р.А., Джумаев Н.Э., Ким О.В., Юсупов М.М. Клинические тесты оценки ретракции тромба для формирования биопокрытия. // Вестник Ташкентской медицинской академии. 2019. №1. С. 109-113.

40. Филенко Б.П., Лазарев С.М. Профилактика и лечение спаечной болезни. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2012;171(1):70-74.

41. Хасанов А.Г., Матигуллин Р.М., Суфияров И.Ф., Нигматзянов С.С. Способ хирургического лечения и профилактики послеоперационных перитонеальных спаек. Хирургия. 2008; 3:43-45.

42. Чайковская Е.А., Парсагашвили Е.З. Гиалуроновая кислота: биологический контроль над воспалением и ранозаживлением. Инъекционные методы в косметологии. 2011; 4:20-29.

43. Ahmed M, Saka H, Ali Mohammadien H, et al. Safety and complications of Medical Thoracoscopy. Adv Med 2016; 2016:3794-91.

44. Akerberg D, Posaric-Bauden M, Isaksson K, Andersson R, Tingstedt B. Prevention of pleural adhesions by bioactive polypeptides - a pilot study. International journal of medical sciences. 2013; 10:1720-6.

45. Akyildiz H, Akcan A, Sozuer E, Kucuk C, Yilmaz N, Deniz K. The preventive effect of Met-RANTES on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. Surgery. 2008; 144:404-9.

46. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. World J Gastroenterol. 2011;17(41):4545-4553. doi:10.3748/wjg.v17.i41.4545

47. Arung W, F. Jehaes, J. Cheramy et al., "Effects of parecoxib on the prevention of postoperative peritoneal adhesions in rats," Journal of Investigative Surgery, vol. 26, no. 6, pp. 340-346, 2013.

48. Aysan E, Sahin F, Catal R, Javadov M, Cumbul A. Effects of Glycerol and Sodium Pentaborate Formulation on Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesion Formation. *ObstetGynecol Int.* 2020; 2020:3679585.

49. Aytan H, Caliskan AC, Yener T, Demirturk F, Aytan P, Yenisehirli A. A novel antibiotic, linezolid, reduces intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model. *ActaObstetGynecolScand* 2009; 88: 781-786

50. Banka R, Terrington D, Mishra EK. Management of Septated Malignant Pleural Effusions. *CurrPulmonolRep.* 2018;7(1):1-5. doi:10.1007/s13665-018-0194-3

51. Baxter J, Lima TA, Huneke R, et al. The efficacy of hydrogel foams in talc Pleurodesis. *J CardiothoracSurg.* 2020;15(1):58. Published 2020 Apr 15. doi:10.1186/s13019-020-01098-y

52. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *DisColonRectum* 2003; 46: 1310-1319

53. Bellón T, Martínez V, Lucendo B, del Peso G et al. Alternative activation of macrophages in human peritoneum: implications for peritoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:2995–3005.

54. Belluco C, Meggiolaro F, Pressato D, Pavesio A, Bigon E, Donà M, Forlin M, Nitti D, Lise M. Prevention of postsurgical adhesions with an autocrosslinked hyaluronan derivative gel. *J Surg Res* 2001; 100: 217-221

55. Bhatnagar R, Corcoran JP, Maldonado F, et al. Advanced medical interventions in pleural disease. *Eur Respir Rev* 2016; 25:199-213.

56. Brokelman WJ, Holmdahl L, Bergström M, Falk P, Klinkenbijl JH, Reijnen MM. Peritoneal fibrinolytic response to various aspects of laparoscopic surgery: a randomized trial. *J Surg Res* 2006; 136: 309-313

57. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *FertilSteril* 2007; 88: 1413-1426

58. Bruggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, Munstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition,

origin, significance in surgical practice, and treatment options. DtschArztebl Int. 2010; 107:769–75.

59. Burnouf T, Strunk D, Koh MB, Schallmoser K. Human platelet lysate: Replacing fetal bovine serum as a gold standard for human cell propagation? Biomaterials. 2016; 76:371–87.

60. Buțureanu SA, Buțureanu TA. Pathophysiology of adhesions. Chirurgia (Bucur). 2014;109(3):293–298.

61. Buyukkale S, Citak N, Isgorucu O, Sayar A. A bioabsorbable membrane (Seprafilm(R)) may prevent postoperative mediastinal adhesions following mediastinoscopy: an experimental study in rats. Int J ClinExpMed. 2015; 8:11544–8.

62. Carta G, Cerrone L, Iovenitti P. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. ClinExpObstetGynecol 2004; 31: 39–41

63. Cashman J.D., E. Kennah, C. Shuto, C. Winternitz, and C.M. K. Sprongate, “Fucoidan gel and solution safely inhibit postsurgical adhesions in two rat models,” in Proceedings of the European Society for Human Reproduction and Embryology, 2009.

64. Cashman J. D., E. Kennah, A. Shuto, C. Winternitz, and C. M. K. Springate, “Fucoidan film safely inhibits surgical adhesions in a rat model,” Journal of Surgical Research, vol. 171, no. 2, pp. 495–503, 2011.

65. Chaturvedi A.A., R. M. Lomme, T. Hendriks, and H. van Goor, “Prevention of postsurgical adhesions using an ultrapure alginate-based gel,” British Journal of Surgery, vol. 100, no. 7, pp. 904–910, 2013.

66. Claunch K. and P. Mueller, “Treating intra-abdominal adhesions: the surgeon’s dilemma,” Equine Veterinary Education, vol. 24, no. 11, pp. 552–555, 2012.

67. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P et al. Peritoneal adhesions index (PAI): proposal of a score for the ‘ignored iceberg’ of medicine and surgery. World J Emerg Surg 2013; 8:6.

68. Chu D. I., R. Lim, S. Heydrick et al., “N-acetyl-L-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses,” Surgery, vol. 149, no. 6, pp. 801–812, 2011.

69. De Wilde RL, Brolmann H, Koninckx PR, Lunderhoff P, Lower AM, Wattiez A, et al. Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg* 2012; 9:365-8.
70. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 567-576
71. Diamond MP, Burns EL, Accomando B, Mian S, Holmdahl L. Seprafilm((R)) adhesion barrier: (2) a review of the clinical literature on intraabdominal use. *Gynecol Surg*. 2012; 9:247-57.
72. Dinarvand P., S. Farhadian, E. Seyedjafari et al., "Novel approach to reduce postsurgical adhesions to a minimum: administration of losartan plus atorvastatin intraperitoneally," *Journal of Surgical Research*, vol. 181, no. 1, pp. 91–98, 2013.
73. DiZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. In: DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: 379-399
74. Ersoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M, Gundogdu H. Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 282-286
75. Fiorelli A, Odierna I, Scarano D, et al. Combined intrapleural and intrabronchial injection of fibrin glue for closing alveolar pleural fistula: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):171. Published 2019 Sep 18. doi:10.1186/s13019-019-0987-7
76. Fitton J. H., "Therapies from fucoidan; multifunctional marine polymers," *Marine Drugs*, vol. 9, no. 10, pp. 1731–1760, 2011.
77. Fuster V, Sweeney JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*. 2011; 123:768–78.
78. Gan Y, Guo S, Zhu Y, Jiang J, Tan Y. Exogenous intrapleural injection of interleukin-27 may improves outcome and prognosis in patients with tuberculous pleural effusion. *MedHypotheses*. 2019; 131:109319. doi:10.1016/j. mehy.2019.109319
79. Gao X. and X. Deng, "Novel thermosensitive hydrogel for preventing formation of abdominal adhesions," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 8, pp. 2453–2463, 2013.
80. Getman V, Devyatko E, Wolner E, Aharinejad S, Mueller MR. Fleece bound sealing prevents pleural adhesions. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2006; 5:243–6.

81. Gumán-Valdivia-Gómez G, Tena-Betancourt E, de Alva-Coria PM. Postoperative abdominal adhesions: pathogenesis and current preventive techniques. Adherencias abdominales postoperatorias: patogénesis y técnicas actuales de prevención. *Cir Cir.* 2019;87(6):698-703. doi:10.24875/CIRU.18000511
82. Guo H, Leung JC, Cheung JS, Chan LY, Wu EX, Lai KN. Non-viral Smad7 gene delivery and attenuation of postoperative peritoneal adhesion in an experimental model. *Br J Surg* 2009; 96: 1323-1335
83. Hackethal A, Sick C, Szalay G, et al. Intra-abdominal adhesion formation: does surgical approach matter? Questionnaire survey of South Asian surgeons and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1382-1390. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01543.x
84. Hellebrekers BW, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *The British journal of surgery.* 2011; 98:1503-16.
85. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0. Cochrane Collaboration, 2011.
86. Hong G, Vilz TO, Kalff JC, Wehner S. Peritoneal adhesion formation. *Chirurg.* 2015; 86:175-80.
87. Ibrahim M, Menna C, Maurizi G, Andreotti C, D'Andrilli A, Ciccone AM et al. Impact of Transcollation technology in thoracic surgery: a retrospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49:623-6.
88. Imudia AN, Kumar S, Saed GM, Diamond MP. Pathogenesis of Intra-abdominal and pelvic adhesion development. *Semin Reprod Med.* 2008;26(4):289-297. doi:10.1055/s-0028-1082387
89. Irkorucu O, Ferahköşe Z, Memiş L, Ekinçi O, Akin M. Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 143-148.
90. Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez -Leal JL et al. The Peritoneum: Beyond the Tissue – A Review. *Front. Physiol.* 2018; 9:738.
91. Ishihara S, Ito K, Okada S, et al. Suppressive Effects of Aspirin for Postthoracotomy Pleural Adhesion in Rats. *Int J Med Sci.* 2019;16(4):593-601. Published 2019 Apr 25. doi:10.7150/ijms.32632
92. Izumi Y, Takahashi Y, Kohno M, Nomori H. Cross-linked poly (gamma-glutamic acid) attenuates pleural and chest wall adhesions in a mouse thoracotomy model. *Eur Surg Res.* 2012; 48:93-8.

93. Karaca T, Gözalan AU, Yoldaş Ö, Bilgin BÇ, Tezer A. Effects of tamoxifen citrate on postoperative intra-abdominal adhesion in a rat model. *Int J Surg.* 2013;11(1):68-72. doi: 10.1016/j.ijss.2012.11.015
94. Karacam V, Onen A, Sanli A, Gurel D, Kargi A, Karapolat S. et al. Prevention of pleural adhesions using a membrane containing polyethylene glycol in rats. *International journal of medical sciences.* 2011; 8:380-6.
95. Kanai E, Matsutani N, Aso T, Yamamoto Y, Sakai T. Long-term effects of pleural defect repair using sheet materials in a canine model. *GenThoracCardiovascSurg.* 2020; 68 (6): 615-622. doi: 10.1007/s11748-019-01270-9
96. Kawai N, Suzuki S, Ouji Y, et al. Effect of covering with cross-linked gelatin glue on tissue regeneration in a rat lung injury model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29(1):1-7. doi:10.1093/icvts/ivy297
97. Kirdak T, Uysal E, Korun N. [Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention]. *UlusTravmaAcilCerrahiDerg* 2008; 14: 188-191
98. Kement M., Censur Z., Oncel M., Buyukokuroglu M. E., and Gezen F. C. Heparin for adhesion prevention: comparison of three different dosages with Seprafilm in a murine model. *International Journal of Surgery*, vol. 9, no. 3, pp. 225-228, 2011.
99. Kelmer G., "Update on Recent Advances in Equine Abdominal Surgery," *Veterinary Clinics of North America*, vol. 25, no. 2, pp. 271-282, 2009.
100. Koketsu S, Sameshima S, Okuyama T, Yamagata Y, Takeshita E, Tagaya N. et al. An effective new method for the placement of an anti-adhesion barrier film using an introducer in laparoscopic surgery. *Tech Coloproctol.* 2015; 19:551-3.
101. Komissarov AA, Florova G, Azghani AO, et al. The time course of resolution of adhesions during fibrinolytic therapy in tetracycline-induced pleural injury in rabbits. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(6): L562-L572. doi:10.1152/ajplung.00136.2015
102. Koninckx PR, Gomel V, Ussia A et al. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue. *FertilSteril.* 2016; 106:998-1010.

103. Kouritas VK, Kefaloyannis E, Tcherveniakov P, et al. Do pleural adhesions influence the outcome of patients undergoing major lung resection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(4):613-619.
104. Kusuki I, Suganuma I, Ito F, Akiyama M, Sasaki A, Yamanaka K. et al. Usefulness of moistening seprafilm before use in laparoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014; 24: e13-5.
105. Lauder CI, Garcea G, Strickland A, Maddern GJ. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject?. *Dig Surg*. 2010;27(5):347-358. doi:10.1159/000314805
106. Lauder C. I. W., G. Garcea, A. Strickland, and G. J. Maddern, "Use of a modified chitosan-dextran gel to prevent peritoneal adhesions in a rat model," *Journal of Surgical Research*, vol. 171, no. 2, pp. 877-882, 2011.
107. Lim R, Morrill JM, Lynch RC, Reed KL, Gower AC, Leeman SE, Stucchi AF, Becker JM. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 35-41; discussion 41-42
108. Lin LX, Luo JW, Yuan F, et al. In situ cross-linking carbodiimide-modified chitosan hydrogel for postoperative adhesion prevention in a rat model. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 81:380-385. doi: 10.1016/j.msec.2017.07.024
109. Liu HJ, Wu CT, Duan HF, Wu B, Lu ZZ, Wang L. Adenoviral-mediated gene expression of hepatocyte growth factor prevents postoperative peritoneal adhesion in a rat model. *Surgery* 2006; 140: 441-447
110. Mackinnon S., L. L. Southwood, S. Mattson et al., "Multicenter prospective study on the use of intraperitoneal PERIDAN concentrate adhesion reduction device in horses: 33 cases (2008-2011)," *American Association of Equine Practitioners*, 2013.
111. Metello JL, Jimenez JF. Intrauterine Adhesions: Etiopathogenesis. In: Tinelli A, Alonso Pacheco L, Haimovich S (eds). *Hysteroscopy*. Springer, Cham, Switzerland. 2018:691-6.
112. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(10):1713-1722.

113. Morello S., L. L. Southwood, J. Engiles, J. Slack, A. Crack, and C. M. K. Springate, "Effect of intraperitoneal PERIDANTM concentrate adhesion reduction device on clinical findings, infection, and tissue healing in an adult horse jejunojejunostomy model," *Veterinary Surgery*, vol. 5, pp. 568–581, 2012.

114. Molinas CR, Mynbaev O, Pauwels A, Novak P, Koninckx PR. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *FertilSteril* 2001; 76: 560-567

115. Mortier S., Faict D., Gericke M.L.N., and A. De Vriese, Effects of new peritoneal dialysis solutions on leukocyte recruitment in the rat peritoneal membrane. *NephronExperimentalNephrology*, vol. 101, no. 4. 139–145, 2005.

116. Mueller P. O. E., Preventing and Treating Adhesions in Foals, American College of Veterinary Surgeons, Germantown, Md, USA, 2012.

117. Noishiki Y, Shintani N. Anti-adhesive membrane for pleural cavity. *Artificialorgans*. 2010; 34:224-9.

118. Ordoñez JL, Domínguez J, Evrard V, Koninckx PR. The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *HumReprod* 1997; 12: 2654-2657

119. Ozerhan IH, Urkan M, Meral UM, Unlu A, Ersoz N, Demirag F. et al. Comparison of the effects of Mitomycin-C and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose [NH/CMC] (Seprafilm) on abdominal adhesions. *Springerplus*. 2016; 5:846.

120. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Colorectal surgery: the risk and burden of adhesion-related complications. *Colorectal Dis*. 2004;6(6):506-511. doi:10.1111/j.1463-1318.2004.00709.x

121. Pata O., G. Yazici, D. D. Apa et al., "The effect of inducible nitric oxide synthase on postoperative adhesion formation in rats," *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 117, no. 1, pp. 64–69, 2004.

122. "PERIDAN (ARC Vet Standard): Technical Reference Guide, "Bioniche Animal Health USA. 2012, <http://peridan.com/downloads/technical-reference-guide.pdf>.

123. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S, et al. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) from pleural fluid cell lysates is a highly accurate diagnostic biomarker of adenocarcinomatous effusions. *Respirology*. 2019;24(8):799-804. doi:10.1111/resp.13539
124. Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R, et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1419-25.
125. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature methods*. 2012; 9:671-5.
126. Schreinemacher MH, Ten Broek RP, Bakkuim EA, van Goor H, Bouvy ND. Adhesion awareness: a national survey of surgeons. *World J Surg* 2010; 34:2805-12.
127. Shahram E., S. H. Sadraie, G. Kaka et al., "Evaluation of chitosan-gelatin films for use as postoperative adhesion barrier in rat cecum model," *International Journal of Surgery*, vol. 11, no. 10, pp. 1097-1102, 2013.
128. Song Z, Zhang Y, Shao H, et al. Effect of xanthan gum on the prevention of intra-abdominal adhesion in rats. *Int J Biol Macromol*. 2019; 126:531-538.
129. Sortini D, Feo CV, Maravegias K, Carcoforo P, Pozza E, Liboni A, Sortini A. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study. *J Invest Surg* 2006; 19: 291-297
130. Sumi Y, Yamashita K, Kanemitsu K, Yamamoto M, Kanaji S, Imanishi T. et al. Simple and Easy Technique for the Placement of Seprafilm During Laparoscopic Surgery. *Indian J Surg*. 2015; 77:1462-5.
131. Schnüriger B, Barnmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg* 2011; 201: 111-121
132. Song Z, Zhang Y, Shao H, et al. Effect of xanthan gum on the prevention of intra-abdominal adhesion in rats. *Int J Biol Macromol*. 2019; 126:531-538. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.233].
133. Ten Broek RPG, Stommel MWJ, Strik C, van Laarhoven CJHM, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9911):48-59. doi:10.1016/S0140-6736(13)61687-6

134. Takagi K, Tsuchiya T, Araki M, Yamasaki N, Nagayasu T, Hyon SH. et al. Novel biodegradable powder for preventing postoperative pleural adhesion. J Surg Res. 2013;179: e13–9.
135. Takagi K, Araki M, Fukuoka H, et al. Novel powdered anti-adhesion material: preventing postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model. Int J Med Sci. 2013;10(4):467-474. doi:10.7150/ijms.5607
136. Tamura M, Matsumoto I, Saito D, et al. Dynamic chest radiography: Novel and less-invasive imaging approach for preoperative assessments of pleural invasion and adhesion. Radiol Case Rep. 2020;15(6):702-704. Published 2020 Apr 6. doi:10.1016/ j.radcr. 2020.02.019
137. Tanaka K, Hida Y, Kaga K, Kato H, Iizuka M, Cho Y. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lowers the incidence of adhesion to the chest wall but not to the mediastinal and interlobar pleurae. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques. 2010; 20:46–8.
138. Tang Y, Zhang J, Huang H, et al. Pleural IFN- γ release assay combined with biomarkers distinguished effectively tuberculosis from malignant pleural effusion. BMC Infect Dis. 2019;19(1):55.
139. Ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347: f5588.
140. Ten Broek RPG, Stommel MWJ, Strik C, van Laarhoven CJHM, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2014;383(9911):48-59.
141. ten Broek 2013, Tusman 2012, Ten Broek 2013, Schreinemacher 2010, Higgins 2011, De Wilde 2012
142. ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347: f5588. Published 2013 Oct 3. doi:10.1136/bmj. f5588
143. Ten Broek RP, Strik C, Issa Y, Bleichrodt RP, van Goor H. Adhesiolysis-related morbidity in abdominal surgery. AnnSurg 2013; 258:98-106.

144. Ten Broek RP, Kok-Krant N, Bakkum EA, Bleichrodt RP, van Goor H. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. HumReprod Update 2013; 19:12-25.

145. Tsuruta A, Itoh T, Hirai T, Nakamura M. Multi-layered intra-abdominal adhesion prophylaxis following laparoscopic colorectal surgery. SurgEndosc. 2015; 29:1400-5.

146. Takagi K, Araki M, Fukuoka H, et al. Novel powdered anti-adhesion material: preventing postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model. Int J Med Sci. 2013;10(4):467-474. doi:10.7150/ijms.5607

147. Uemura A, Fukayama T, Tanaka T, Hasegawa-Baba Y, Shibutani M, Tanaka R. Development of an Anti-Adhesive Membrane for Use in Video-Assisted Thoracic Surgery. Int J MedSci. 2018;15(7):689-695.

148. Uemura A, Nakata M, Goya S, Fukayama T, Tanaka R. Effective new membrane for preventing postthoracotomy pleural adhesion by surface water induction technology. PLoS One. 2017; 12: e0179815.

149. van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. ColorectalDis. 2007;9(Suppl 2):25-34.

150. Viana Ade T, Daud FV, Bonizzia A, Barros PH, Gouvêa ES. Comparative study between parietal peritoneum suture and nonsuture in midline laparotomies in rats. ActaCirBras 2008; 23: 348-351

151. Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. J Surg Res. 2011;165(1):91-111.

152. Watson A., P. Vandekerckhove, and R. Lilford, "Liquid and fluid agents for preventing adhesions after surgery for subfertility," Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 3, Article ID CD001298, 2000.

153. Watanabe A, Yamauchi A, Sakata J, Abe T. Extrapleural resection of lung metastasis in a patient with dense pleural adhesions using VATS. AnnThoracSurg2001; 71:2015-6.

154. Whitfield RR, Stills HF, Huls HR, Crouch JM, Hurd WW. Effects of peritoneal closure and suture material on adhesion formation in a rabbit model. Am J ObstetGynecol 2007; 197: 644.e1-644.e5

155. Whitfield RR, Stills HF, Huls HR, Crouch JM, Hurd WW. Effects of peritoneal closure and suture material on adhesion formation in a rabbit model. *Am J ObstetGynecol* 2007; 197: 644.e1-644.e5

156. Yang B., C. Yang Gong, Z. Yong Qian et al., "Prevention of abdominal adhesion formation by thermosensitive PECEhydrogel in a rat uterine horn model. *Journal of Biomedical Materials Research B*. vol. 96, no. 1, pp. 57–66, 2011.

157. Yamout S., L. P. Boure, C.M. Theoret, and K. Springate., "Effects of 0.03% weight/volume fucoidan solution on the prevention of experimentally induced abdominal adhesions in healthy pony foals," in *Proceedings of the 16th Annual Scientific Meeting on European College of Veterinary Surgeons*, p. E18, June 2007.

158. Yasukawa M, Taiji R, Marugami N, et al. Preoperative Detection of Pleural Adhesions Using Ultrasonography for Ipsilateral Secondary Thoracic Surgery Patients. *Anticancer Res.* 2019; 39 (8):4249-4252.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Г-Э -гемотоксилин-эозин
- EMT -эпителиально-мезенхимальный переход
- ECM -внеклеточный матрикс
- MMP -матриксная металлопротеаза
- tPA -плазминоген тканевого типа
- uPA -плазминоген типа урокиназы
- PAI -плазминоген ингибитор
- (TNF) - α - фактор некроза опухоли
- (TGF) - β – трансформирующий фактор роста

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА I	7
СПАЙКИ БРЮШНОЙ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ: ЭТИО- ПАТОГЕНЕЗ, СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ.....	7
Современные представления о патофизиологии формирования абдоминального и плеврального спаечного процесса	10
Основные направления профилактики спаечного процесса в абдоминальной и торакальной хирургии	17
ГЛАВА II	33
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
Методика формирования экспериментальной модели образования спаек в брюшной полости	33
Методика формирования экспериментальной модели раны легкого	38
Общая характеристика отечественного биологического имплантата «Гепроцел» из производных целлюлозы	42
Методы исследования морфологических особенностей антиспаечного эффекта «Гепроцела»	45
Методы статистического анализа.....	46

ГЛАВА III.....	47
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСПАЕЧНОГО ПОКРЫТИЯ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА МОДЕЛИ ОБРАЗОВАНИЯ СПАЕК В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	47
Оценка эффективности предложенной методики профилактики развития послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости в эксперименте	47
Морфологические особенности антиспаечного эффекта в экспериментальной модели на брюшной полости.....	64
ГЛАВА IV.....	73
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСПАЕЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА МОДЕЛИ РАНЫ ЛЕГКОГО В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	73
Экспериментальная часть исследований	73
Морфологические особенности антиспаечного эффекта в экспериментальной модели на грудной полости	84
ПОСЛЕСЛОВИЕ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118

**ДУСНЯРОВ МУХАММАД
МУКУМБОВЕВИЧ**

PhD, ассистент кафедры общей хирургии СамГМУ. В 2021 году защитил диссертацию на соискание учёной степени PhD на тему «Новые технологии профилактики спайкообразования в торако-абдоминальной хирургии»



**ЭШОНХОДЖАЕВ ОТАБЕК
ДЖУРАЕВИЧ**

Доктор медицинских наук, профессор, I заместитель директора ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. акад. В. Вахидова».



**ХУЖАБАЕВ САФАРБОЙ
ТУХТАБАЕВИЧ**

Доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии Самаркандского Государственного медицинского университета. В 2008 году защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему «Возможности минилапаротомной холецистэктомии у больных хроническим калькулезным холециститом с повышенным операционным риском». В 2022 году защитил диссертацию на соискание учёной степени доктора медицинских наук на тему «Оптимизация тактико-технических аспектов хирургического лечения больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж»



**РУСТАМОВ МУРОДУЛЛА
ИСОМИДДИНОВИЧ**

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии СамГМУ. В 1997 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Хирургическое лечение больных обтурационной желтухой с использованием методов детоксикации организма».



ЮНУСОВ ОЙБЕК ТУРАЕВИЧ

Ассистент кафедры общей хирургии СамГМУ.



М.М. Дусняров., О.Д. Эшонходжаев., С.Т. Хужабаев.,
М.Н. Рустамов., О.Т. Юнусов

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ В ТОРАКО-АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Монография

Ответственный редактор — Дилдора ТУРДИЕВА
Корректор — Олим РАХИМОВ
Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ
Верстка — Дилиода АБДИАХАТОВА
Дизайнер — Даврон НУРУЛЛАЕВ

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA”
Номер сертификата — 704756. 140100. г. Самарканд,
ул. Мирзо Улугбек, 3.
Подписано в печат 13.04.2022 Протокол 8
Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 7,21
Тираж: 200 экз. Заказ № 68/2023
Тел/факс: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com

