

А.Ф.Черноусов, Т.В.Хоробрых, А.М.Хаджибаев

Фибриновый

КЛЕЙ

в абдоминальной хирургии

617.5
2490



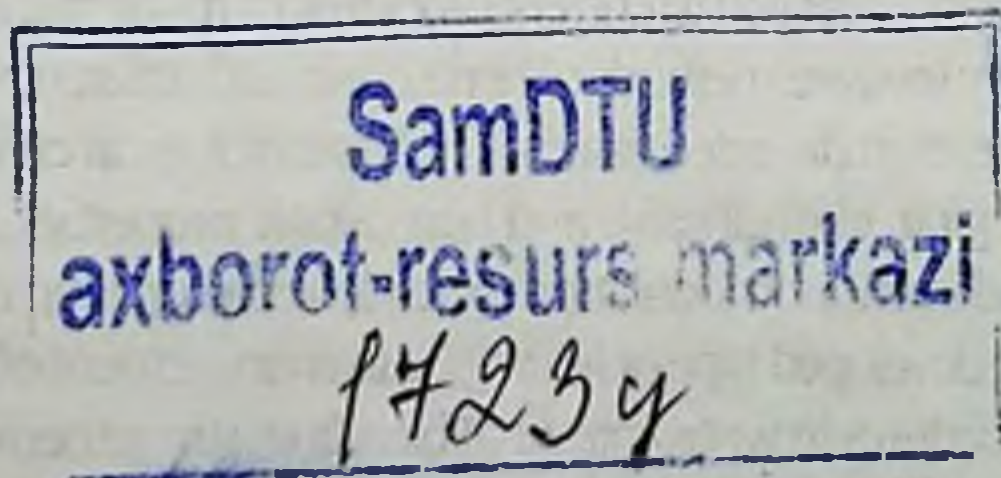
Ташкент
2007

А.Ф. Черноусов

Т.В. Хоробрых

А. М. Хаджибаев

ФИБРИНОВЫЙ КЛЕЙ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ



ООО «Мехридарё»

Ташкент - 2007

УДК 616-006.6

ББК 54.54

Ч 49

Ч 49 А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, А. М. Хаджибаев.

Фибриновый клей в абдоминальной хирургии.

ISBN

Аннотация

Монография посвящена актуальным проблемам современной хирургии — разработки новых щадящих способов остановки кровотечения и путей улучшения процессов репарации в области рассеченных тканей. В эксперименте на животных подробно изучены основные биологические свойства полученного варианта фибринового клея, не только как гемостатического агента и адгезива, но и как стимулятора регенерации, активного и иммуномодулирующего фактора. Авторы обсуждают возможность применения разработанного варианта фибринового клея для обработки травматических повреждений печени и селезенки, эндоскопической остановки гастродуоденального кровотечения различной этиологии, укрепления линии швов кишечных анастомозов «высокого риска», консервативного закрытия несформированных свищей желудочно-кишечного тракта.

Монография рассчитана на хирургов и эндоскопистов.

The monograph is related to current problems of modern surgery - the development of new minimally invasive methods of hemostasis and different ways of improvement of reparation processes in dissected tissues. The basic biological characteristics of developed variant of fibrin glue, like adhesive and hemostatic properties as well as stimulation of regeneration and immunomodulation were identified on animal model. The possibility of application of developed type of fibrin glue in management of liver and spleen injuries, hemostatic procedures in gastrointestinal bleeding, strengthening of high risk intestinal anastomoses, conservative closure of gastrointestinal fistulas is discussed. The monograph is meant for surgeons and endoscopy specialists.

ISBN

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ПРЕДИСЛОВИЕ | 6 |
| Глава 1. Краткий очерк истории создания и применения фибринового клея в хирургии | 9 |
| Глава 2. Получение фибринового клея и изучение его биологических свойств в эксперименте | 19 |
| 2.1. Вариант фибринового клея полученный на основе криопреципитации | 19 |
| 2.2. Изучение биологических свойств полученного фибринового клея в эксперименте | 25 |
| 2.2.1. Оценка надежности гемостаза | 26 |
| 2.2.2. Изучение динамики репаративных процессов в области травматического повреждения печени в эксперименте | 28 |
| 2.2.3. Исследование характера процессов воспаления и антимикробной защиты в области травматического повреждения печени в эксперименте | 37 |
| 2.2.4. Изучение динамики репаративных процессов в области толсто-толстокишечного анастомоза в условиях экспериментального перитонита | 42 |
| 2.2.5. Оценка динамики местных и системных воспалительных процессов у животных после формирования толсто-толстокишечного анастомоза в условиях экспериментального перитонита | 50 |
| Глава 3. Клиническое применение фибринового клея при травматическом повреждении печени и селезенки | 57 |
| 3.1. Фибриновый клей для обработки травматических повреждений печени | 57 |
| 3.1.1. Клинические результаты использования фибринового клея для обработки травматических повреждений печени | 60 |
| 3.1.2. Лапароскопическое использование фибринового клея | 68 |
| 3.1.3. Оценка динамики иммунобиологических показателей при использовании фибринового клея для обработки ран печени | 73 |
| 3.1.4. Применение фибринового клея для обработки тканей печени в других клинических ситуациях | 83 |
| 3.2. Использование фибринового клея при травматических повреждениях селезенки | 86 |
| 3.2.1. Клиническое применение фибринового клея при повреждениях селезенки | 87 |

| | |
|---|-----|
| Глава 4. Применение фибринового клея для эндоскопической остановки гастродуоденального кровотечения | 91 |
| 4.1. Применение фибринового клея при язвенном гастродуоденальном кровотечении | 91 |
| 4.1.1. Клиническое применение фибринового клея для эндоскопической остановки гастродуоденального кровотечения | 95 |
| 4.1.2. Результаты применения фибринового клея при язвенном гастродуоденальном кровотечении | 96 |
| 4.1.3. Эндоскопическая остановка язвенного кровотечения у больных пожилого и старческого возраста | 106 |
| 4.1.4. Комбинированный пролонгированный эндоскопический гемостаз с применением фибринового клея | 111 |
| 4.1.5. Оценка влияния фибринового клея на ход репаративных процессов у больных язвенной болезнью, осложненной кровотечением | 115 |
| 4.1.6. Влияние фибринового клея на иммунологический статус больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением | 120 |
| 4.2. Применение фибринового клея при остром эрозивно-язвенном гастродуоденальном кровотечении | 130 |
| 4.3. Использование фибринового клея при синдроме Меллори-Вейсса | 135 |
| 4.4. Опыт эндоскопического применения фибринового клея для остановки различных видов гастродуоденального кровотечения | 139 |
| Глава 5. Применение фибринового клея для обработки ран кишечной стенки | 145 |
| 5.1. Фибриновый клей для укрепления линии кишечных швов и анастомозов «высокого риска» | 145 |
| 5.1.1. Использование фибринового клея для обработки линии швов в ургентной хирургии | 147 |
| 5.1.2. Использование фибринового клея для укрепления линии швов пищеводно-дигестивных соустьей | 154 |
| 5.2. Использование фибринового клея для консервативного закрытия несформированных свищей желудочно-кишечного тракта | 170 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 191 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 195 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 201 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БДС – большой дуоденальный сосочек
ГБ – гипертоническая болезнь
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКБ – желчно-каменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КПЭ – клетки перитонеального экссудата
ЛПС – липополисахарид
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПК – непаренхиматозные клетки
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПСТ – папиллосфинктеротомия
ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты
РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
СПВ – селективная проксимальная ваготомия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – фибриновый клей
ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦВД – центральное венозное давление
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
IL - интерлейкины

ПРЕДИСЛОВИЕ

Создание наиболее совершенных способов остановки кровотечения и соединения тканей остается одной из главных проблем в хирургии. XX век обогатил хирургию целым арсеналом приборов физического гемостаза, сшивающих аппаратов, новыми шовными материалами, разнообразными клеевыми композициями, но нельзя забывать, что мы не «сшиваем» и не «свариваем» биологические ткани, а лишь сопоставляем их, пытаясь создать оптимальные условия для заживления. Любая дополнительная альтерация тканей, в частности образование коагуляционного струпа или оставление в тканях чужеродного материала будет неизбежно замедлять посттравматическую репарацию. Последствия подобного неблагоприятного воздействия проявляются клинически в виде разнообразных послеоперационных осложнений в ходе лечения пациентов с заведомо истощенными репаративным потенциалом.

В абдоминальной хирургии наибольшее значение методы щадящей обработки тканей, и использование различных стимуляторов репарации приобрели в ходе лечения тяжелых больных. Снижение объема операционной травмы за счет внедрения малоинвазивных технологий, уменьшение вынужденной дополнительной альтерации тканей привели к успехам в лечении больных с тяжелой сочетанной травмой, при выполнении крайне обширных вмешательств у онкологических больных, при остановке гастродуоденального кровотечения у пациентов пожилого возраста и других больных с резко сниженными возможностями репарации. Широкое применение эндоскопических технологий, составляющих основу большинства малоинвазивных методов лечения, предъявило целый ряд специфических требований к применяемым способам гемостаза и соединения тканей.

Пристальное внимание в вопросам репарации вызвало новую волну интереса к использованию биологических адгезивов на основе компонентов естественного репаративного каскада, в частности свертывающей системы крови. Среди них особый интерес хирургов вызвал т.н. «фибриновый клей», эффект которого основан на взаимодействии высококонцентрированного раствора фибриногена, тромбина и фибринстабилизирующих факторов, что и имитирует последнюю стадию коагуляционного каскада. Образовавшийся фибриновый сгусток позволяет остановить

диффузное диапедезное кровотечение, дополнительно герметизировать линию хирургического шва и существенно активировать местные процессы репарации.

В Европе с начала 70-х годов прошлого века широко используют коммерческие препараты фибринового клея практически во всех областях хирургии. Однако до настоящего времени комплексные биологические свойства адгезива как стимулятора регенерации изучены недостаточно. Недостаточно внимания уделяется возможностям этого биологического адгезива как готового субстрата посттравматической регенерации, уникального мостика между процессами альтерации, свертывания и репарации. В результате отсутствуют фундаментально обоснованные доказательства целесообразности применения фибринового клея на фоне имеющихся в арсенале современной хирургии средств остановки кровотечения и соединения тканей.

В нашей стране имеется небольшой опыт использования различных композиций фибриногена и зарубежных препаратов фибринового клея, в том числе фибрин-коллагеновых пластин «Тахокомба». Высокая коммерческая стоимость не позволяет широко применять зарубежные препараты фибринового клея в практике отечественной хирургии. Отсутствие доступного препарата фибринового клея тормозит накопление научно обоснованного опыта его клинического применения.

Нами представлен опыт по разработке технологии получения варианта фибринового клея из крови одного донора в условиях отделения переливания крови многопрофильного хирургического стационара. Особое внимание было уделено идентификации входящих в полученный адгезив биологически активных веществ и экспериментальному изучению комплексно действия препарата на моделях заживления тканей паренхиматозного и полого органа пищеварительного тракта. Это позволило выявить общие закономерности действия адгезива и особенностей репарации в тканях различных органов пищеварительной системы. Особое внимание уделяли изучению влияния фибринового клея как иммуномодулятора, источника и стимулятора выработки иммунорегуляторных агентов, варианта сбалансированной цитокинотерапии.

В качестве основных направлений возможного клинического применения полученного варианта фибринового клея мы выбрали весьма животрепещущие и далекие от окончательного решения проблемы современной хирургии. В частности, посттравматическую обработку тканей печени и селезенки, эндоскопическую остановку гастродуоденального кровотечения различной этиологии, укрепление линии швов «высокого риска», в том числе пищеводно-дигестивных соустьев, консервативное закрытие несформированных свищей различных отделов ЖКТ.

Результаты клинического применения фибринового клея были проанализированы в корреляции с данными эксперимента на животных. В каждой клинической ситуации мы выделяли как общие свойства адгезива, так и особенности его применения и клинических эффектов у различных категорий больных. Отдельно изучали возможность и целесообразность применения адгезива в конкретных клинических ситуациях вместе со средствами аппаратного гемостаза и соединения тканей. Применение фибринового клея в клинике позволило разработать ряд основанных на применении фибринового клея малоинвазивных технологий, в том числе способов его эндоскопического нанесения.

Мы надеемся, что проведенное исследование позволило обосновать целесообразность применения разработанного варианта фибринового клея в различных областях абдоминальной хирургии. Если предлагаемый вниманию читателей труд вызовет интерес практических хирургов и станет основанием для дальнейшего клинического использования фибринового клея, авторы будут считать свою задачу выполненной. Мы не исключаем возможность отдельных недостатков и спорных моментов в нашей трактовке столь разнообразных клинических ситуаций и с благодарностью воспримем все критические замечания и предложения.

Глава 1. Краткий очерк истории создания и применения фибринового клея в хирургии .

Первые серьёзные попытки хирургов использовать производные кровяного сгустка в качестве гемостатического средства тесно связаны с развитием учения о свертывании крови и идентификации основных биологических компонентов свертывающего каскада. Термин фибриноген ввел Р. Вирхов в 1847 году. В 1909 году S. Bergel [350] сообщил о гемостатических свойствах фибрина при использовании его в ране. В 1916 году S. Harvey применил фибрин в виде пудры и тампонов для остановки кровотечения из паренхиматозных органов брюшной полости в ходе хирургических операций [407]. В 1940 году J. Yong и P. Medawar выполнили с помощью фибрина клеевое соединение периферических нервов в эксперименте [520]. Были и ещё попытки применить композиции из фибриногена и тромбина для приживления кожных лоскутов [396]. С самых первых шагов стали очевидны гемостатический эффект препарата, а так же его отличная биосовместимость, полная биodeградация, активное влияние на процессы заживления раны. Препятствием к широкому применению этого опыта стала трудоемкость методик получения препарата и быстрое рассасывание используемых тампонов под воздействием фибринолитических ферментов тканей. Для массового производства сначала стали доступны не изолированные препараты фибриногена, а кровеостанавливающие тампоны и губки из сухой, а впоследствии лиофилизированной плазмы [6]. Они не были надежными гемостатиками, но в целом ряде случаев позволяли справиться с диффузным паренхиматозным кровотечением. Отечественные ученые В.Я. Гапанович, А.И. Гринблант, В.Н. Горбачевский, И.И. Котляров настойчиво использовали пленки из аутофибрина и порошок фибриногена в практике торакальной хирургии и оперативной ото риноларингологии [67, 72, 87, 143].

Широкое клиническое применение препаратов фибриногена было начато в 70-х годах прошлого века после разработки технологий получения его высококонцентрированного раствора [396, 492]. В 1972 году H. Matras сообщил об успешном использовании адгезива на основе фибриногена в нейрохирургии

[453]. С 1978 года в широкой клинической практике начал использоваться «Tissel», «Tissucol» (Immuno, Viena, Austria), Bepiplast (Behringwerke AG, Marburg/Lahn, FRG) и другие промышленные препараты биологического адгезива на основе фибриногена, за которыми закрепилось название «фибриновый клей» [418, 440, 447, 451, 452, 504].

Под фибриновый клей (ФК) понимают двухкомпонентную систему из высококонцентрированного раствора фибриногена и раствора-активатора, который включает тромбин и хлористый кальций. Совместное нанесение на рану первого и второго компонентов имитирует последнюю стадию коагуляционного каскада, в результате которой на кровоточащей поверхности формируется плотный сгусток полимеризованного фибрина. Образовавшийся фибрин тесно связывается с поврежденными участками оголенных базальных мембран, что позволяет остановить диффузное капиллярное кровотечение и удержать в соприкосновении сопоставляемые ткани [396, 499]. Вариантом ФК, нанесенного на коллагеновую основу является «TachoComb» (Nycomed, Austria). В отличие от вышеописанных жидких дуплексных систем это коллагеновая губка с нанесенными на неё компонентами фибринового клея [73, 484, 485].

Скорость полимеризации фибриногена определяется количеством вносимого тромбина, при увеличении его концентрации ускоряется процесс образования коротких линейных полимеров фибрина, быстро образуется сгусток, кровотечение останавливается. Меньшее количество тромбина вызывает более медленную полимеризацию в виде разветвленных цепей, что увеличивает адгезивные свойства препарата [9, 499, 514]. Существуют две разновидности коммерческого препарата ФК, различающиеся по количеству тромбина и предназначенные соответственно для гемостаза или для склеивания тканей [396, 499].

Эффект, получаемый при использовании ФК, основан на уникальных биологических свойствах входящих в него веществ, прежде всего фибриногена, который играет роль «мостика» между процессами повреждения, свертывания и заживления [24, 63, 93, 120]. Фибриноген представляет собой единственный субстрат, из которого формируется волокнистая сеть фибрина — материальная основа сгустка и важный структурный материал регенерации [1, 150, 180, 328, 413, 469], поэтому ФК не только останавливает кровотечение, но и существенно ускоряет репарацию.

Фибриноген является важным мультифункциональным белком, который служит матрицей для регуляции фибринолиза и прикрепления клеток в процессе репарации [121, 224, 252], а так же активирует продукцию лейкоцитарных ростовых ангиогенных факторов, выброс тромбоцитарных факторов роста, стимулирует синтез коллагена, хемотаксис лейкоцитов и переваривающую способность макрофагов [27, 150, 396, 400]. Добавление в раствор фибриногена дополнительного количества фибриназы (XIII фибринстабилизирующего фактора свертывания) делает сгусток более прочным за счет образования поперечных сшивок между нитями фибрина [6, 51, 121, 364, 396, 405, 469]. Добавление в раствор-активатор апротинина, трасиллола или аминокaproновой кислоты оказывает антифибринолитическое действие [50, 369, 473, 499].

В растворе фибриногена присутствует фибронектин [5, 396], этот высокомолекулярный гликопротеид является основным компонентом внеклеточного опорного матрикса, обладая высокими адгезивными свойствами, он прочно соединяется с фибриногеном, тромбоцитами, фибробластами [51, 150, 237, 252, 480] и обеспечивает связь между клетками и макромолекулярными структурами сгустка [405], делая его более плотным, эластичным, мало подверженным фибринолизу [364].

В настоящее время ФК используется практически во всех областях хирургии (табл. 1.1).

Абсолютными показаниями к его применению считают остановку капиллярного кровотечения и обработку ран паренхиматозных органов, относительными — герметизацию швов и укрепление анастомозов [7, 19, 51, 287, 376, 378, 396, 424, 426, 461, 469, 475, 477, 479, 497, 499]. Следует сразу же подчеркнуть, что адгезив не может предотвратить осложнений, связанных с дефектами хирургической техники и ошибками хирургической тактики [396].

ФК позволяет останавливать диффузное паренхиматозное кровотечение без дополнительной травмы паренхимы органа, что существенно улучшает репарацию, препятствует развитию вторичных некрозов и гнойных осложнений в ране, уменьшает объем кровопотери и время операции. Применение адгезива для дополнительной герметизации линии швов препятствует развитию несостоятельности швов, анастомозитов, стриктур и тромбозов сосудистых анастомозов. Применение ФК позволяет достичь лучших косметических результатов в челюстно-

лицевой и пластической хирургии за счет хорошего приживления больших массивов перемещенных тканей без лимфорей и грубого рубцевания.

Показания к применению ФК расширяются с появлением новых биотехнологий. Разрабатываемая американскими исследователями сетка из коллагена с нанесенным фибриновым клеем, сможет заменить существующие сетки из полиглактина 910, предназначенные для окутывания и механического сдавления тканей печени и селезенки при их тяжелых повреждениях с фрагментацией [416, 417]. В последние годы ФК стали применять как носитель для создания локального депо другого лекарственного вещества (чаще всего антибиотика или противоопухолевого препарата) [424, 458, 517]. Ведутся исследования по добавлению к ФК ростовых факторов, таких как, фактор роста фибробластов [385, 523].

Действующий в нашей стране с начала 70-х годов прошлого века регламент по производству препаратов крови не позволил получить эффективный препарат фибриногена, пригодный для использования в качестве компонента фибринового клея, хотя описаны попытки создания и успешного клинического применения подобного варианта адгезива [287]. В нашей стране и сегодня отсутствует промышленное производство фибринового клея, что существенно тормозит накопление собственного научно обоснованного опыта использования препарата. Работы по созданию совершенной отечественной технологии производства препарата ФК, как в олированном виде, так и в качестве компонента комплексных адгезивов [5, 50, 52, 172, 193, 329] периодически появляются в печати. С 80-х годов прошлого века на Волгоградской областной станции переливания крови под руководством О.В. Абжуевой ведутся работы по созданию отечественного фибринового клея ФК-1, клиническая апробация которого успешно прошла в РНЦХ РАМН в те же годы [9, 69, 270]. Но не медицинские причины делают более выгодным ориентацию на зарубежные препараты.

Примеры клинического использования фибринового клея.

| Варианты применения ФК в различных областях хирургии | Авторы |
|---|--|
| <p>- Общая хирургия и травматология: Гемостатическая обработка тканей печени, селезенки, поджелудочной железы, герметизация швов всех анастомозов пищеварительного тракта, дополнительная обработка сетчатых протезов в ходе герниопластики, рентгенэндоваскулярная эмболизация сосудов, дополнительный гемостаз после операций на костях и суставах, заполнение костных дефектов, вживление гомологичных костных трансплантатов, коррекция послеоперационной лимфорей, эндоскопическая остановка гастродуоденального кровотечения, закрытие патологических дигестивных соустьев</p> | 5, 19, 44, 51, 69, 73, 74, 85, 86, 87, 90, 111, 152, 164, 194, 235, 254, 270, 287, 349, 351, 352, 353, 357, 358, 359, 366, 367, 374, 375, 376, 377, 378, 380, 381, 387, 392, 398, 401, 410, 411, 412, 415, 417, 420, 421, 422, 423, 424, 426, 430, 432, 433, 435, 437, 443, 444, 445, 446, 451, 456, 458, 461, 465, 470, 471, 472, 475, 479, 482, 484, 485, 491, 495, 497, 503, 505, 506, 507, 519 |
| <p>- Урология: Гемостатическая обработка тканей почек, простаты, герметизация линии швов мочевых путей, консервативное закрытие мочевых свищей</p> | 425, 458, 362, 390, 409 |
| <p>- Акушерство и гинекология: Укреплении линии швов матки, маточных труб, влагалища, лечения преждевременного разрыва плодного пузыря</p> | 5, 7, 490 |
| <p>- Сердечно-сосудистая хирургия: Дополнительная герметизация швов сердца и сосудистых анастомозов, в том числе микрохирургических</p> | 345, 346, 382, 385, 386, 393, 397, 418, 419, 426, 428, 458, 461, 475, 477, 499, 500 |
| <p>- Торакальная хирургия: Дополнительная герметизация швов легкого, трахеи, бронхов, пищевода, лечение злокачественного плеврита, плевродез при спонтанном пневмотораксе</p> | 9, 368, 389, 404, 407, 426, 455, 458, 461, 475, 487, 518 |
| <p>- Нейрохирургия: Герметизация повреждений твердой мозговой оболочки и ликвидация ликворных фистул, склеивание периферических нервов, дополнительный гемостаз в ходе операций на головном и спинном мозге.</p> | 373, 480 |
| <p>- Пластическая хирургия и камбустиология: Фиксация кожных лоскутов, пересадка кожи, в том числе на инфицированные реципиентные участки, приращение костно-хрящевых фрагментов, пластическая хирургия после вскрытия гайморовой пазухи</p> | 184, 342, 350, 361, 365, 369, 374, 393, 413 |
| <p>- Оториноларингология, стоматология, офтальмология: Остановка диффузного кровотечения в ходе аденоид- и тонзилэктомии, стоматологических операций при нарушенной свертываемости крови, бесшовное соединение тканей в офтальмологии</p> | 67, 72, 143, 383, 388, 395, 429, 460, 493, 514 |

В результате, отечественный опыт основан главным образом на применении зарубежных препаратов [7, 9, 69, 91, 110, 111, 112, 164, 270], он невелик (в первую очередь из-за их большой стоимости) и касается в основном использования пластин «ТахоКомба» [8, 40, 44, 73, 74, 90, 110, 111, 152, 184, 257, 217, 235, 236, 240, 315, 333] преимущественно в плановой хирургии [8, 43, 44, 73, 74, 184, 257, 217, 315].

В мировой практике существенным возражением против применения промышленных препаратов ФК, получаемых из большого пула плазмы, является отсутствие надежной гарантии от возможной вирусной контаминации [356, 396, 458, 499]. Современные мировые технологии позволяют достаточно надежно выявлять и дезактивировать вирусы гепатита В и С, ВИЧ, однако, парвовирус В 19, заражающий преимущественно беременных женщин и больных с иммунодефицитами, сохраняет свою активность. В литературе имеется статистика подобного инфицирования [382, 469, 499]. Применение бычьего тромбина может вызывать инфицирование вирусом «коровьего бешенства», а так же а нафилактические реакции и гипокоагуляционные состояния, связанные с формированием антител к V тромбоцитарному фактору. Наибольшее число клинических случаев зарегистрировано у кардиохирургических больных [351, 386, 501].

Указанные проблемы не только препятствовали применению ФК, так в США официальные препараты ФК не использовались до 1998 года [426, 458], но и послужили толчком для дальнейших исследований. В настоящее время бычий тромбин постепенно заменяют на человеческий в официальных препаратах [458, 475], ведутся работы по получению трансгенного фибриногена [360, 449], хотя трансгенные препараты крови не разрешены к клиническому применению [475], разрабатываются лучевые способы деконтаминации препарата [458]. В нашей стране с 1972 года по действующему регламенту в качестве фармакологического препарата используется человеческий тромбин [80, 81], для предупреждения вирусной контаминации введено положение о контроле качества препаратов крови [227, 229] и карантинизации плазмы [228].

Попытки предупредить вирусную контаминацию привели к созданию целого ряда технологий получения аутоклея из малых доз плазмы одного донора [50, 329, 396]. Задача сводилась к получению высококонцентрированного раствора фибриногена способом, доступным для осуществления небольшим подразделением по заготовке препаратов крови. Среди разработанных методов наибольшее распространение получили технологии

высаливания и криопреципитации [346, 358, 359, 365, 366, 379, 380, 383, 388, 396, 406, 433, 442, 450, 452, 456, 460, 493, 494, 498, 513, 521]. За рубежом полученные аналоги ФК с успехом были использованы практически в тех же целях, что и официальные препараты [346, 358, 359, 365, 366, 379, 380, 383, 388, 396, 406, 433, 442, 450, 452, 456, 460, 493, 494, 498, 513, 521]. Отечественный опыт получения и применения свежеприготовленных препаратов ФК касается преимущественно оториноларингологии [67, 72, 143], апробации одного из вариантов ФК-1 [5] в плановой хирургии, нашего опыта получения вариантов фибринового клея на основе криопреципитации [298], попыток применения различных вариантов криопреципитата для улучшения процессов репарации [194, 254].

Обращает на себя внимание тот факт, что варианты ФК, получаемые из малых объемов плазмы содержат порядка 20-40 г/л фибриногена, что в два-три раза меньше, чем промышленные образцы, но получаемой концентрации оказывается достаточно для адекватного биологического эффекта [5, 396, 452, 493, 513]. Описаны варианты ФК, не содержащие добавленных антифибринолитических компонентов, что не отразилось на надежности создаваемого сгустка [5]. Эти факты не нашли четкого обоснования, но связываются рядом авторов с наличием в свежеприготовленном препарате высокой концентрации фибринстабилизирующего фактора XIII, фибронектина и других высокоактивных протеаз, способствующих созданию прочного сгустка и стимулирующих репарацию [5, 396, 514]. Эти вещества утрачивают часть своей активности на этапах сложной промышленной обработки [121], поэтому фибринстабилизирующий фактор XIII искусственно добавляют в концентрат фибриногена. Однако, идентификация содержащихся в свежеприготовленном растворе фибриногена биологически активных веществ и их роль в процессах коагуляции и репарации долгое время не получали должного внимания.

Не менее существенно на сегодня и обоснование целесообразности применения фибринового клея в условиях значительного прогресса современных технологий остановки кровотечения и соединения тканей, создания целого спектра синтетических и биологических адгезивов.

Использование в медицине высокочастотной электрохирургии для резания и коагуляции тканей стало одним из выдающихся достижений прошлого века [89, 164, 221, 289, 339]. В арсенале современной хирургии приборы для эндоскопических и открытых операций, основанные на разнообразных вариантах электри-

ческого, лазерного, ультразвукового, плазменного, прямого теплового и холодового воздействия. Однако, идеального прибора, пригодного для коагуляции в разнообразных клинических условиях, не существует [164, 339, 136, 289].

В ряде случаев эти способы аппаратного гемостаза и рассечения тканей практически конкурируют друг с другом [44, 288, 339]. Научно обоснованные представления относительно их оптимального использования, основанные на понимании особенностей воздействия различных видов энергии на биологические ткани, только начинают формироваться [64, 89, 200, 215, 231, 339]. Следует подчеркнуть, что все виды физического воздействия останавливают кровотечение за счет образования коагуляционного струпа, то есть дополнительного повреждения тканей органа. Глубина дополнительного повреждения тканей и последующее угнетение процессов заживления различна, но она обязательно присутствует. Это небольшое угнетение репаративных процессов может стать клинически значимым при выполнении обширных, травматичных вмешательств, таких как резекция печени.

Все более частое применение ТахоКомба для дополнительного гемостаза в ходе этих операций может служить ярким примером усилий, направленных на нивелирование неблагоприятного воздействия аппаратного гемостаза на последующую репарацию [41, 44, 257]. Такое взаимодействие позволяет избежать образования остаточных полостей, уменьшить мощность коагуляционного физического воздействия и размер зоны некроза, силу воздействующего на пациента электрического тока и частоту развития специфических электрохирургических осложнений.

ФК является значительно более слабым адгезивом чем синтетические клеи, но период активного применения клеевых композиций на основе цианакрилатов [82, 203, 256, 260, 284, 375, 399], полиуретана [153, 230] и других агентов [395, 461] выявил целый ряд существенных недостатков. Цианакрилаты требуют для своего применения «сухого поля» [259, 307], при оставлении даже небольших неосушенных участков пленка может быть оторгнута по всей поверхности из-за распространения жидкости (крови или желчи) под клей с возникновением обширных гематом и повторного кровотечения [82]. Полиуретановые адгезивы, в частности КЛ-3, способны полимеризоваться во влажной среде, включаясь в структуру сгустка, однако они уступают цианакрилатам в адгезивных свойствах, их применяли для обработки ран печени [153, 225], дополнительной герметизации обтураторов несформированных кишечных свищей [230]. Все синтетические клеи существенно тормозят репарацию, обладают элемен-

тами местного токсического действия, вызывая специфическое воспаление с формированием грубого рубца и существующих годами клеевых гранулем [117, 259, 334, 516, 475]. В современной практике, на фоне пристального внимания к проблемам репарации и широкому арсеналу гемостатических средств, синтетические адгезивы имеют скорее научно-исторический, чем практический интерес, хотя пленки «Лифузоля» и «Статизоля» используются рядом авторов для дополнительной защиты язвенного кратера после эндоскопической остановки гастроуденального кровотечения [220, 242, 258].

Интерес к синтетическим клеям постепенно сменился пристальным вниманием к биологическим адгезивам на основе компонентов свертывающей системы крови и его опосредованных стимуляторов [6, 10, 29, 74, 152, 161, 164, 166, 333, 438, 457].

Но и среди других биологических адгезивов, в частности, препаратов коллагена и тромбина, ФК занимает особое положение. Следует отметить, что при наличии целого арсенала препаратов оксицеллюлозы, коллагена, альгинатных материалов, препаратов желатины, гидрогеля, глутарового альдегида, треххлористого железа, гемостатических губок, тампонов и пленок из крови и тканей, богатых тромбокиназой, а также препаратов - тромбина и фибриногена [6, 10, 29, 44, 49, 73, 152, 164, 166, 250, 315, 438], отношение к ним неоднозначное, а строго аргументированный подход к их избирательному использованию недостаточно отражен в литературе [6, 29]. Необходимо признать, что гемостатический эффект большинства из них оказался недостаточным [104, 164]. Активное применение оксицеллюлозы обнаружило возникновение местно-раздражающего действия, предрасполагающего к развитию инфекции [44, 51]. Гемостатическая губка на основе желатины быстро разжижается и не безразлична для окружающих тканей, в брюшной полости она может вызвать выраженную воспалительную реакцию вплоть до асептического перитонита и обширного спаечного процесса [164, 217, 315]. В то же время, целый ряд биологических губок на основе коллагена и высушенных препаратов фракционированной крови достаточно популярны у хирургов в качестве дополнительных гемостатических средств [6, 29]. Они долго сохраняют активность, полностью рассасываются, не вызывают локальных изменений и могут сочетаться с другими лекарственными препаратами [6, 319]. Их применение ограничивает недостаточная коагуляционная активность, плохая фиксация к ране, а также хрупкость, отсутствие пластических свойств, анафилактикогенность и довольно высокая стоимость [6, 104, 164].

Возвращение к активному использованию препаратов коллагена и тромбина связано именно с их опосредованным стимулирующим воздействием на репарацию тканей. Все гемостатические вещества, опосредованно влияющие на коагуляционный каскад, в конце концов, стимулируют полимеризацию в ране фибриногена в фибрин под действием тромбина. Другого способа окончательного формирования сгустка в организме просто нет [93, 120, 121]. В условиях кровотечения фибриноген плазмы достаточно быстро расходуется и ухудшает прочность вновь формируемых сгустков [24, 46, 61, 121], именно поэтому попытки эксплуатации истощающегося коагуляционного потенциала больного за счет «непрямых» гемостатических средств мало эффективны, а достигнутый гемостатический эффект нестойк.

По сравнению с вышеперечисленными биологическими адгезивами, фибриновый клей - это не опосредованный активатор свертывающей системы и местной репарации, а готовый структурный материал для формирования полноценного сгустка и последующей фибриновой сети - матрицы синтеза соединительной ткани. По мнению многих авторов ФК является самым перспективным из биологических адгезивов [7, 44, 51, 73, 152, 217, 257, 287, 298, 396, 458, 469, 475, 499].

Именно изучение на современном уровне основ биологического действия фибринового клея, его уникального влияния на процессы репарации позволяет объяснить, почему этот относительно слабый клей и гемостатический агент, самый дорогой из биологических адгезивов, занимает важное место в ряду современных хирургических технологий.

Глава 2. Получение фибринового клея и изучение его биологических свойств в эксперименте

2.1. Вариант фибринового клея полученный на основе криопреципитации

На кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова с 1984 года под руководством академика РАМН, профессора Г.М. Соловьева были начаты исследования по получению варианта фибринового клея из плазмы одного донора в условиях типового отделения переливания крови многопрофильного хирургического стационара (ГКБ №7 г. Москвы). Задача состояла в получении I компонента ФК (высококонцентрированного раствора фибриногена). II компонент ФК (раствор-активатор) состоял из официальных препаратов тромбина и 10% хлористого кальция.

Концентрат фибриногена получили в ходе стандартной сдачи крови из плазмы одного донора (в среднем 250 мл), методом холодного осаждения по измененной технологии криопреципитирования. Способ признан оригинальным, получен патент РФ № 2062103 от 20.06.96. В последующем его видоизменяли, приспособив к изменениям стандартной технологии получения криоплазмы.

В настоящее время мы получаем I компонент фибринового клея следующим образом. Стандартный пакет с криоплазмой (250-270 мл) медленно размораживают до 0°C и центрифугируют в типовой криоцентрифуге, предназначенной для сепарации крови, при температуре 2-3°C с ускорением 2-3000 g (3500 оборотов/сек для центрифуги с радиусом 24 см) в течение 1 часа. После центрифугирования концентрат фибриногена оседает на дно пакета в виде полоски белесого геля объемом до 3-5 мл, над которым остается дефибринированная сыворотка. Сыворотку сливают, а оставшийся концентрат фибриногена снова замораживают и хранят в соответствии с режимом для криоплазмы. Этот способ отличается от технологии получения обычного криопреципитата лишь скоростью и длительностью центрифугирования. Параметры центрифугирования можно изменять в зависимости от возможностей имеющегося оборудования (варьируя длительность центрифугирования и скорость вращения, в зависимости

от длины ротора центрифуги), чтобы получить концентрацию фибриногена не менее 40-60 г/л. Следует подчеркнуть, что высокое содержание фибриногена и тромбина важны в условиях кровотечения (когда нужен «запас концентрации» с учетом разбавления компонентов клея кровью), при использовании варианта фибринового клея как стимулятора репарации в условиях «сухого поля» концентрации могут быть меньше.

Полученный в качестве концентрата фибриногена криопреципитат соответствовал требованиям стерильности, апирогенности и нетоксичности, предъявляемыми действующими нормативными актами [227, 229]. При хранении (в соответствии с регламентом [229]) в замороженном состоянии в течение 21 дня концентрат фибриногена сохранял стерильность и апирогенность, концентрация фибриногена в нем практически не изменялась. Биохимический анализ полученного концентрата фибриногена представлен в таблице 2.1.

Для использования в качестве I компонента фибринового клея криопреципитат размораживают стандартным способом, учитывая объем препарата, в течение 3-5 минут и набирают в шприц. Во второй шприц набирают 600-800 МЕ тромбина в 2-3 мл 10% раствора хлористого кальция. На рану наносят содержимое обоих шприцов (одновременно или последовательно), в результате, в течение нескольких секунд, образуется сгусток фибрина, фиксированный к поврежденным тканям. Общий вид варианта фибринового клея представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. Внешний вид полученного варианта фибринового клея: ампулы официальных препаратов тромбина, 10% раствора хлорида кальция и пакет полученного криопреципитата.

Таблица 2.1

Биохимический состав полученного криопреципитата

| Наименование | Содержание |
|--|------------|
| Белок, г/л | 158,5±12,6 |
| Альбумин, г/л | 19,8±1,4 |
| Ig A, г/л | 11,1±1,7 |
| Ig G, г/л | 30,5±3,2 |
| Ig M, г/л | 9,2±1,4 |
| C – 3 компонент, г/л | 1,8±0,4 |
| Фибриноген, г/л | 68,8±5,4 |
| Фибронектин, г/л | 16,5±1,4 |
| Фибринстабилизирующий фактор (фактор XII), Ед/мл | 34,2±2,7 |
| Плазминоген, г/л | 0,78±0,2 |

Полученный концентрат фибриногена дополнительно сравнили по содержанию свертывающих белков с их регламентированным количеством в препарате «Тиссукол», и с опытным образцом отечественного варианта фибринового клея ФК-1 [6] (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Сравнительная характеристика состава клея «Tissukol», ФК – 1 и полученного криопреципитата

| Компонент | «Tissukol» | ФК – 1 | Полученный криопреципитат |
|--|---------------|----------------|---------------------------|
| Коагулирующие белки | 75-115 г/л | 76,0±4,1 г/л | 127,2±12,6 г/л |
| В том числе фибриноген | 70-110 г/л | 46,1±2,3 г/л | 68,8±5,4 г/л |
| Фибронектин плазмы | 2-9 г/л | 28,3±0,5 г/л | 16,5±1,4 г/л |
| Фактор XIII (фибриназа) – фибринстабилизирующий фактор | 10-50 Ед/мл | 35,0±2,3 Ед/мл | 34,2±2,7 Ед/мл |
| Плазминоген | 40-120 мкг/мл | - | 0,78±0,2 г/л |

Полученный вариант фибринового клея содержал практически аналогичное коммерческим образцам количество коагулирующего белка, в том числе фибриногена, фибронектина и фибриназы (табл. 2.2). В то же время, криопреципитация позволила сохранить в нем нативный фибринстабилизирующий фактор FXIII, который разрушается при лиофильной сушке, и его приходится добавлять в коммерческие препараты извне. Опытный вариант фибринового клея содержал практически в 2 раза большее, чем «Тиссукол» количество

фибронектина - основного компонента в неклеточного и порного матрикса и фактора межклеточной адгезии. То есть, исходя из биохимического состава, полученный вариант фибринового клея не уступал по коагулирующему потенциалу коммерческим образцам.

Получение данного криопреципитата полностью вписывалось в регламент по производству препаратов крови [227, 229], не нарушая обычный технологический режим. Для производства 1 дозы клея использовали одну дозу сепарированной плазмы, что позволяло не только выполнить стандартные мероприятия по карантинизации и противоконтаминационному контролю, прослеживая каждого донора, но и создало условия для производства аутоклея для нужд плановой хирургии - это практически исключает возможность инфицирования реципиента. Следует отметить, что «Тиссукол» и ФК-1 доступны для крупного производства из большого пула плазмы [5, 396], что снижает уровень надежности контроля за возможным инфицированием. Описанная для ФК-1 экспериментальная технология получения концентрата фибриногена непосредственно в операционной из крови одного донора весьма специфична, трудоемка, не соответствует регламенту для приготовления компонентов крови. В отличие от «Тиссукола», содержащего бычий тромбин, что создает условия для развития аутоиммунитета и тяжелого гемолитического синдрома [351, 386, 501], разработанный вариант фибринового клея содержал официальный препарат тромбина человека. Себестоимость разработанного варианта фибринового клея соответствовала затратам на получение одной дозы плазмы (не более 500 рублей), что не сравнимо с коммерческой стоимостью «Тиссукола» (порядка 130 долларов США за 1 мл препарата, или «Тахокомба» 50 долларов США за пластинку размером 2,5x3x0,5 см) - полученный вариант ФК оказался куда более доступен для отечественной хирургии.

В ходе изучения биохимических характеристик полученного варианта фибринового клея нами было отмечено существенное различие между общим количеством присутствовавшего в криопреципитате белка и его коагулирующей фракцией (табл. 2.2). Состав глобулярных фракций концентрата фибриногена был изучен дополнительно, в нем определяли содержание альбумина и глобулярных фракций, IgA, IgM, IgG, С реактивного белка, С3, 4 фракций комплемента, ЦИК, α -, γ -интерферона, IL-1 β , 2, 4, 6, 8, фактора некроза опухолей (ФНО α), церулоплазмина, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, β_2 -микроглобулина, трансферина с использованием методов иммуноферментного анализа [271, 290, 293].

Результаты превзошли наши ожидания. Полученный 1 компонент ФК содержал увеличенное в 2-3 раза, по сравнению с плазмой крови, количество биологически активных соединений,

воздействующих на активацию клеток, их адгезивные свойства и репаративные процессы (табл. 2.1, 2.3). Полученный вариант фибринового клея становился проводником в очаг воспаления иммуноглобулинов классов А, М, G, белков-медиаторов и целого ряда цитокинов разнонаправленного действия, способных влиять на иммунобиологические реакции на всех этапах их развития и прямо воздействовать на функциональную активность клеток лимфо- и гемопоэза. ФК, полученный методом криопреципитации, оказывался не только и не столько гемостатиком и адгезивом, а активным регулятором репарации.

В частности, с выбросом в системный кровоток провоспалительных цитокинов связывают развитие синдрома системного воспаления (SIRS) в ответ на различные повреждающие стимулы (травму, хирургическое вмешательство, массивную кровопотерю) [126, 135, 207, 354, 384].

Таблица 2.3

Биологически активные соединения, содержащиеся в изучаемом варианте фибринового клея (ФК), воздействующие на активацию клеток, их адгезивные свойства и репаративные процессы

| Соединение | ФК (n-12) | Плазма (n-36) | P |
|--|-----------|---------------|--------|
| C – 3 компонент комплемента, г/л | 4,6 | 1,5 | < 0,01 |
| C – 4 компонент комплемента, г/л | 1,0 | 0,3 | < 0,05 |
| Циркулирующие иммунные комплексы, ед. оптической плотности | 0,39 | 0,09 | < 0,01 |
| C – реактивный белок, г/л | 0,09 | 0,2 | < 0,05 |
| Спонт. интерферон, МЕ/мл | 8 | 0,2 | < 0,01 |
| β_2 – микроглобулин, нг/мл | 2013,6 | 1283,4 | < 0,01 |
| α_2 – макроглобулин, г/л | 5,9 | 2,2 | < 0,01 |
| IL – 2, иммунорегуляторный цитокин, МЕ/мл | 1279,6 | 397,1 | < 0,01 |
| Фактор некроза опухоли (ФНО α), провоспалительный цитокин, пг/мл | 13,9 | 4,3 | < 0,05 |
| IL – 6, провоспалительный цитокин (пг/мл) | 10,1 | 5,6 | < 0,05 |
| IL – 1, провоспалительный цитокин, пг/мл | 4,1 | 2,4 | < 0,05 |
| IL – 8, провоспалительный цитокин, пг/мл | 69,3 | 40,6 | < 0,01 |
| IL – 4, противовоспалительный цитокин, пг/мл | 66,9 | 18,9 | < 0,05 |
| $\alpha 1$ – ингибитор протеаз, г/л | 3,4 | 1,2 | < 0,05 |
| Трансферин, г/л | 8,7 | 2,9 | < 0,01 |

Содержащиеся в кр иопреципитате подвергшиеся холодовой трансформации иммуноглобулины так же являются активными иммунорегуляторными агентами [154]. Фибриновый клей одновременно вносит в рану цитокины провоспалительного (интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНО α), противовоспалительного (IL-4) и иммунорегуляторного (IL-2) действия [301, 341], а так же универсальный регулятор цитокинового ответа - α_2 -макроглобулин [119]. Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг повреждения дополнительное количество эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигеннеспецифического ответа, что в совокупности способствует элиминации патогенных агентов [15, 299, 341].

Многие из этих веществ уже используют в изолированном виде как иммуномодуляторы и стимуляторы регенерации. В частности, рекомбинантный IL-1 β , один из важнейших полифункциональных цитокинов, активизирующий пролиферацию сенсibilизированных T- и B-лимфоцитов и развитие системного острофазного ответа, считают перспективным средством для лечения осложненного раневого процесса как стимулятор заживления ран [12, 255] и обширных гнойных полостей [3] на фоне системной противовоспалительной терапии. ФНО α , являясь синергистом IL-1 β , действует как универсальный хемоаттрактант и активатор функции лейкоцитов, является ростовым и дифференцировочным фактором дендритных макрофагов [15]. IL-4 оказывает ингибирующее действие на T-хелперы и опосредованно регулирует функциональную активность макрофагов, IL-8 стимулирует адгезивные свойства нейтрофилов. В последнее время все более широкое клиническое применение находит IL-2 (рекомбинантный интерлейкин-2, отечественный препарат ронколейкин) усиливающий пролиферацию, дифференцировку полипотентных предшественников гемопоэтических клеток, выход стволовых клеток из депо и их миграцию в патологический очаг, дифференцировку T-лимфоцитов и NK-клеток [208, 280, 314]. С его влиянием связывают переход острофазной реакции воспаления в сторону развития пролиферативных процессов. Применение ронколейкина при сепсисе приводит к значительному усилению пролиферативной активности T-клеток, даже на фоне феномена T-клеточной анергии, обусловленной хирургическим сепсисом [88, 134, 202, 208].

Следует отметить, что цитокиновая система, как и все другие компоненты ответа организма на повреждение обладают мощным аутоагрессивным потенциалом, поэтому их дисбаланс создает условия выхода воспалительного процесса за рамки защитной реакции с дополнительной альтерацией тканей, развитием септического состояния,

ДВС-синдрома, очагов хронического воспаления, инициации аутоиммунных заболеваний [88, 68, 171, 207]. Защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, их избыточная и генерализованная продукция приводит к развитию бактериально-токсического шока и летальных органных дисфункций [68, 159, 171, 207]. Например, избыточное количество ФНО α играет прямое значение в патогенезе многих критических состояний (сепсиса, травматического и ожогового шока, кардиальной и цереброспинальной ишемии, астматического статуса) [88, 190], а избыток ростовых факторов приводит к парадоксальному угнетению местной репарации и ангиогенеза [123, 171].

В доступной литературе мы не встретили работ по подобной дополнительной идентификации в фибриновом клее биологически активных веществ. Наличие в изучаемом варианте фибринового клея повышенной концентрации разнонаправленных биологически активных веществ требовало отдельного экспериментального изучения их совместного влияния «in vivo».

2.2. Изучение биологических свойств фибринового клея в эксперименте

Биологические эффекты фибринового клея изучили на моделях травмы печени у беспородных белых мышей и формирования межкишечных анастомозов у кроликов.

Травму печени у мышей в возрасте 2,5-3 месяцев, весом 18-22 г, создавали интраоперационно путем раздавливания левой доли печени на 1 см вглубь в сагиттальной плоскости на всю толщ паренхимы, обработку травматической поверхности осуществляли в опытной группе с помощью изолированной аппликации фибринового клея, в контрольной - прошиванием раны 8-образным швом нитью Prolen 7/0 (Ethicon L.T.D., Scotland). Изменения в организме животных прослеживали в сроки с 1-х по 60 сутки.

На кроликах породы Шиншилла в возрасте 3-4 месяцев, весом около 1,5 кг в условиях экспериментального стафилококкового перитонита [297] узловым однорядным швом Пирогова-Матешука нитью Prolen 4/0 (Ethicon L.T.D., Scotland) формировали толстокишечные (на поперечной ободочной кишке) анастомозы. В опытной группе поверхность сформированного анастомоза 2-хкратно обрабатывали фибриновым клеем, в контрольной группе анастомоз дополнитель-

но не укрепляли. Изменения в организме животных прослеживали в сроки от 3-х суток до 60 дней.

В качестве дополнительного контроля в обеих моделях использовали группы эксплоративной лапаротомии и интактных животных.

Каждая из этих моделей позволяла более достоверно оценить сходство и различия в биологических закономерностях заживления тканей паренхиматозного и полого органа ЖКТ. Помимо оценки общих закономерностей, изучение репарации в ране печени позволило наблюдать репаративный каскад во фракциях клеток паренхимы и стромы и оценить сбалансированность репарации с учетом восстановления функциональных резервов каждого клеточного пула. Это имеет принципиальное значение для восстановления функционально активной структуры органа или замещения его грубой соединительной тканью [181, 305, 306]. Изучение процессов заживления толстокишечного анастомоза в условиях экспериментального перитонита позволило более достоверно оценить особенности заживления раны кишечной стенки, имеющие принципиальное клиническое значение, в том числе механическую прочность и биологический герметизм анастомоза. Эксперимент на кроликах позволил прицельно оценить активность факторов антимикробной защиты и развития системного ответа на воспаление под воздействием фибринового клея с учетом динамики изменения уровня острофазных белков, цитокинов, функциональной активности макрофагально-фагоцитарной системы.

2.2.1. Оценка надежности гемостаза

Оценку гемостатических свойств полученного варианта фибринового клея провели на модели травмы печени у мышей. Животным наносили тяжелое повреждение паренхимы с полным механическим размозжением более 1 сегмента. Опыт проведен на 3-х группах животных: 1 группа — контроль условия эксперимента (произведена эксплоративная лапаротомия); 2 группа — клеевой гемостаз (нанесение фибринового клея на кровоточащую поверхность с образованием фибринового сгустка в течение 30 секунд); 3 группа — гемостаз прошиванием.

Апликация фибринового клея сразу же останавливала кровотечение в 100% случаев, адгезив удерживал края раны в сопоставленном состоянии, рецидивов кровотечения не было. В послеоперационном периоде о надежности гемостаза судили по количеству эритроцитов в брюшной полости в динамике (рис. 2.2; табл. 1 приложения).



Рисунок 2.2. Изменение числа эритроцитов в брюшной полости у мышей после различных видов гемостаза * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

В группе эксплоративной лапаротомии в брюшной полости после операции было небольшое количество эритроцитов, число их снижалось с 10^3 до 10^1 в течение 9 суток до уровня интактных животных. В группе клеевого гемостаза количество эритроцитов в брюшной полости к 5 суткам снижалось до уровня интактных животных, опережая даже группу эксплоративной лапаротомии и оказываясь в 1000 раз меньше, чем при шовном гемостазе в первые трое суток, когда в брюшной полости продолжали регистрировать сукровичный выпот.

Таким образом, полученный вариант фибринового клея оказался надежным гемостатическим агентом, пригодным для применения в условиях продолжающегося диффузного кровотечения. Следует подчеркнуть, что фибриновый клей изначально предложен как средство дополнительного гемостаза для диффузного капиллярного кровотечения и не рассчитан на остановку активного артериального или венозного кровотечения [396]. В последующем, эффективность гемостатических свойств полученного адгезива была подтверждена клинически при его использовании для обработки травматических повреждений печени и селезенки, а так же в ходе эндоскопической остановки гастродуоденального кровотечения.

2.2.2. Изучение динамики репаративных процессов в области травматического повреждения печени в эксперименте

Морфологические изменения в оперированной доли печени определяли на макроскопическом и гистологическом уровнях.

Макроскопически - в группе гемостаза прошиванием в брюшной полости до 3 суток выявляли серозный выпот, края раны печени расходились при снятии шва; воспалительный отек в области линии швов начинал стихать после 7 суток. В группе клеевого гемостаза выпот в брюшной полости отсутствовал после 1 суток наблюдения, края раны не расходились при надавливании, к 7 суткам линия шва не определялась.

При гистологическом исследовании в 1-3 сутки в поврежденной доли печени у всех животных наблюдали деструктивно-некротические процессы: грубые нарушения печеночных долек с повреждением всех тканей, обширные очаги некроза с распадом клеточных элементов, отек тканей и полнокровие капилляров, скопления полиморфноядерных лейкоцитов. При этом в группе клеевого гемостаза пик деструктивных изменений приходился на 2-3, а в контрольной - на 2-5 сутки, то есть был существенно более растянут во времени, отек и распад тканей начинали уменьшаться при использовании гемостатического шва на 2-3 суток позднее (рис. 2.3).

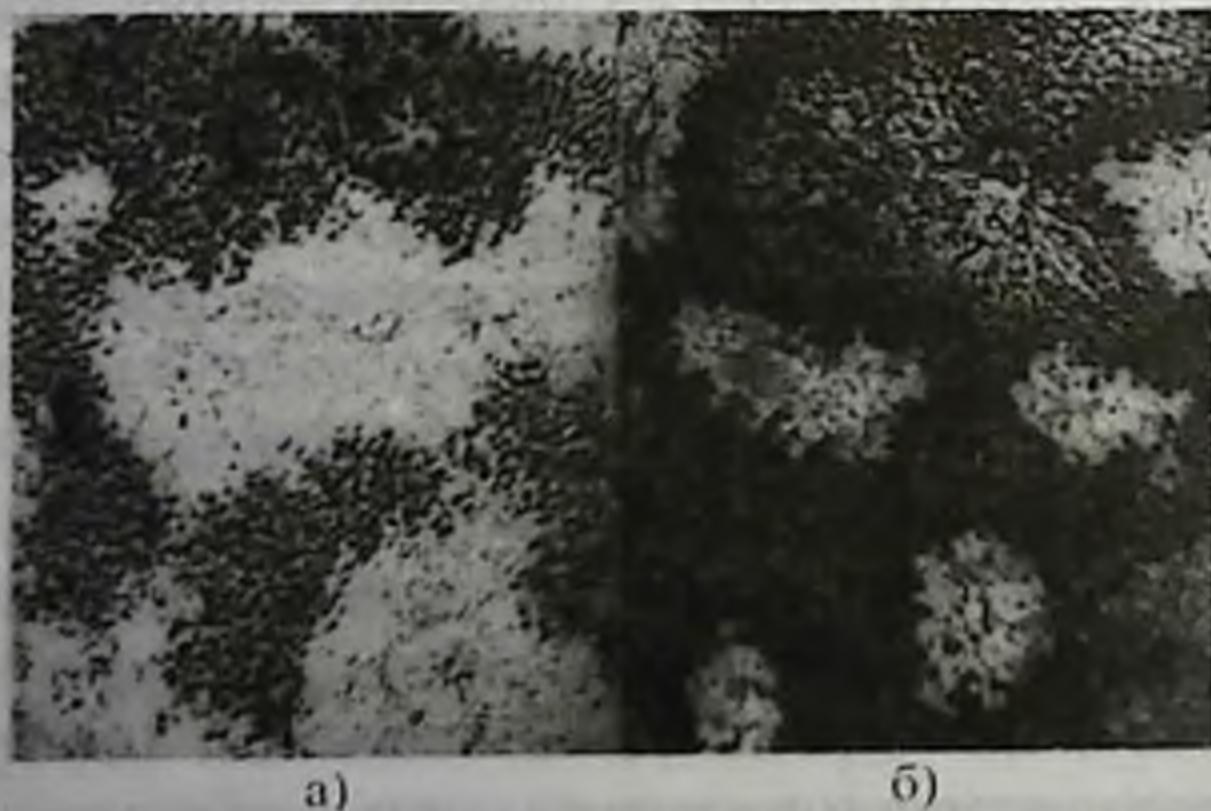
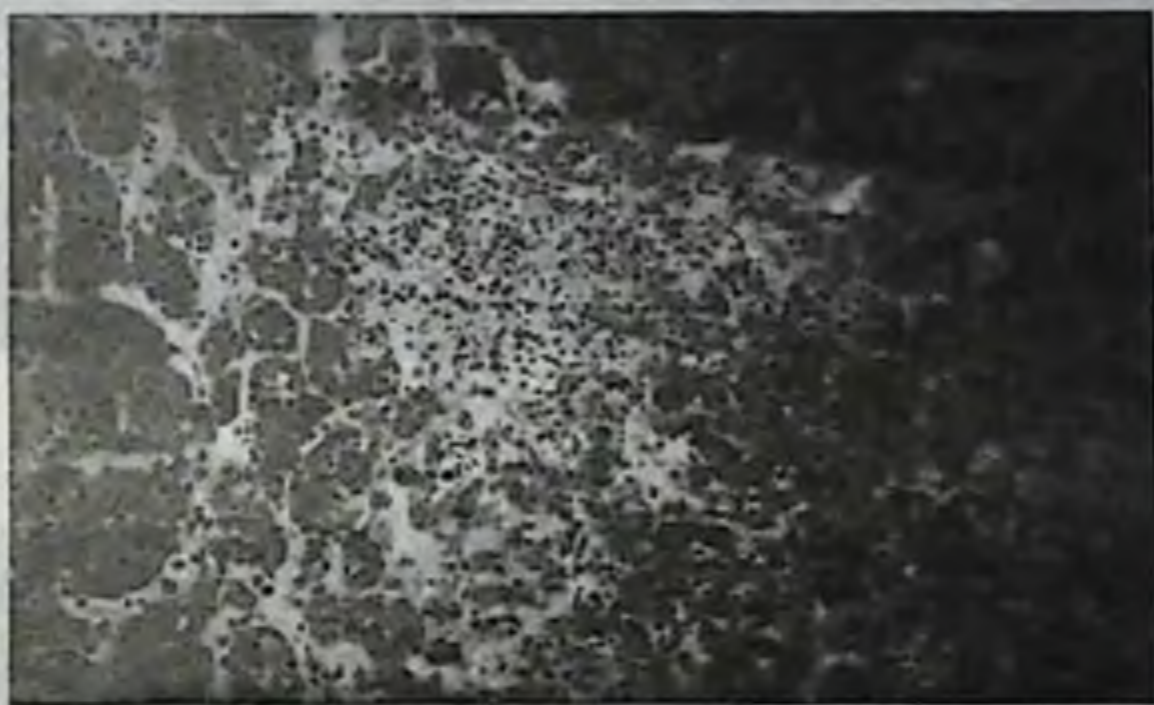


Рисунок 2.3. Деструктивные изменения в оперированной доле печени на 3 сутки после операции при (а) шовном и (б) клеевом гемостазе x 200.

Обширные поля некроза, занимающие 2/3 площади поля зрения при использовании шва (а) и отдельные очаги некроза при относительной сохранности долек печени при клеевом гемостазе (б).

Архитектура печеночной ткани восстанавливалась при использовании фибринового клея к 5 суткам после операции, воспалительная нейтрофильная инфильтрация практически исчезала к 11 суткам, к 21-30 суткам наблюдения полностью восстанавливалась архитектоника печеночной долики без избыточного разрастания соединительной ткани. В группе шовного гемостаза с 7 суток начинала развиваться соединительная ткань, которая к 21-30 суткам занимала большую площадь и пронизывала практически все междольковые пространства, приводя к нарушению расположения долек и смещению трабекул (рис.2.4, 2.5).



а)



б)

Рисунок 2.4. Характер восстановления печеночной ткани на 9 сутки после гемостаза прошиванием (а) и фибриновым клеем (б). х 300.

Выраженная митотическая активность в гепатоцитах НПК, расширение внутрипеченочных протоков с небольшими очагами воспаления, где клетки имеют нечеткие контуры (а). Следы фибринового клея с отсутствием воспалительной реакции и сохранением структуры печеночной ткани (б).



а)



б)

Рисунок 2.5. Характер изменений печеночной ткани в группах шовно - го (а) и клеевого (б) гемостаза на 21 сутки после операции . х 300.

Выраженные дегенеративные изменения и нарушения архитектуры печеночной дольки с тяжами соединительной ткани (а); восстановленный участок печеночной ткани с нежным рубцом (б).

Данные морфологического исследования были подтверждены и дополнены изучением количественных показателей репаративных процессов.

Изменение клеточного состава в печени оперированных животных позволило выяснить интегральные показатели восстановления клеточных элементов (рис. 2.6). Сразу же после операции у всех животных уменьшалось общее число клеток и их жизнеспособность в оперированной доле печени (рис. 2.7), даже после эксплоративной лапаротомии, по сравнению с интактными животными. В группе клеевого гемостаза число клеток увеличивалось с 2-х часов до 5 суток наблюдения, а в группе гемостатического шва общее число клеток снижалось до 3 суток, а потом медленно возрастало. Существенные различия выявлены в динамике изменения субпопуляций гепатоцитов, купферовских клеток и полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ). При использовании фибринового клея число гепатоцитов увеличивалось с 3 по 7 сутки по сравнению с их количеством у интактных животных и в группе эксплоративной лапаротомии. Число клеток Купфера и ПЯЛ возрастало в группе клеевого гемостаза с 12 часов до 12 суток. В группе гемостаза прошиванием число клеток уменьшалось до 3 суток за счет гепатоцитов, а потом возрастало за счет непаренхиматозных клеток на фоне более длительно текущего процесса воспаления. Полученные данные по изменению количества клеток в оперированной доле печени подтверждали принципиальные различия в течение пролиферативных и воспалительных процессов, перераспределения гепатоцитов, купферовских клеток и ПЯЛ при разных видах гемостатической обработки.

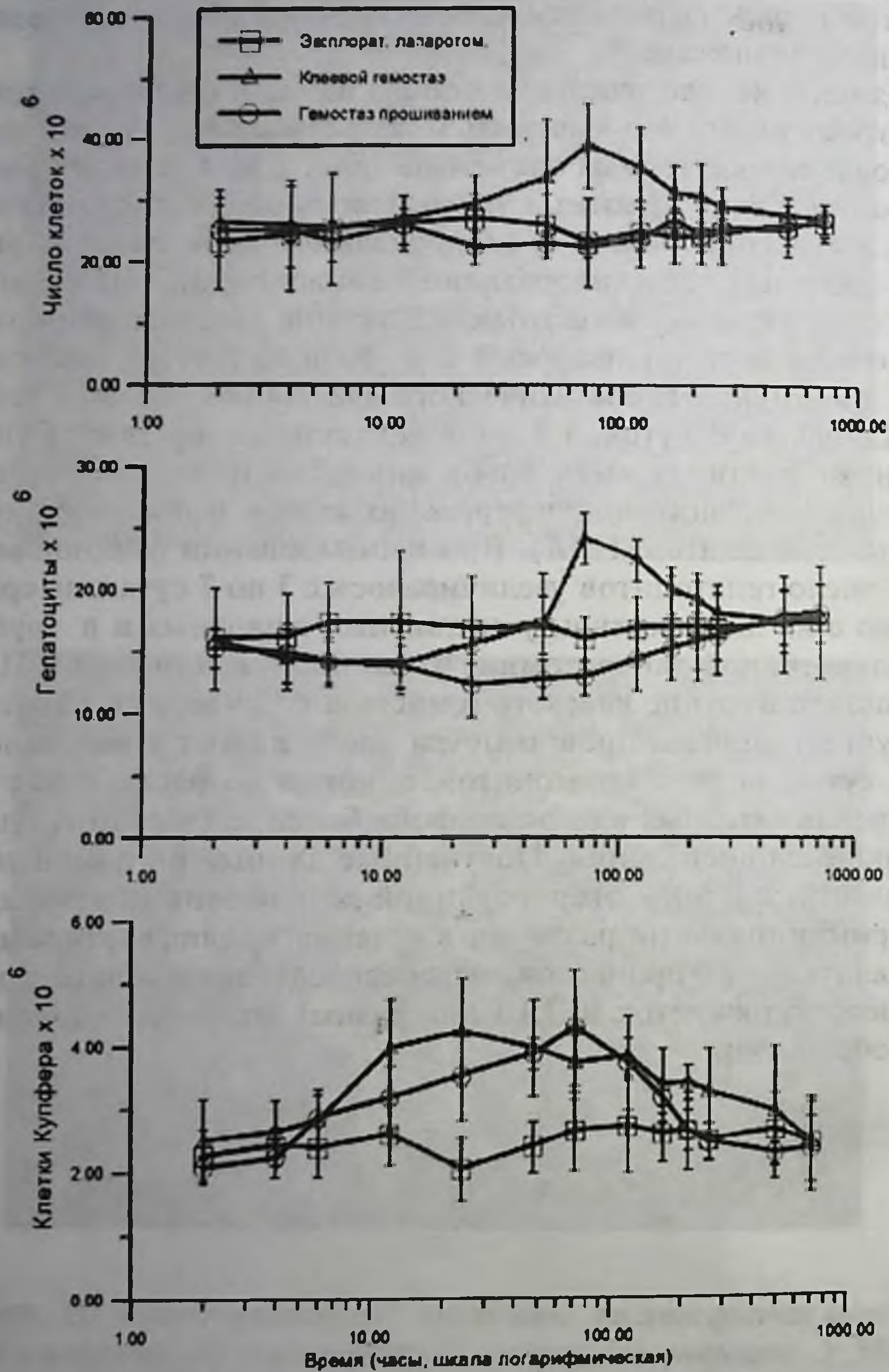


Рисунок 2.6. Изменение общего числа клетки их состава в оперированной доле печени при различных видах гемостаза

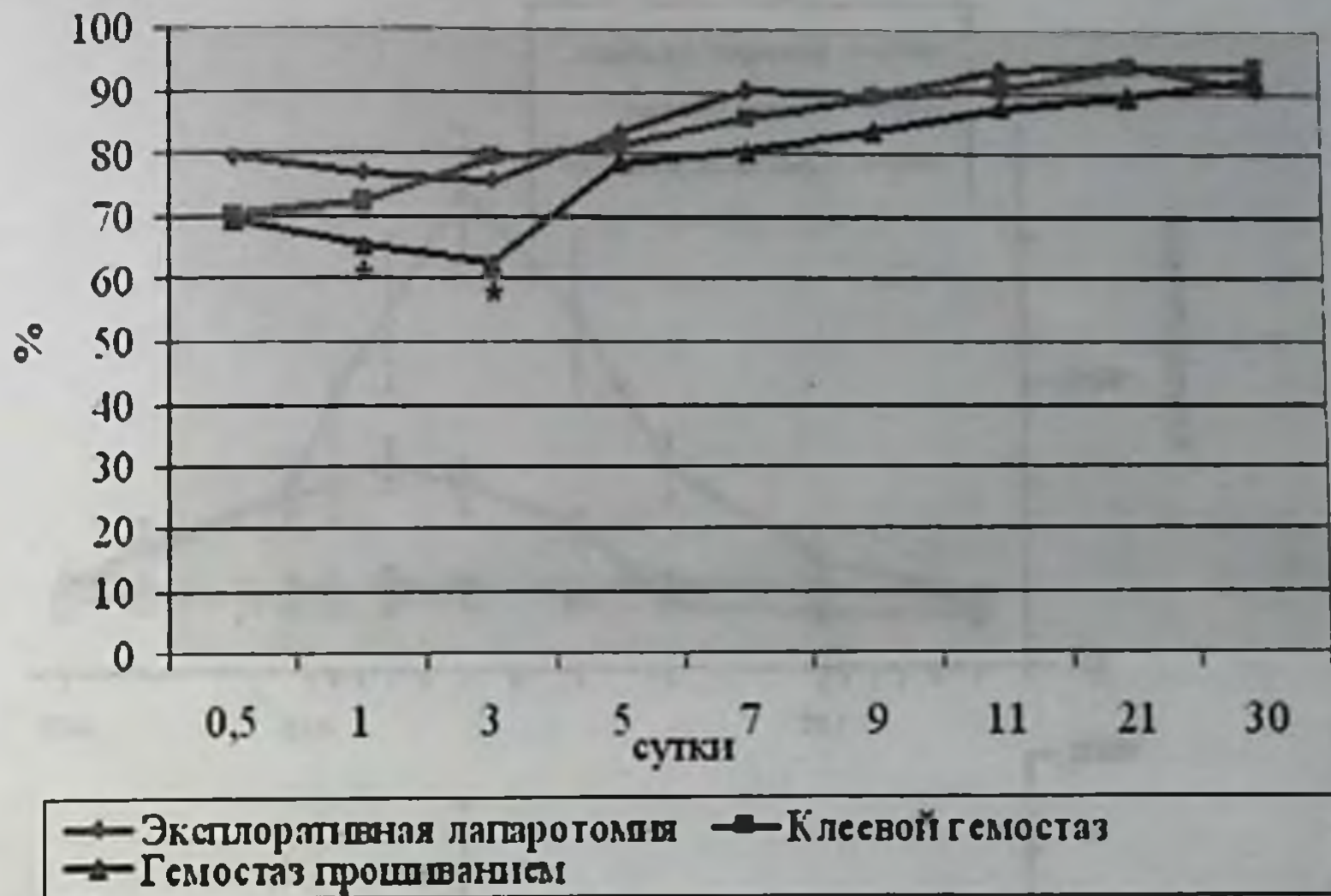


Рисунок 2.7. Жизнеспособность клеток в оперированной доле печени при различных видах гемостаза * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Для количественной оценки синтетических процессов изучали динамику синтеза ДНК и белка в общем пуле клеток печени, а так же отдельно в гепатоцитах и непаренхиматозных клетках (НПК) (рис. 2.8, 2.9). Использование фибринового клея приводило к увеличению синтеза ДНК и белка во всех исследуемых популяциях: в клетках печени с 1 суток, в НПК — со вторых, причем интенсивность синтетических процессов (синтезе как ДНК, так и белка) была более выражена в общем пуле клеток и гепатоцитах, чем в НПК. В группе шовного гемостаза нарастание синтеза ДНК наблюдали в общем пуле клеток, гепатоцитах и НПК со 2 суток наблюдения. Синтез белка так же возрастал со 2 суток в субпопуляции гепатоцитов, а с 3 суток в НПК. Отмечали преобладание синтетических процессов в НПК, по сравнению с клетками паренхимы, что коррелировало с морфологическими данными по развитию соединительной ткани в оперированной доле печени после шовного гемостаза.

6
Величина DPMx10

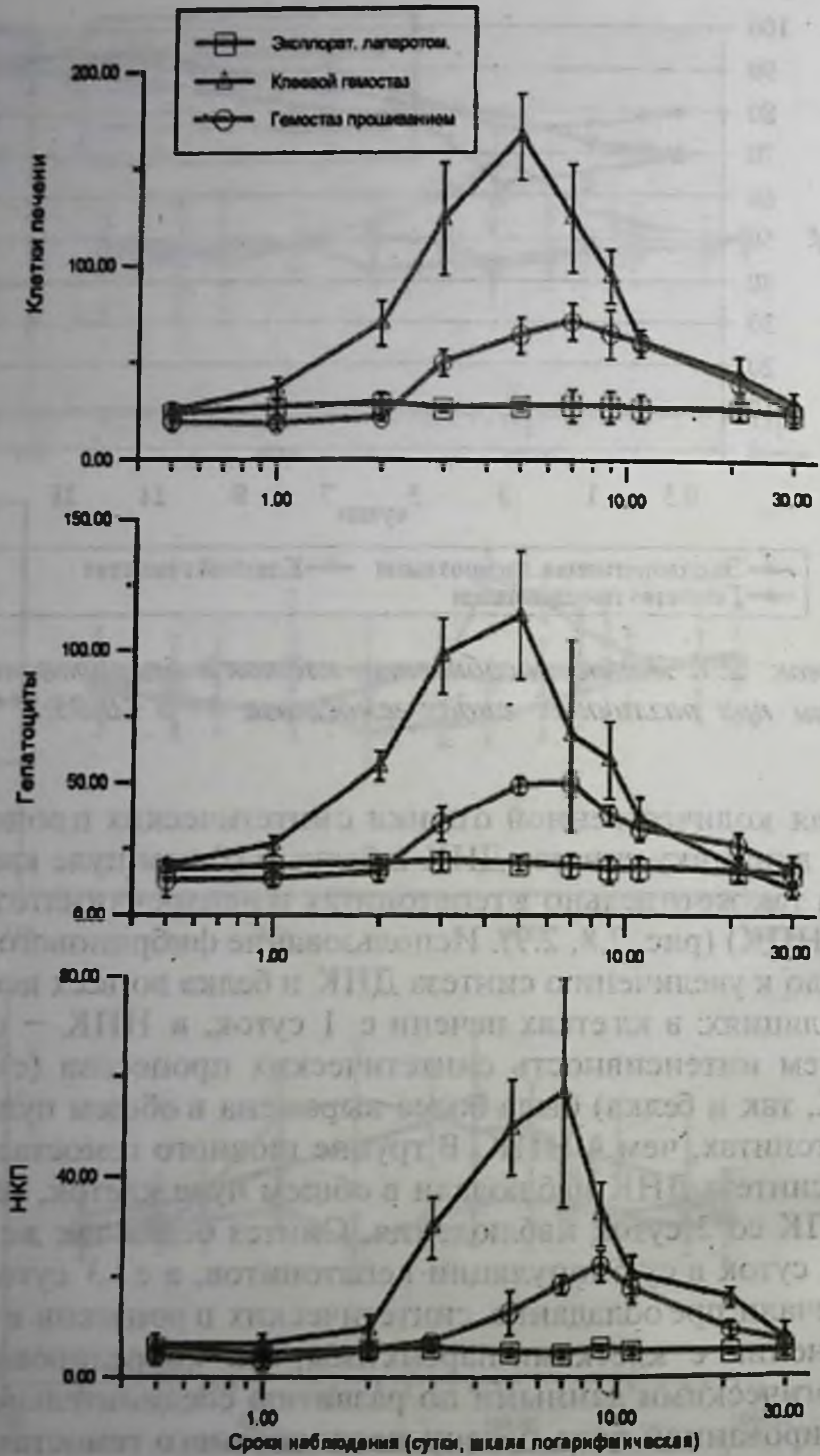


Рисунок 2.8. Динамика синтеза ДНК ($DPM \times 10^6$) в оперированной печени.

8
Величина DPMx10

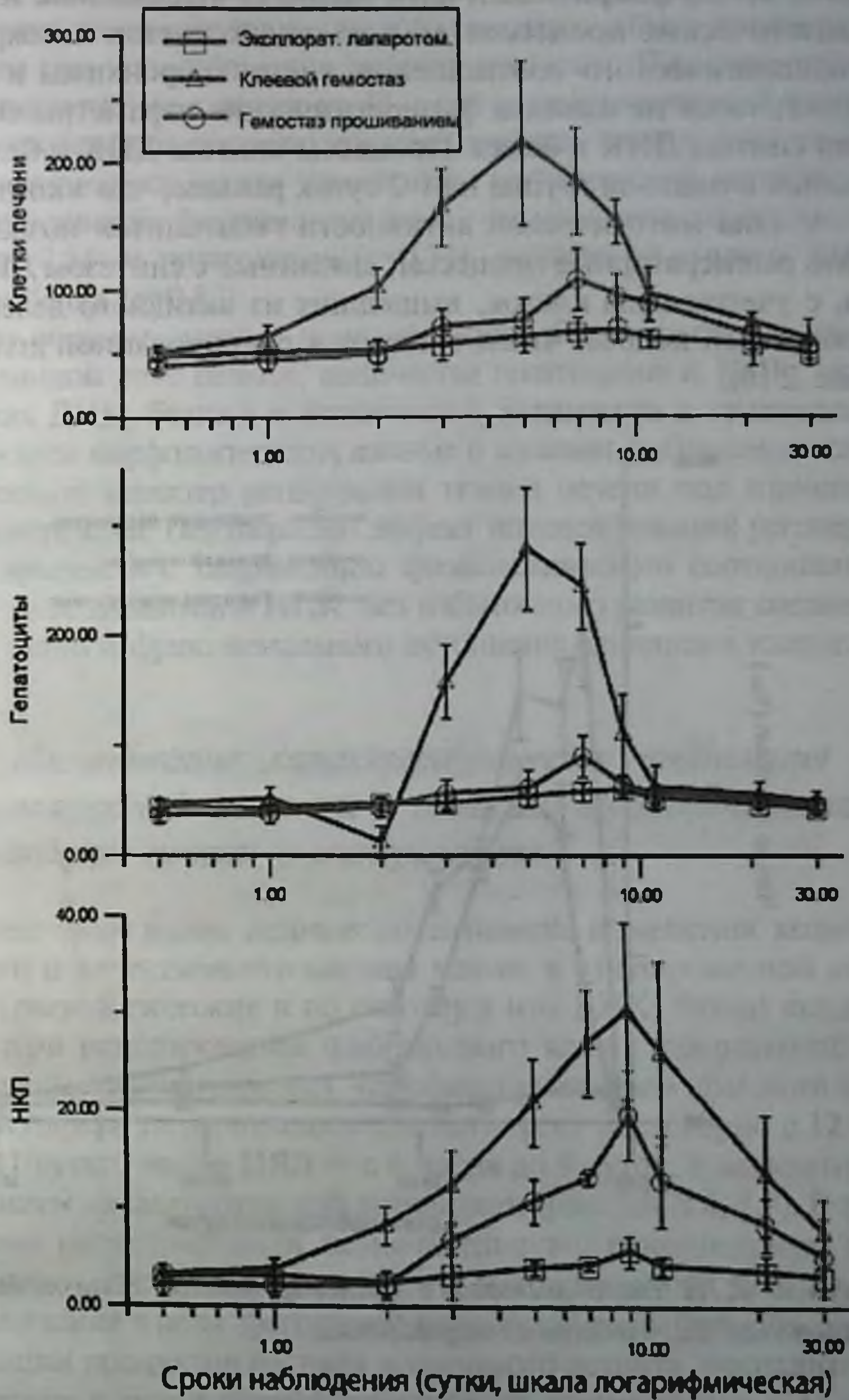


Рисунок 2.9. Изменение синтеза белка ($DPM \times 10^6$) в оперированной печени.

Сравнительный анализ полученных результатов позволил заключить, что фибриновый клей вызывал выраженное изменение синтетических процессов во всех видах клеток с сохранением физиологического соотношения клеток паренхимы и с тромы, практически не изменяя физиологические параметры соотношения синтеза ДНК и белка. Процессы синтеза ДНК и белка начались в опытной группе на 1-2 суток раньше, чем в контрольной.

Анализ митотической активности гепатоцитов позволил оценить регенераторные процессы, связанные с синтезом ДНК и белка, с учетом пула клеток, вышедших из активного деления. Был произведен подсчет числа митозов в оперированной доле печени (рис. 2.10).

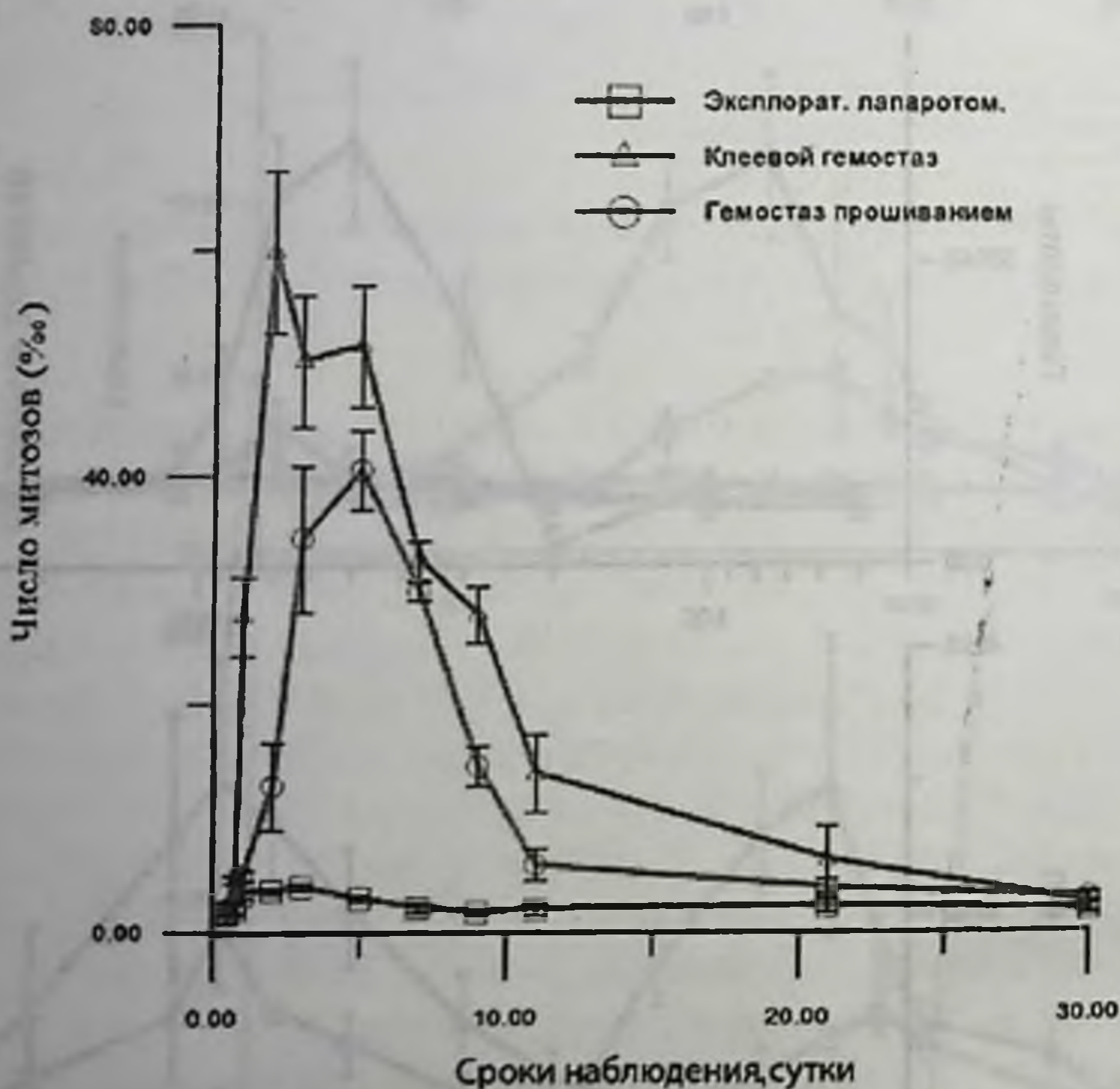


Рисунок 2.10. Число митозов в травмированной доле печени после различных вариантов ее обработки.

При использовании клеевого гемостаза митотический индекс увеличивался в гепатоцитах через 18 часов и достигал максимума ко 2 суткам, что подтверждало данные о способности фибринового

клея активно стимулировать регенерацию. Митотическая активность тканей печени при гемостазе прошиванием запаздывала на 12 часов, по сравнению с группой клеевого гемостаза и была достоверно ниже, чем при использовании фибринового клея. Пик митотической активности был сдвинут на 48 часов и приходился на 5 сутки.

При проведении корреляционного анализа установлена выраженная взаимосвязь между изменением митотической активности при использовании фибринового клея с увеличением общего числа клеток ($r=0,54$) и гепатоцитов ($r=0,71$), динамикой синтеза ДНК ($r=0,8$) и белка ($r=0,82$).

Таким образом, данные по изменению общего числа клеток в оперированной доле печени, количества гепатоцитов и НПК, синтезу в них ДНК, белка и митотической активности в гепатоцитах подтверждали морфологические данные о влиянии фибринового клея на скорость и характер регенерации тканей печени под влиянием фибринового клея. Подтвержден эффект интенсификации регенераторных процессов с сохранением физиологического соотношения количества гепатоцитов и НПК, без избыточного развития соединительной ткани и функционального истощения делящихся клеток.

2.2.3. Исследование характера процессов воспаления и антимикробной защиты в области травматического повреждения печени в эксперименте

Приведенные выше данные по динамике изменения количественного и качественного состава клеток в оперированной доле печени (гистологические и по синтезу в них ДНК, белка) показали, что при использовании фибринового клея в оперированной доле печени число тканевых «профессиональных» фагоцитов — клеток Купфера увеличивалось статистически достоверно с 12 часов по 11 сутки, число ПЯЛ — с 6 часов до 9 суток, с адекватным увеличением их синтетической активности (рис. 2.6, 2.8, 2.9). В ткани печени регистрировали незначительную лейкоцитарную инфильтрацию, с преобладанием клеток моноцитарного ряда. Быстрое увеличение числа фагоцитов способствовало более быстрой элиминации продуктов распада и тканевого детрита, воспалительные явления в ткани печени практически купировались к 11 суткам. В контрольной группе увеличение числа НКП начиналось позднее, нарастание количества клеток Купфера было растянуто во времени, в тканях преобладала нейтрофильная инфильтрация, что

свидетельствовало о продолжительной воспалительной реакции, которая на 11 сутки начинала переходить в фиброз.

При изучении клеток перитонеального экссудата (КПЭ), помимо, более быстрого рассасывания выпота в брюшной полости при использовании фибринового клея выявили статистически достоверное преобладание макрофагов и моноцитов над нейтрофильными лейкоцитами, что препятствовало переходу воспалительного процесса в гнойную фазу. В группе шовного гемостаза напротив, преобладали нейтрофильные лейкоциты (рис. 2.11).

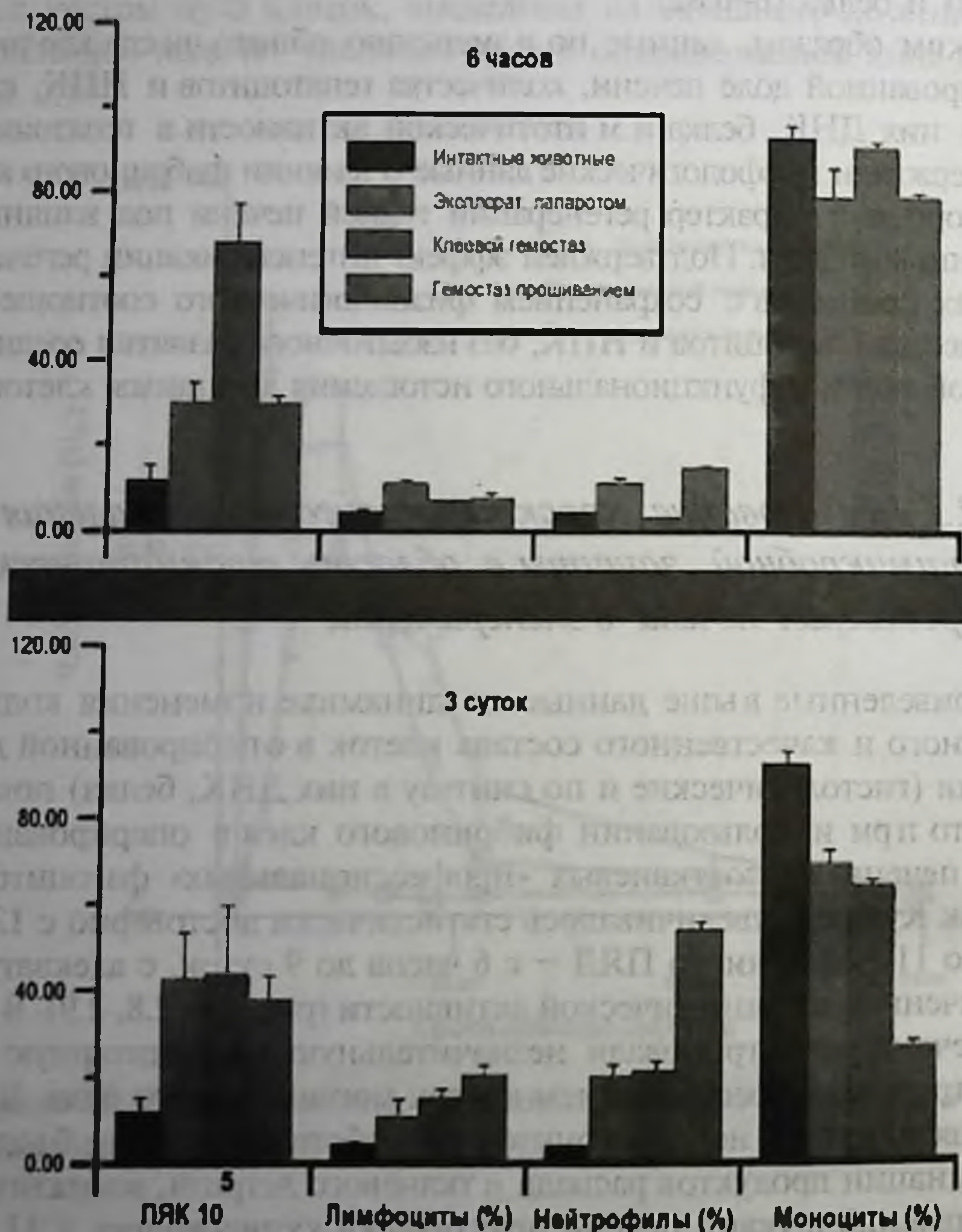


Рисунок 2.11. Количество клеток в брюшной полости у мышей в послеоперационном периоде, в зависимости от вмешательства

Количественные данные по функциональной активности «профессиональных» фагоцитов подтверждали данные гистологического исследования. Применение фибринового клея резко увеличивало в ранние сроки фагоцитарную активность КПЭ. В группе шовного гемостаза фагоцитарная активность начинала увеличиваться позже, ни в одном из сроков наблюдения не достигая уровня опытной группы (рис. 2.12).

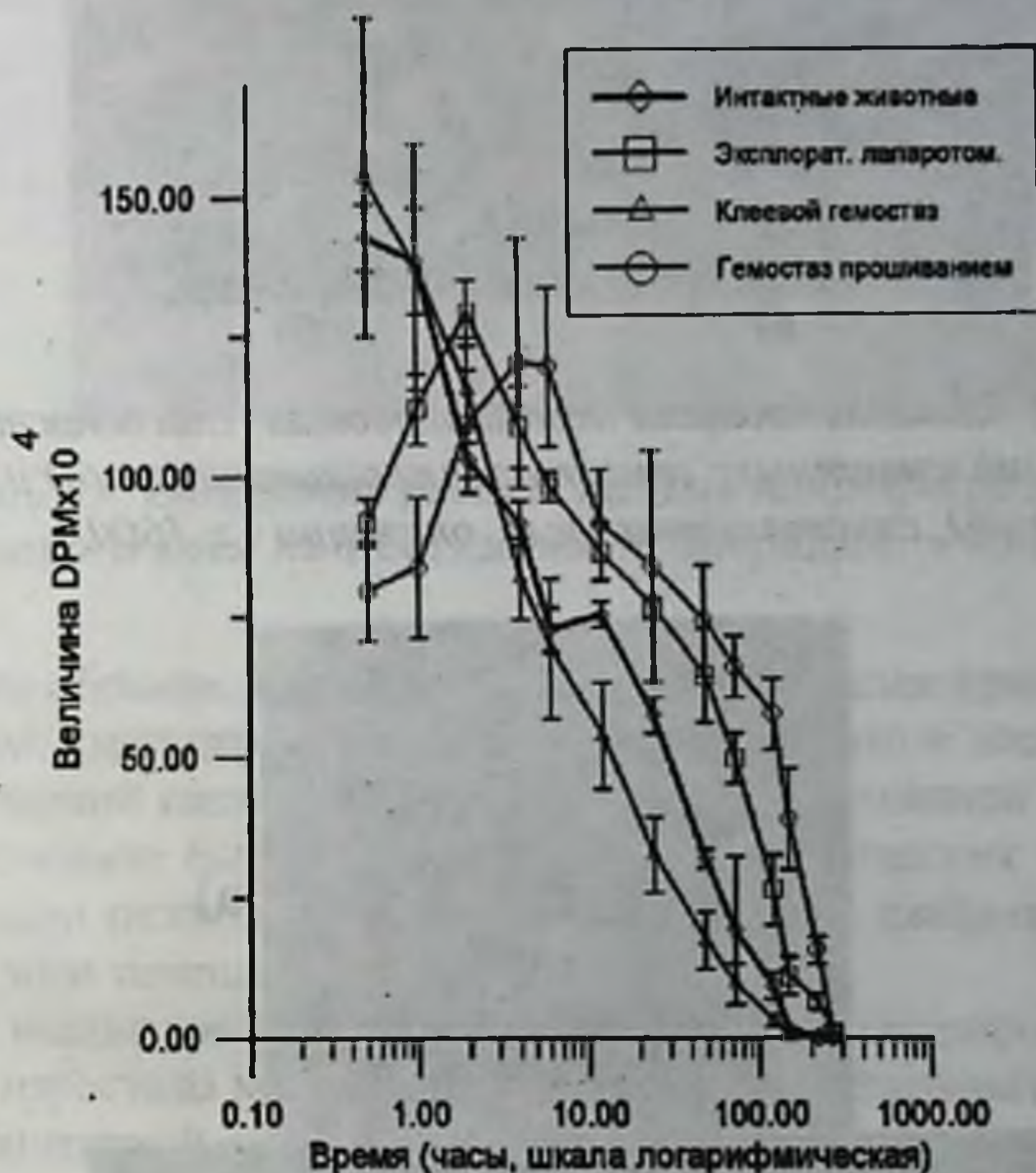


Рисунок 2.12. Динамика фагоцитарной активности клеток перитонеального экссудата микробных тел *E.coli*, введенных внутрибрюшинно мышам.

Идентичные различия получены при оценке переваривающей способности фагоцитов (рис. 2.13), а так же по их способности к распластыванию (рис. 2.14, 2.15). В опытной группе микробные тела были деградированы и находились в лизосомальных вакуолях, фагоциты распластывались вокруг капель фибринового клея. У животных контрольной группы КПЭ имели выраженную токсическую зернистость, деструктивные изменения клеточных ядер, явления распластывания были незначительны.



а)

б)

Рисунок 2.13. Захватывающая и переваривающая способность КПЭ, полученных от животных гемостазами прошиванием (а) и фибриновым клеем (б), спустя сутки после операции. х 1600.



а)



б)

в)

Рисунок 2.14. Способность к распластыванию КПЭ, полученных от животных экспериментальной лапаротомией (а), гемостазом фибриновым клеем (б) и прошиванием (в), спустя сутки после операции. х 1200.



Рисунок 2.15. Скопление распластанных макрофагов вокруг капли фибринового клея на 1 сутки после операции. x 900.

Таким образом, применение фибринового клея приводило к выраженной кратковременной активации элементов макрофагально-моноцитарной системы в тканях печени и в брюшной полости, что способствовало быстрой элиминации некротических тканей, препятствовало развитию гнойного воспаления и фиброза в оперированной доле печени.

При использовании шовного гемостаза в оперированной доле печени нарастало количество ПЯЛ, без существенного увеличения их фагоцитарной активности, то есть регенерация происходила на грани срыва в гнойное воспаление (рис. 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15).

Подобная динамика в виде кратковременного всплеска острофазной активности и последующей быстрой элиминацией продуктов распада и сменой нейтрофильного воспаления элементами моноцитарно-макрофагального ряда, заживление без образования грубого рубца с формированием функционально активной ткани органа были характерны для хода репарации под влиянием фибринового клея во всех случаях его применения. Связь этого биологического эффекта с наличием в используемом варианте фибринового клея не только фибриногена, как матрицы для упорядоченной регенерации, но и биологически активных цитокинов и острофазных веществ более наглядно была продемонстрирована в эксперименте на кроликах.

2.2.4. Изучение динамики репаративных процессов в области толсто-толстокишечного анастомоза в условиях экспериментального перитонита

Интегративными показателями динамики процессов заживления толсто-толстокишечного анастомоза считали количество развившихся случаев несостоятельности анастомозов и связанную с этим летальность, динамику изменения механической прочности и биологической проницаемости анастомоза [114, 130, 174, 333]. Исследования подтверждали изменением количественных показателей синтеза ДНК и белка, морфологическим исследованием.

Показатели послеоперационной летальности отражены в таблице 2.4. Во всех случаях гибель животных была связана с развившейся на 3-7 сутки несостоятельностью анастомоза. Помимо 10 случаев несостоятельности с прогрессированием перитонита, в одном случае в контрольной группе несостоятельность анастомоза привела к формированию калового свища, животное было устранено из эксперимента на 14 сутки. Количество смертельных осложнений в основной группе было практически в 3 раза меньше, чем в контрольной.

Таблица 2.4

Летальность экспериментальных животных после формирования толсто-толстокишечного анастомоза в условиях перитонита

| Группы животных | Общее кол-во животных | Количество несостоятельств анастомозов | Летальность |
|-----------------------------------|-----------------------|--|-------------|
| Эксплоративная лапаротомия | 6 | 0 | 0 |
| Неукрепленный колоколоанастомоз | 37 | 11* | 10* |
| Колоколоанастомоз, укрепленный ФК | 27 | 3 | 3 |

*- $p < 0,05$

Динамика и изменения механической прочности анастомоза представлена на графике (рис. 2.16). Обращало внимание, что механическая прочность самих тканей толстой кишки в условиях

перитонита оказывалась ниже, чем в случаях интактной кишки или эксплоративной лапаротомии. Механическая прочность шовного анастомоза, неподкрепленного фибриновым клеем достигала уровня контроля лишь к 14 суткам наблюдения, в то время как при использовании фибринового клея анастомоз достигал прочности неповрежденной кишки к 7 суткам.

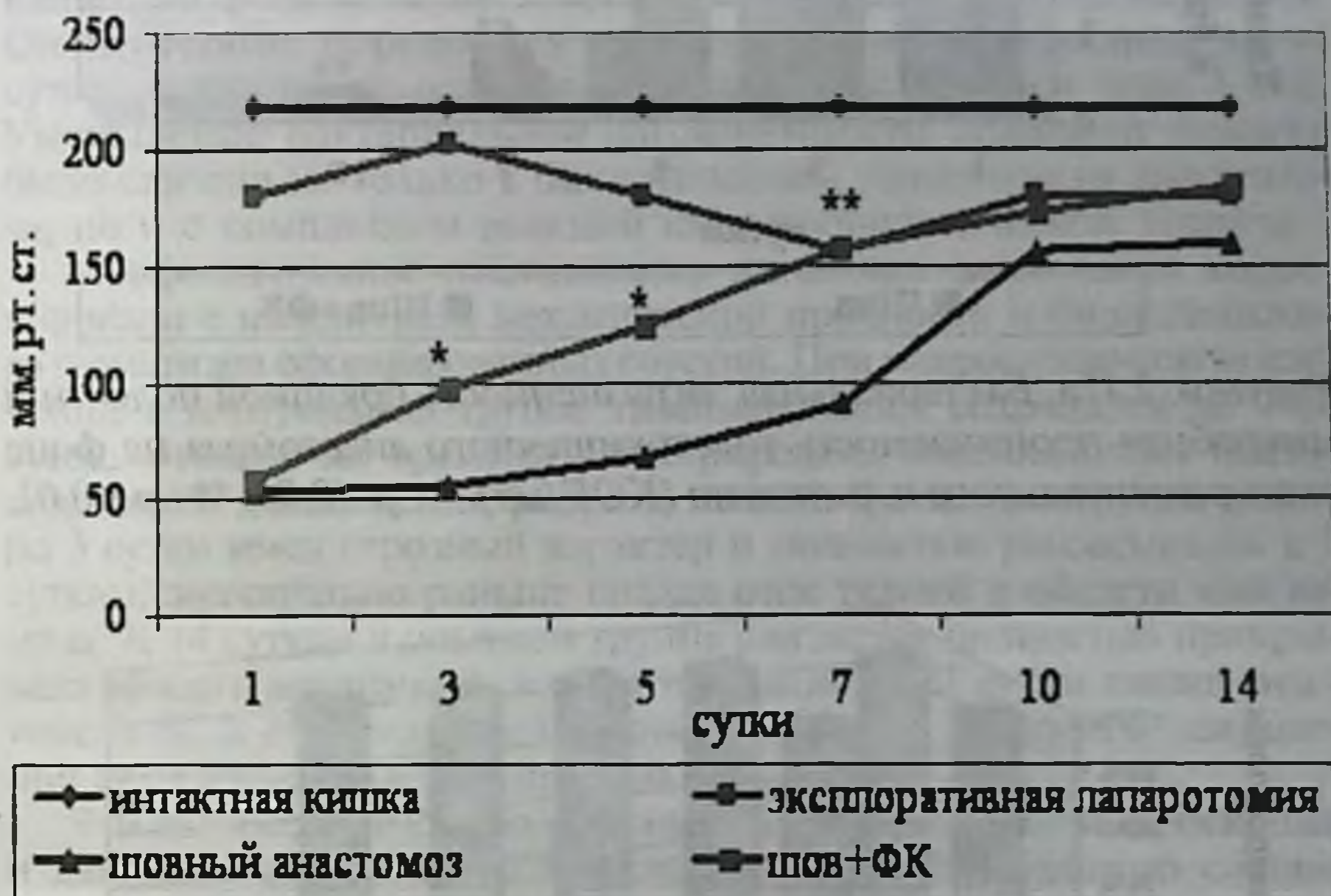


Рисунок 2.16. Механическая прочность толсто-толстокишечного анастомоза, сформированного в условиях перитонита. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Биологический герметизм сформированных анастомозов оценивали по динамике контаминации брюшной полости и соотношения преобладающих микроорганизмов. Модель стафилококкового перитонита позволяла отличить привнесенную первоначально кокковую флору от колибациллярной обсемененности, развившейся вследствие последующей транслокации анаэробной флоры из толстой кишки.

Динамика контаминации брюшной полости представлена на графике (рис. 2.17; табл. 2 приложения).

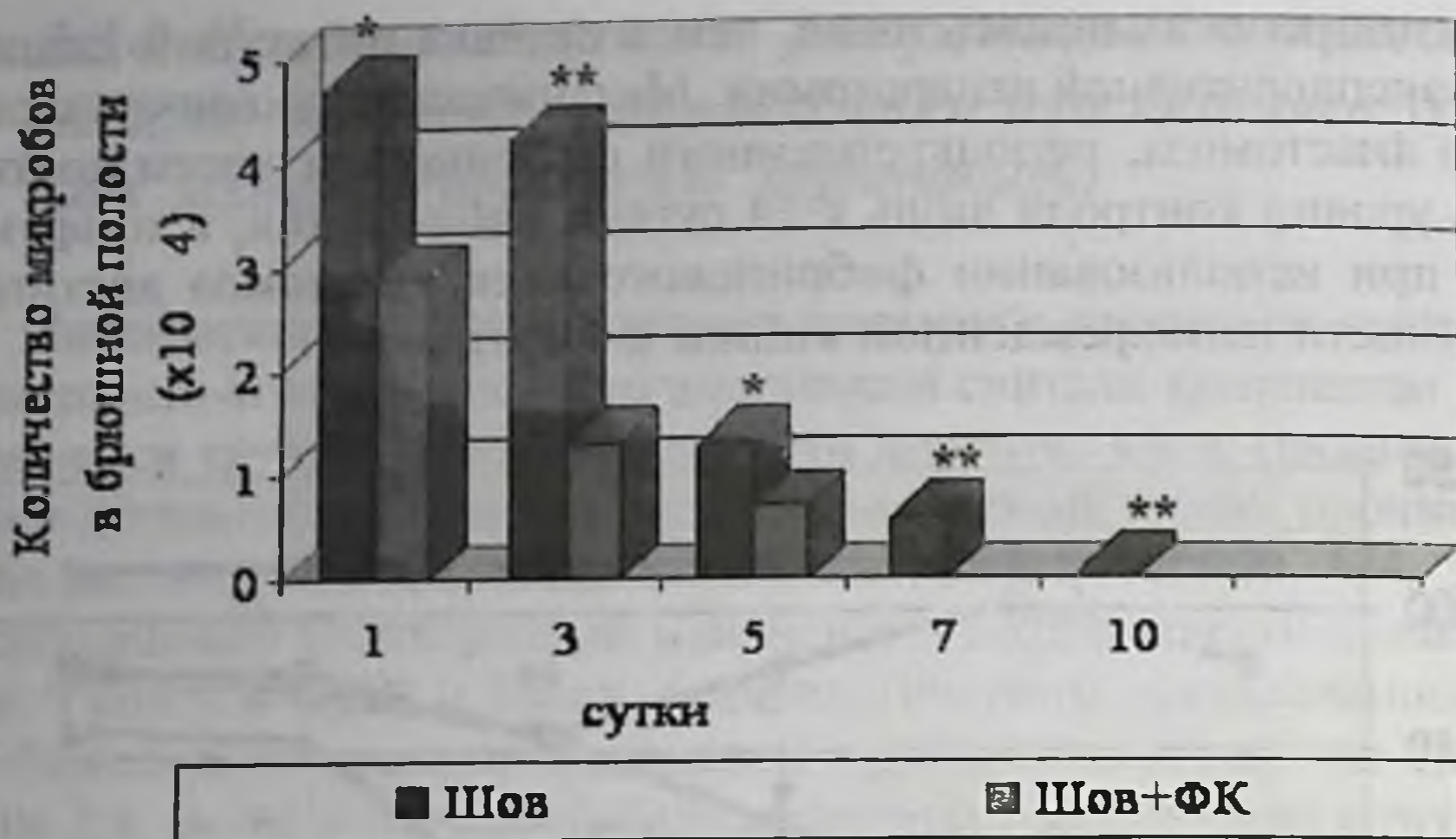


Рисунок 2.17а. Бактериальная загрязненность брюшной полости и микробная проницаемость толстокишечного анастомоза на фоне экспериментального перитонита (КОЕ/мл). * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

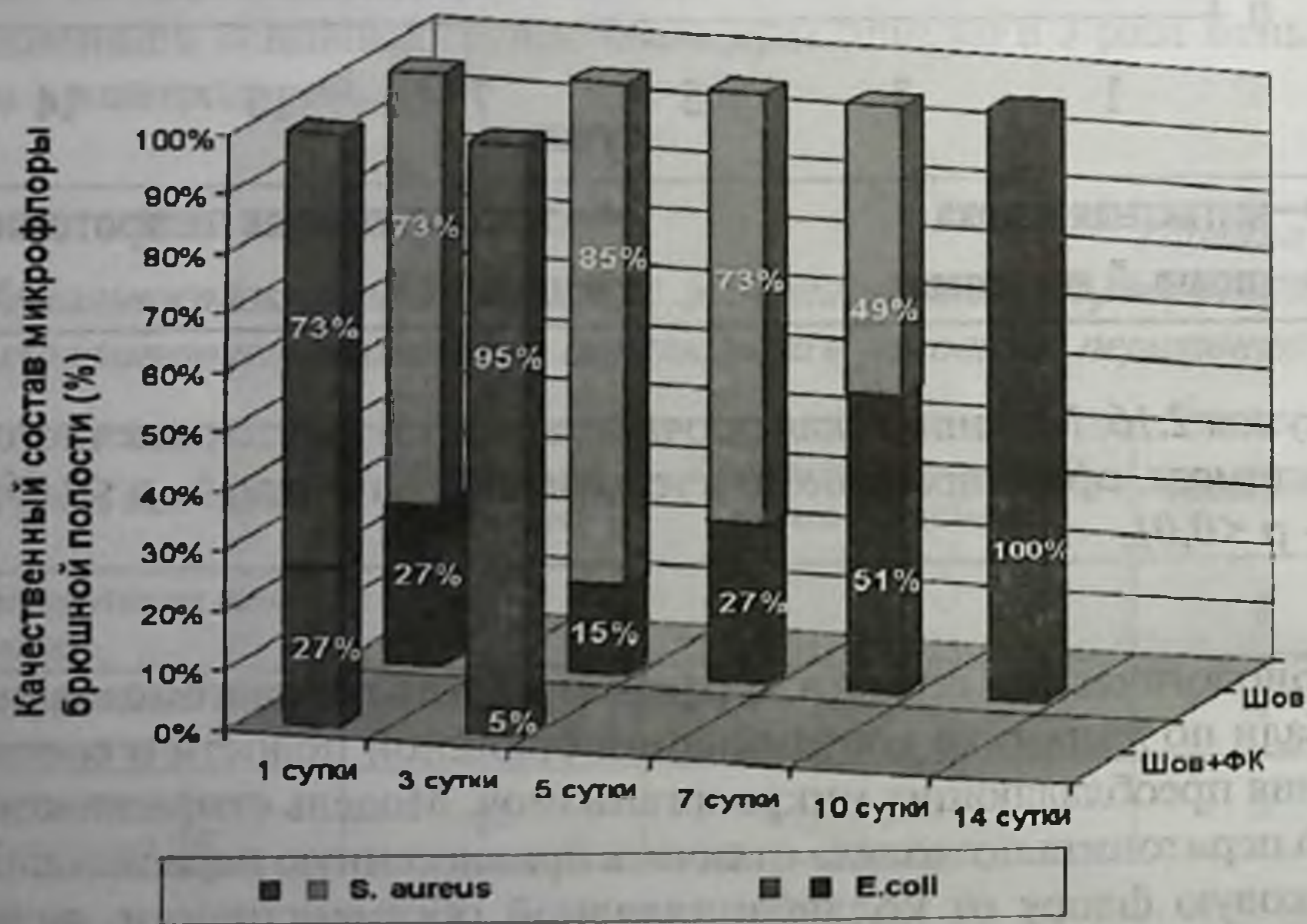


Рисунок 2.17б. Качественные характеристики бактериальной загрязненности брюшной полости и микробной проницаемости толсто-толстокишечного анастомоза на фоне экспериментального перитонита.

Обсеменение брюшной полости в основной группе животных уменьшалось значительно быстрее, чем в контрольной, феномен транслокации колибациллярной микрофлоры был не выражен, брюшная полость оказывалась стерильной к 5 суткам наблюдения. В контрольной группе животных до 10 суток из брюшной полости высевался *S.aureus* (85-73% микробных тел на 3-5 сутки) и *E.coli*, к 5 суткам наблюдения развивался выраженный процесс транслокации, на фоне которой количество *S.aureus* резко уменьшалось. Он переставал определяться к 10 суткам, в последующем до 14 суток из брюшной полости продолжала высеваться одна *E.coli*. Уменьшение бактериальной загрязненности брюшной полости было связано не только с биологическим герметизмом анастомоза, но и с комплексом реакций иммунобиологической защиты.

Морфологическое исследование динамики заживления коррелировали с изменением механической прочности и биологического герметизма сформированных соустьев. При макроскопическом изучении в контрольной группе гнойный выпот сохранялся до 7-10 суток. Столько же времени регистрировали явления отека тканей анастомоза и наложения фибрина на нем. В опытной группе выпот на 3 сутки имел серозный характер и полностью рассасывался к 5 суткам, значительно раньше спадал отек тканей в области анастомоза. К 14 суткам в опытной группе слизистая полностью прикрывала область анастомоза, а в контрольной на 21 сутки линия анастомоза была ещё видна со стороны слизистой. Процессы заживления становились идентичны к 60 суткам.

Эти данные полностью совпадали с результатами микроскопии и данными изменений количественного и качественного состава клеток в брюшной полости, которые представлены на графике (рис. 2.18; табл. 3 приложения). В 1-3 сутки в опытной группе шел короткий, но более выраженный воспалительный процесс, количество лейкоцитов в два раза больше, чем в контрольной группе, но среди клеток с самого начала преобладали элементы макрафагально-моноцитарного ряда. Скопления ПЯЛ в кишечной стенке переставали определяться на 5 сутки наблюдения; межкишечная щель с первых суток после операции была заполнена фибриновыми волокнами с включениями ПЯЛ, на 3 сутки её начинала замещать грануляционная ткань; на 7 сутки происходило формирование кишечных ворсин; на 10 сутки появлялись вновь сформированные коллагеновые волокна; на 21 сутки была полностью восстановлена гистологическая структура толстой кишки. В контрольной группе процессы воспаления протекали медленнее: нейтрофилы преобладали до 5-7 суток; скопления в кишечной стенке ПЯЛ по типу микроабсцессов продолжали регистрироваться до 10 суток; до 5-7 суток межкишечная щель была заполнена тканевым детритом и ПЯЛ, она начинала замещаться грануляционной тканью на 7 сутки; вновь сформированные коллагеновые волокна появлялись на 14 сутки; к 21 суткам

ворсины полностью ещё не были сформированы; на 60 сутки различий в тканях анастомозов животных опытной и контрольной группы практически не выявлено.

Обращает на себя внимание тот факт, что даже при использовании фибринового клея вновь образованные коллагеновые волокна начинали определяться в области анастомоза на 10 сутки, а в контрольной группе на 14. В то же время, по данным литературы и нашего эксперимента, наибольшая доля несостоятельности анастомозов развивается на 3-5 сутки после операции [182, 187], а процессы «незаживления анастомоза», связанные с выраженным преобладанием литических процессов начинаются еще раньше [186], в этот момент в области соустья еще нет вновь образованного коллагена. Пристальное внимание целого ряда авторов к формируемой заново коллагеновой сети, как к основе благополучного заживления анастомоза [102, 334], а так же попытки предупредить несостоятельность анастомоза за счет добавления аллогенного коллагена как пластического материала [161, 230], возможно, должны трактоваться несколько иначе. В 1-3 сутки после операции, когда формируются морфологические основы последующего течения репаративных процессов в области сформированного соустья [186, 187] первоначальным пластическим материалом, универсальным для всего организма, является сеть фибрина [24, 63, 93, 328, 440], в клинической ситуации ургентной хирургии в организме больного именно в эти критические сроки может просто не быть должного запаса этого пластического материала [101]. В этот момент привнесение фибриногена извне, как матрицы регенерации, в целом ряде случаев позволяет «склонить чашу весов» в пользу больного (о чем еще будет сказано при разборе клинического материала).

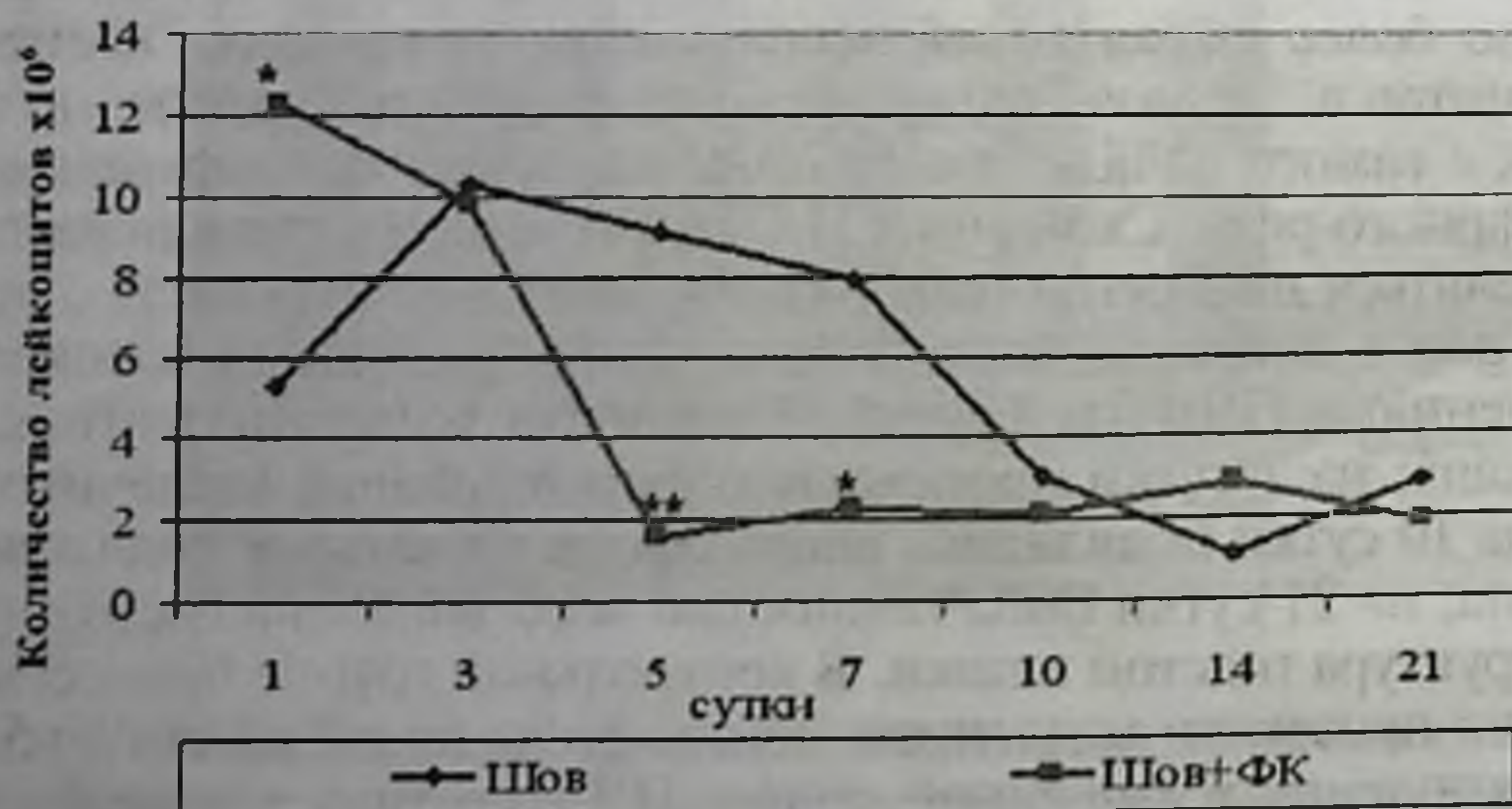


Рисунок 2.18а. Изменения количества лейкоцитов выпота в брюшной полости у животных основной и контрольной групп. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.



Рисунок 2.18б. Клеточный состав выпота брюшной полости у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом, сформированным на фоне экспериментального перитонита (шов + ФК).

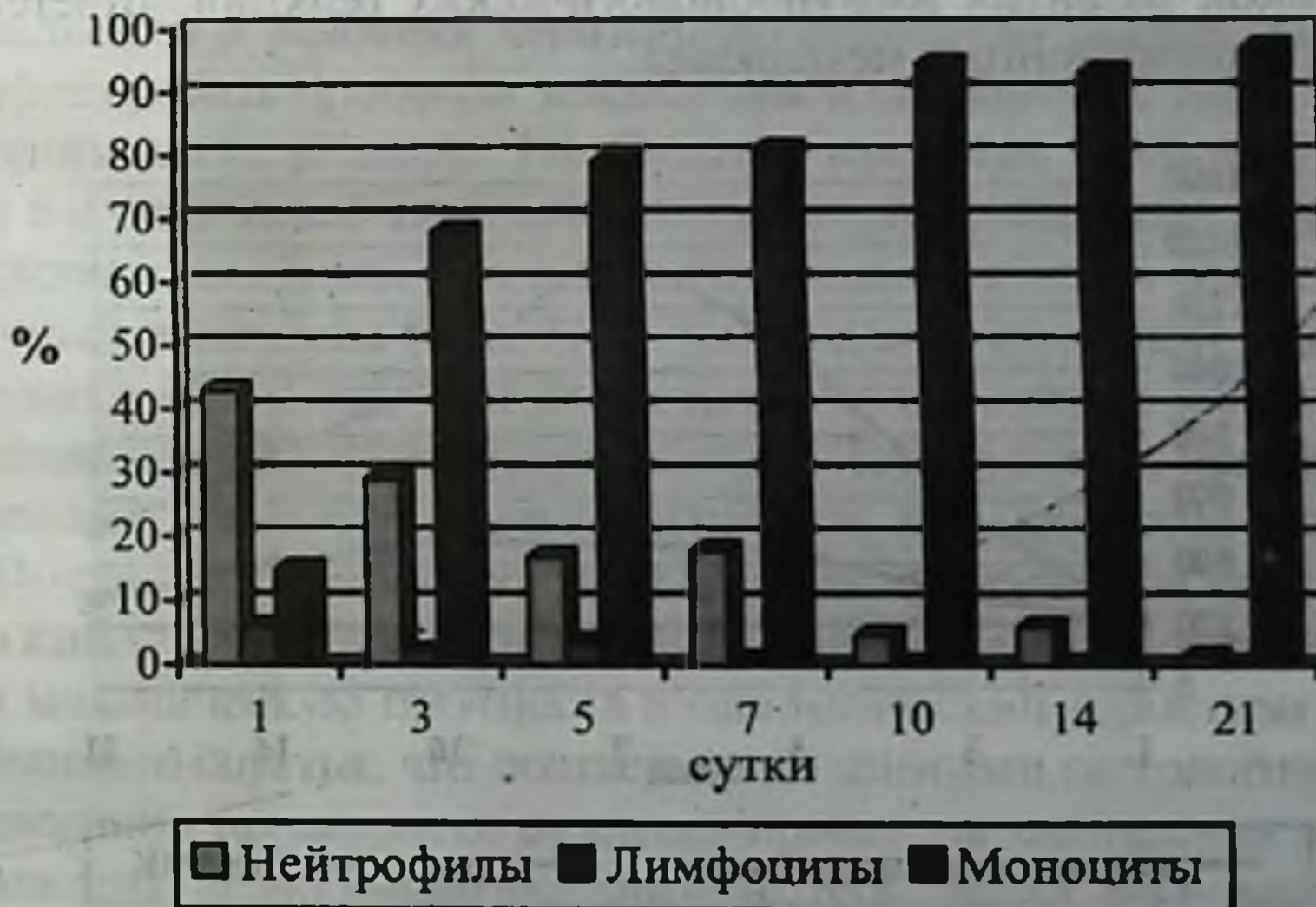


Рисунок 2.18в. Клеточный состав выпота брюшной полости у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом, сформированным на фоне экспериментального перитонита (шовный анастомоз).

Количественные показатели синтеза ДНК и белка, представленные на графиках (рис. 2.19, 2.20), подтверждали данные гистологического исследования о динамике репаративных процессов в области анастомоза. У животных опытной группы пролиферативные процессы были более выражены, чем в контрольной группе, синтез ДНК резко увеличивался до 7 суток, а потом снижался, достоверно превышая первоначальный уровень ($p < 0,05$) и уровень синтеза ДНК в контрольной группе. При формировании анастомоза без фибринового клея синтез ДНК начинал увеличиваться позже, достоверные различия получены с 5 суток ($p < 0,05$), и достигал максимума к 10 суткам. Синтез ДНК в обеих группах был выше первоначального на 21 сутки, что указывало на незавершенность репаративного процесса к этому периоду. Эти результаты коррелировали с изменениями клеточного состава в брюшной полости и в области анастомоза (коэффициент корреляции $r = 0,67$).

Динамика синтеза белка была аналогична динамике синтеза ДНК. В опытной группе синтез белка в области анастомоза достигала максимума на 5-7 сутки, а в контрольной на 10-14 сутки.

Крайне важно, что процесс синтеза ДНК и белка коррелировали с ходом воспалительных реакций в области анастомоза и изменением клеточного состава перитонеального экссудата, то есть с динамикой развития иммунобиологических реакций, ответственных за репарационные механизмы.

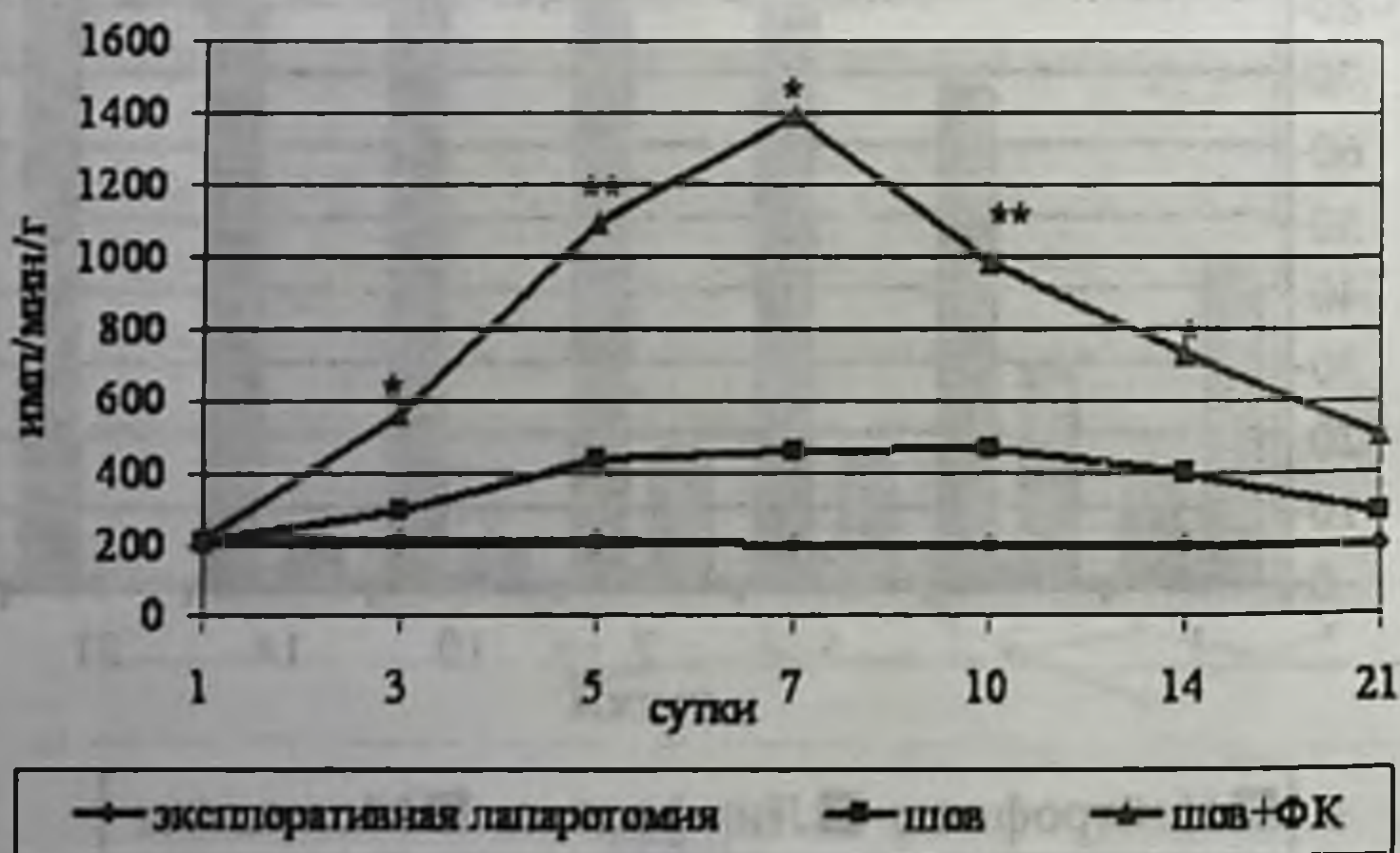


Рисунок 2.19. Динамика синтеза ДНК в ядродержащих клетках тканей толсто-толстокишечного анастомоза, сформированного на фоне экспериментального перитонита. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

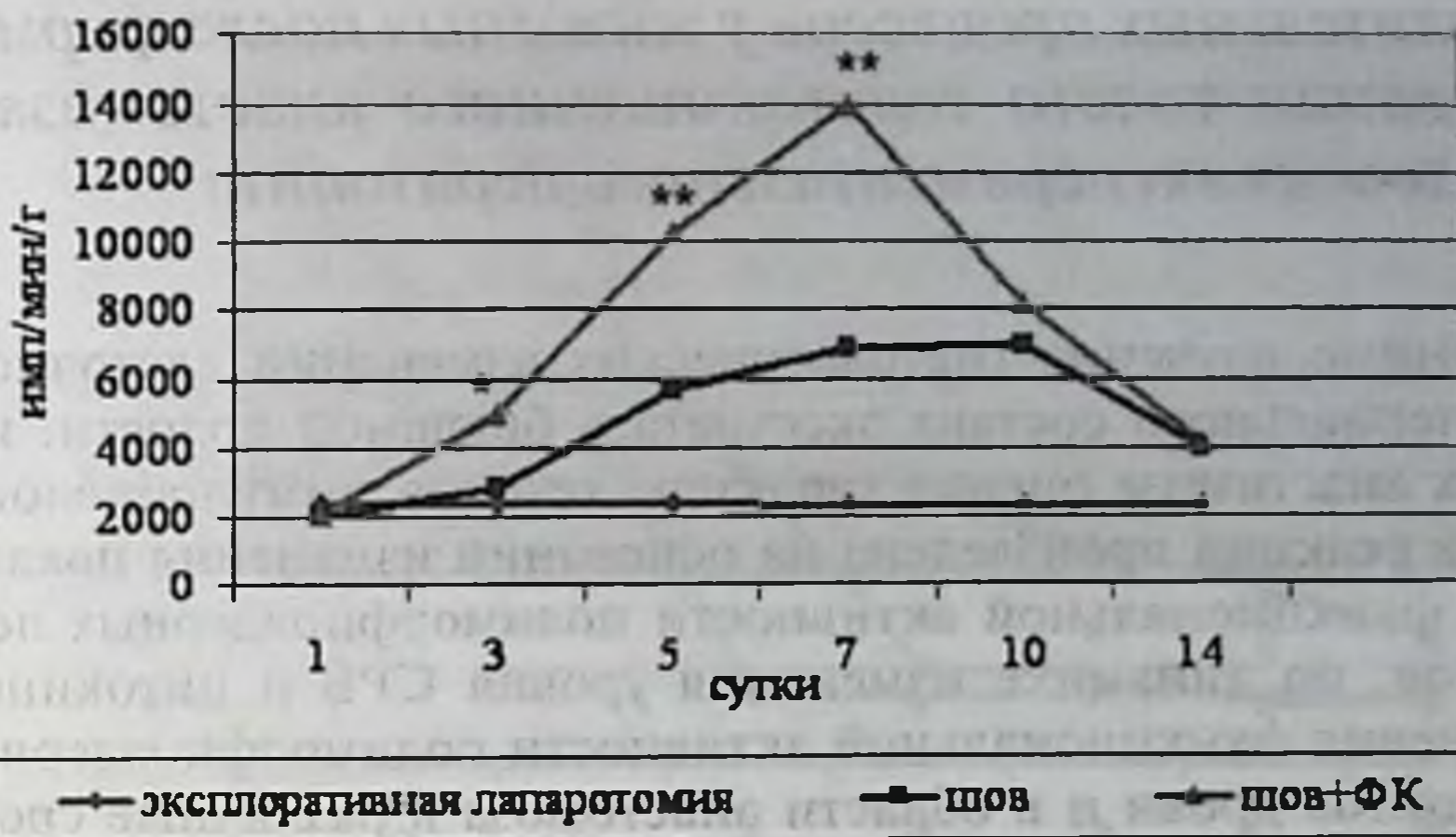


Рисунок 2.20. Динамика синтеза белка в тканях толсто-толстого кишечного анастомоза сформированного на фоне экспериментального перитонита и подкрепленного ФК. *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таким образом, применение фибринового клея для укрепления линии швов анастомоза «высокого риска» (толсто-толстокишечного анастомоза в условиях перитонита) позволяло значительно интенсифицировать процессы заживления и связанные с ними иммунобиологические реакции. Необходимо признать, что в настоящее время в клинической практике, вероятно, не существует надежного средства, способного гарантированно защитить первичный толстокишечный анастомоз [122, 171], тем более в ургентной ситуации перитонита или кишечной непроходимости, заменяя колостомию и кардинально меняя лечебную тактику. Тем не менее, применение фибринового клея существенно изменяло ход процессов заживления. По сравнению с контрольной группой, фибриновый клей достоверно снижал количество несостоятельности анастомозов, увеличивал механическую прочность и биологический герметизм сформированного соустья, что подтверждено данными гистологического исследования по скорости развития процессов заживления в области анастомоза, по динамике синтеза ДНК, белка, по изменениям качественного и количественного состава экссудата в брюшной полости и скорости элиминации микробных тел.

2.2.5. Оценка динамики местных и системных воспалительных процессов у животных после формирования толсто-толстокишечного анастомоза в условиях экспериментального перитонита

Помимо изучения гистологических изменений клеточного и бактериального состава экссудата в брюшной полости, и в тканях анастомоза оценка характера течения иммунобиологических реакций произведена на основании изменения показателей функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов, по динамике изменения уровня СРБ и цитокинов. Изменения функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов крови и в области анастомоза в различные сроки выполняли с помощью изучения их оксидазной активности в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте (рис. 2.21, 2.22; табл. 4 приложения).

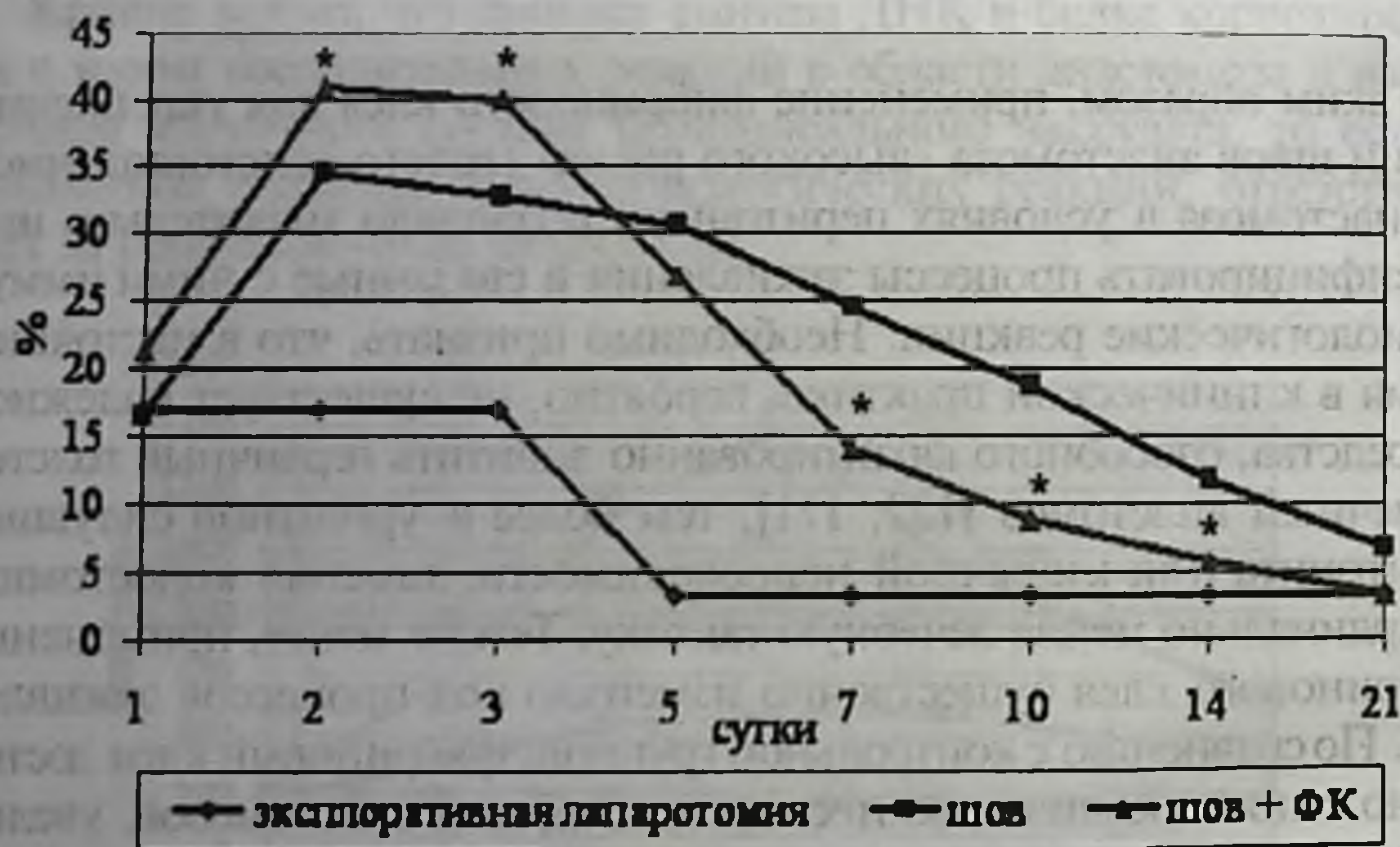


Рисунок 2.21а. Динамика оксидазной активности ПЯЛ у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом (спонтанный НСТ-тест), в брюшной полости, %. * - $p < 0,05$.

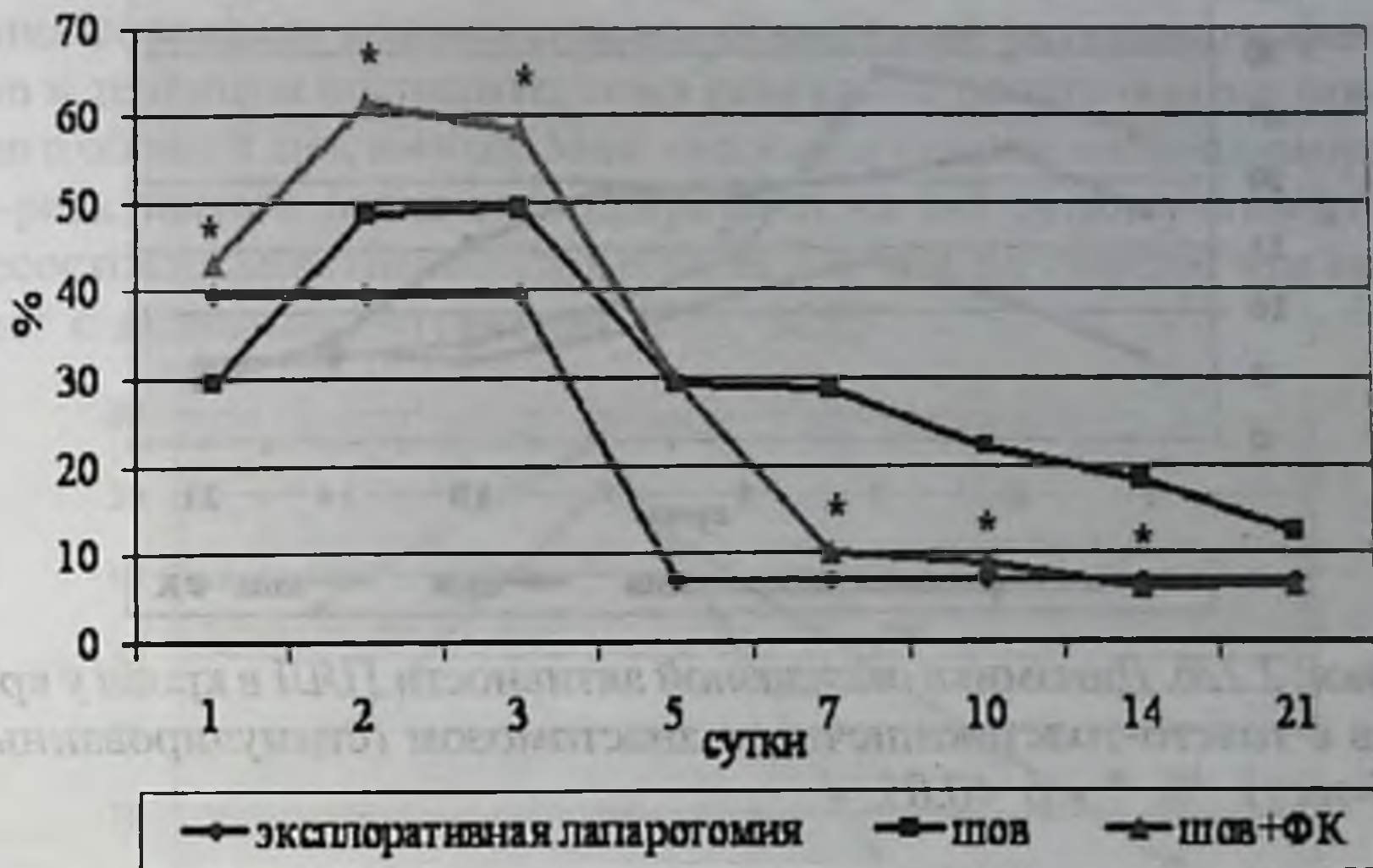


Рисунок 2.21б. Динамика оксидазной активности ПЯЛ в брюшной полости у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом (стимулированный НСТ-тест), %. * - $p < 0,05$.

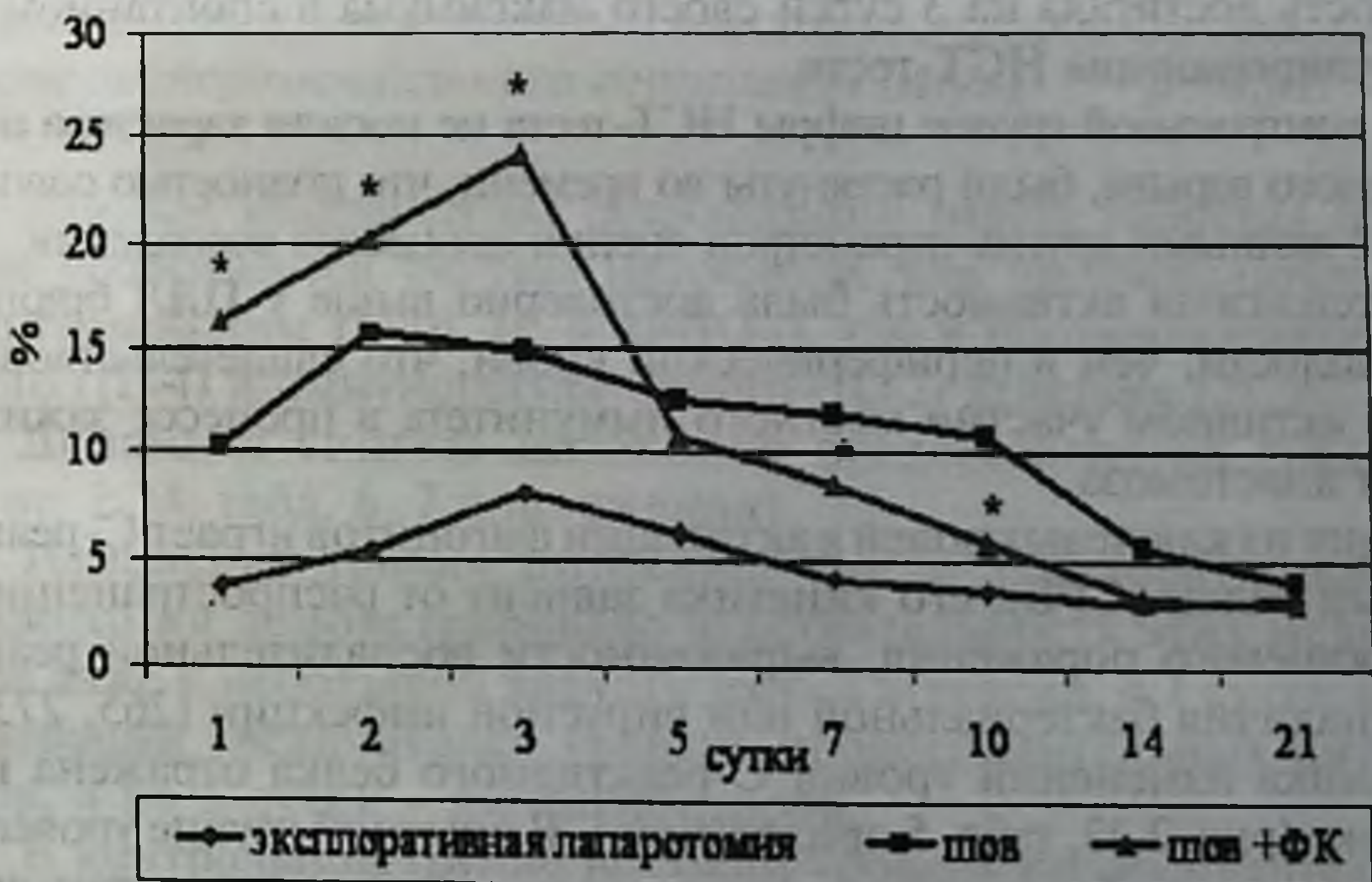


Рисунок 2.22а. Динамика оксидазной активности ПЯЛ в крови у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом (спонтанный НСТ-тест), %. * - $p < 0,05$.



Рисунок 2.226. Динамика оксидазной активности ПЯЛ в крови у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом (стимулированный НСТ-тест), %. * - $p < 0,05$.

На графиках отчетливо виден оксидазный взрыв у животных основной группы на 1-3 сутки, что свидетельствовало о вовлечении в процесс воспаления и деградации бактериальных антигенов «профессиональных» фагоцитов [180, 299, 394]. Оксидазная активность достигала на 3 сутки своего максимума в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте.

В контрольной группе цифры НСТ-теста не носили характера оксидазного взрыва, были растянуты во времени, что полностью совпадало с данными других параметров оценки процессов воспаления.

Оксидазная активность была достоверно выше у ПЯЛ брюшной полости, чем в периферической крови, что свидетельствовало об активном участии местного иммунитета в процессе заживления анастомоза.

Одну из ключевых ролей в активации фагоцитов играет С-реактивный белок (СРБ), его кинетика зависит от распространенности тканевого поражения, выраженности воспалительной реакции, наличия бактериальной или вирусной инфекции [265, 273]. Динамика изменений уровня С-реактивного белка отражена на графике (рис. 2.23, табл. 5 приложения). В опытной группе уровень С-реактивного белка резко увеличивался до 3 суток, затем его концентрация снижалась, особенно резкий спад отмечали на 7 сутки, после элиминации из брюшной полости и зоны анастомоза микробных агентов. В контрольной группе максимальную концентрацию С-реактивного белка наблюдали на 5 сутки, её

уменьшение происходило медленно, и на 21 сутки она оказывалась достоверно выше, чем в группе фибринового клея. Эта динамика совпадала с изменениями оксидазной активности фагоцитов и течением воспалительных реакций и репаративных процессов в области анастомоза. Максимальное увеличение концентрации С-реактивного белка зафиксировали на 3-5 сутки у животных с несостоятельностью анастомоза за 1 сутки до гибели, что совпадает с данными литературы [273, 327].

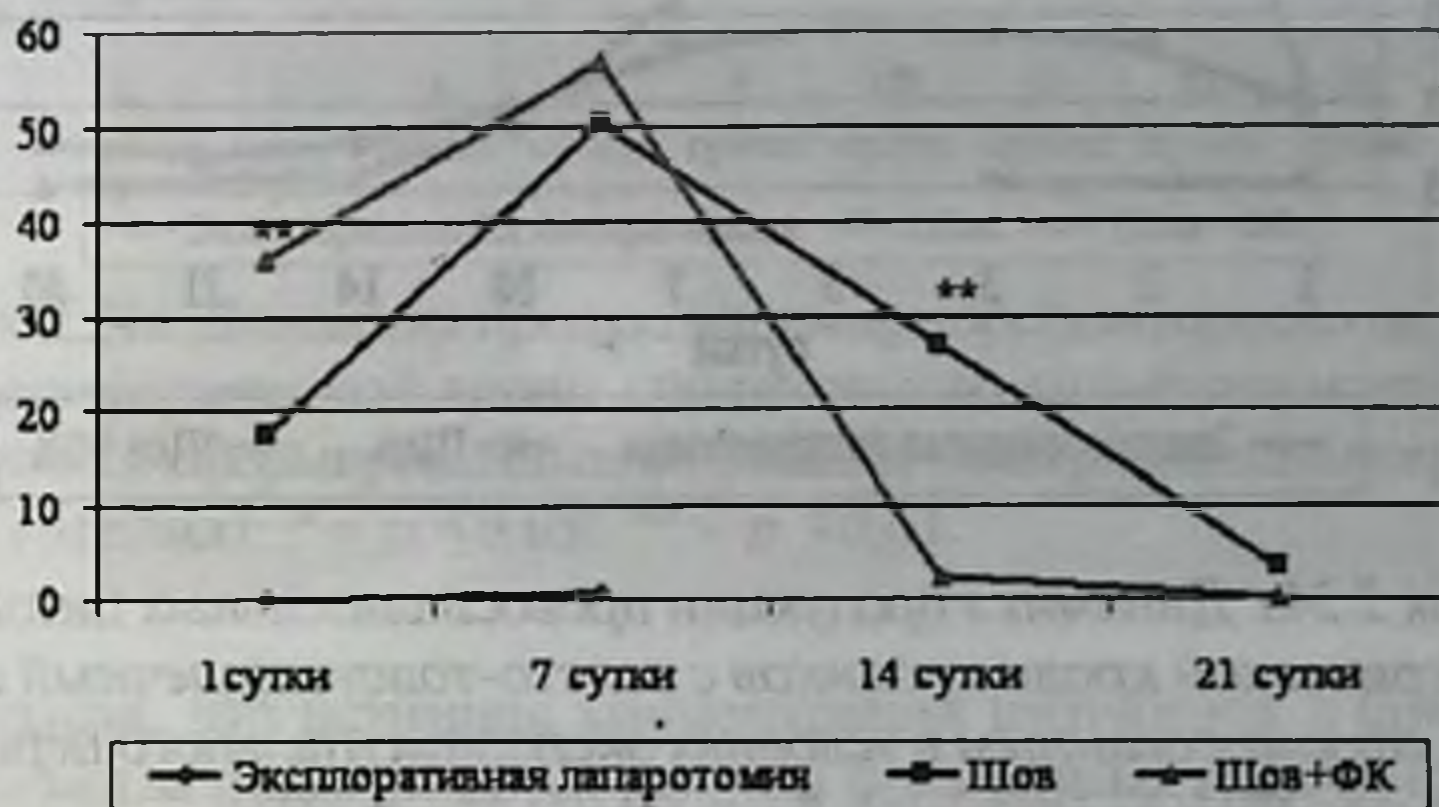


Рисунок 2.23. Динамика изменения С-реактивного белка у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом, сформированным на фоне экспериментального перитонита (мг/л). ** - $p < 0,01$.

Важным компонентом острофазного ответа является изучение особенностей синтеза цитокинов, как провоспалительного (интерлейкины IL-1 β , IL-6, ФНО α), так и противовоспалительного (IL-4) и иммунорегуляторного (IL-2) действия [21, 67, 117].

Динамика синтеза цитокинов представлена на графиках (рис. 2.24; табл. 6, 7 приложения).

Изменение уровня цитокинов после эксплоративной лапаротомии демонстрировало чувствительность этих медиаторов даже к небольшой хирургической агрессии, в 1 сутки после операции увеличивался уровень провоспалительных цитокинов, а на 5 сутки - их ингибиторов.

В контрольной группе высокий уровень провоспалительных цитокинов в брюшной полости не снижался до 5 суток, в то время как в опытной группе интенсивные воспалительные реакции в брюшной полости затихали с 3 суток, так как снижалась продукция индукторов воспаления.

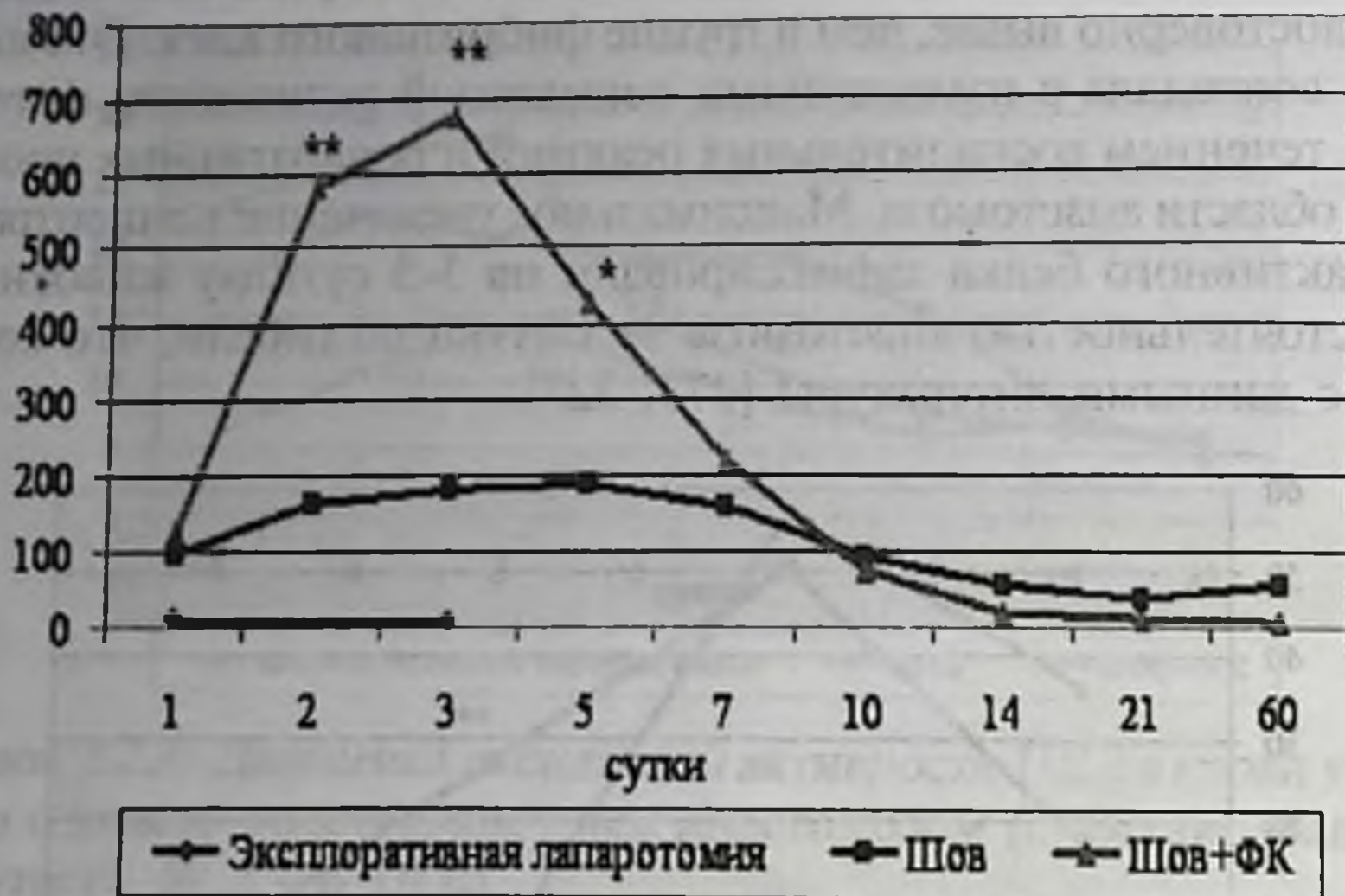


Рисунок 2.24а. Динамика продукции провоспалительных цитокинов в периферической крови кроликов с толсто-толстокишечный анастомозом, сформированным в условиях экспериментального перитонита на примере ФНОα (пкг/мл). * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.



Рисунок 2.24б. Динамика продукции противовоспалительного цитокина IL4 в периферической крови кроликов с толсто-толстокишечный анастомозом, сформированным в условиях экспериментального перитонита (пкг/мл). * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

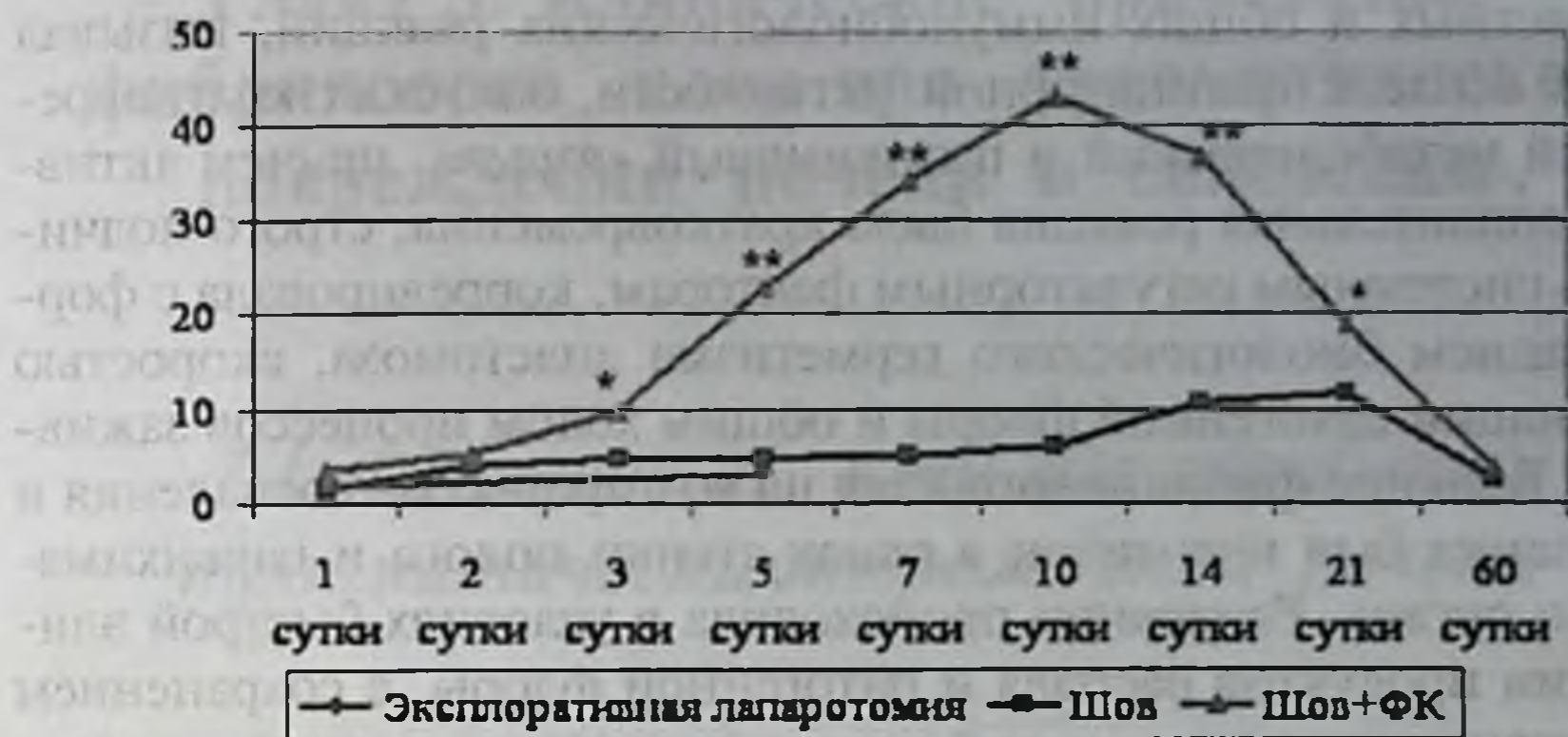


Рисунок 2.24в. Динамика продукции иммунорегуляторного цитокина IL2 в периферической крови кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом, сформированным в условиях экспериментального перитонита (ME/мл). * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Учитывая, что истинная концентрация цитокинов в брюшной полости могла оказаться больше, чем полученные величины из-за адсорбции фибрином и клеточным детритом цитокинов с их последующим фагоцитозом активированными «профессиональными» фагоцитами, параллельно оценивали уровень вышеперечисленных цитокинов в периферической крови.

В контрольной группе уровень провоспалительных цитокинов в крови (IL-1 β , ФНО α) медленно нарастал до 7 суток, а затем, с появлением конкурентного провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-4 их концентрация падала. Этот процесс совпадал по времени с полной элиминацией патологической флоры из брюшной полости. Иммунорегуляторный IL-2 начинал нарастать на 2 сутки и продолжал до 21 суток, совпадая в динамике с процессами синтеза ДНК, белка и другими реакциями, ответственными за репарацию тканей.

В опытной группе, в отличие от контрольной наблюдали краткосрочный цитокиновый «взрыв», продолжавшийся со 2 по 5 сутки, процесс так же совпадал по времени с элиминацией патогенной флоры. Концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β и ФНО α постепенно снижалась с 5 суток. Изменения динамики синтеза IL-2 полностью коррелировали с репаративными процессами и уровнем синтеза ДНК и белка в клетках ($r=0,51$; $r=0,58$; $r=0,62$ соответственно).

Таким образом, фибриновый клей существенно изменял течение местных и общих иммунобиологических реакций, вызывал резкий всплеск фагоцитарной активности, запускал кратковременный метаболический и цитокиновый «взрыв», причем активная воспалительная реакция была кратковременна, строго подчинялась системным регуляторным факторам, коррелировала с формированием биологического герметизма анастомоза, скоростью элиминации патогенной флоры и общим ходом процессов заживления. Влияние фибринового клея на ход процессов воспаления и заживления был идентичен в ранах стенки полого и паренхиматозного органа. Репарация происходила в условиях быстрой элиминации продуктов распада и патогенной флоры, с сохранением функционально полноценной структуры органа и минимальным дополнительным развитием соединительной ткани, что полностью соответствовало положению о стереотипности динамики адекватной воспалительно-репаративной реакции [122, 328].

Экспериментальные данные позволили обосновать новую концепцию, рассматривающую фибриновый клей не только как адгезив и гемостатическое средство, но и как источник и стимулятор синтеза разнонаправленных медиаторов и цитокинов, которые целенаправленно регулируют ход воспалительной реакции, стимулируют пролиферацию тканей, восстанавливают местный и общий иммунитет и естественную резистентность организма.

После биохимической идентификации полученного варианта фибринового клея, проверки его в соответствии с действующими нормативными актами и изучения его свойств в эксперименте, адгезив был использован в клинике.

Глава 3. Клиническое применение фибринового клея при травматическом повреждении печени и селезенки.

3.1. Фибриновый клей для обработки травматических повреждений печени

Успешное лечение больных с травматическим повреждением органов брюшной полости является важной социальной задачей [103, 104, 110]. Сочетанные повреждения являются одной из трех основных причин смертности населения, причем в возрасте до 40 лет, эта причина выходит на первое место [103].

Травматические повреждения печени занимают по частоте второе место, уступая лишь травме кишечника, и встречаются у 15-25% пострадавших с абдоминальной травмой. Летальность составляет 6-12% в случае открытых повреждений и 28-71% при закрытых травмах, эти цифры не имеют тенденции к снижению [14, 34, 58, 104, 175, 318, 320, 325, 363, 457, 474]. Изучение клинических и судебно-медицинских данных показало, что оперативное лечение оказывается в среднем 33% пострадавших с повреждениями печени, так как остальные погибают на догоспитальном этапе или в стационаре до оказания медицинской помощи [42]. Внутрибрюшное кровотечение и полиэтиологический шок указываются многими авторами как ведущая причина летальности у больных с травматическим повреждением печени [56, 104, 175, 320]. В то же время, по статистическим данным НИИСП им. Н.В. Склифосовского наиболее частыми видами повреждения печени у 60% больных являются трещины капсулы и паренхимы, объем кровопотери при этом часто невелик из-за сохранности крупных сосудов [97], эти данные подтверждаются и другими авторами [34, 58, 318, 325, 441]. Именно преобладание в структуре травмы печени повреждений I-II стадии по классификации В.С. Шапкина и Ж.А. Гриненко [320] или I-III стадии по классификации F. Moore [459] стали основой для внедрения малоинвазивных технологий в лечении этих пострадавших [34, 104, 112, 235, 319, 441].

Современные исследования выявили резкие изменения в системе свертывания крови, сопровождающие травму печени, механизмы их

развития изучены недостаточно [253, 283]. Повреждения печени вызывают быстро нарастающую, стойкую коагулопатию, которая оказывается значительно более выраженной, чем при изолированном ранении крупного сосуда или травматическом повреждении селезенки, у больных с приблизительно одинаковой степенью кровопотери и шока [282, 283]. Быстрое развитие ДВС-синдрома оказывается связанным не только с шоком, кровопотерей и выбросом тканевого тромбопластина, но и с особыми свойствами печеночной ткани, проявляющимися при её повреждении [97]. Общеизвестна активнейшая ферментобразующая деятельность печени, в ней вырабатывается большая часть факторов свертывания, фибринолиза и целый ряд регуляторных белков [35]. В условиях механической и сопутствующей ишемической альтерации в кровь попадают высокоактивные протеазы разнонаправленного действия, происходит «гуморальный взрыв». M. Verstreete (1978) указывает, что первоначальная стимуляция ДВС-синдрома исходит из некротизированных гепатоцитов [512]. В ответ на повреждающее действие, клетки ретикулоэндотелиальной системы включаются в «резервный» путь активации свертывающей системы [302]. Клетки Купфера, которые в физиологических условиях захватывают фибрин, под воздействием на них продуктов тканевого распада начинают выделять большое количество тканевого тромбопластина и активного X фактора свертывания [181, 269, 302]. В результате, резкие коагуляционные сдвиги сопутствуют травматическим повреждениям печени даже без массивной кровопотери. Тяжелая контузия печени при отсутствии грубых структурных нарушений целостности органа так же приводит к выраженным функциональным расстройствам и развитию полиорганной недостаточности [56, 104].

Современные исследования по механизмам развития системной воспалительной реакции и сопутствующего тяжелой травме эндотоксикоза выделяют рану, как один из основных источников поступления в организм факторов ферментативной агрессии, продуктов тканевого распада, фактора некроза опухолей, продуктов дегградации тканевых макрофагов и мощных медиаторов воспаления, в частности тромбоцитактивирующего фактора, интерлекинов 1, 6, 8 и др. Поступая в системный кровоток, эти вещества становятся основой аутокаталитического каскада, системного эндотелиотоксикоза; срыв компенсаторных механизмов ведет в результате к полиорганной недостаточности [68, 108, 159, 171, 207, 354]. Учитывая, что печень не только пропускает через себя до 1,5 л крови в минуту (около 25% всего объема сердечного выброса) [175, 261], но и является одним из основных органов дезинтоксикационной системы организма [35, 181], влияние раневого процес-

са в печени на ход общего выздоровления больного становится очевидным, так же как и применение наиболее щадящих способов обработки её паренхимы. Уменьшение дополнительной альтерации тканей органа в ходе выполнения гемостаза за счет внедрения щадящих методов обработки паренхимы и малоинвазивных технологий является существенным резервом для улучшения результатов лечения этих больных. Следует отметить, что подобные данные взяты преимущественно из исследований гематологов, гепатологов и анестезиологов-реаниматологов. В хирургической литературе, посвященной преимуществам различных методов локального гемостаза, не уделяется пока должного внимания основам патогенеза местного раневого процесса в тканях печени и его взаимосвязи с общим течением системных реакций организма.

Современная хирургия располагает целым арсеналом не только способов гемостаза, но и видов операций, применяемых при травме печени. С целью создания надежного гемо- и холестаза, без нарушения функционирования остающейся паренхимы, в зависимости от конкретной клинической ситуации по устоявшимся показаниям применяются оперативные вмешательства, начиная от ревизии раны до расширенных резекций [14, 95, 104, 175, 318, 320, 457, 474, 511]. Однако, до настоящего времени наиболее распространенным способом остановки кровотечения из тканей печени, особенно в практике ургентной хирургии, остается гемостатический шов Кузнецова-Пенского во множестве его модификаций [14, 104, 164, 325]. Основным недостатком методов прошивания больших массивов печеночной ткани является нарушение питания в зоне шва за счет ишемии тканей между лигатурами и возможные расстройства кровообращения в значительных зонах печени при захватывании в шов магистральных сосудов [14, 66]. В ряде случаев шовный гемостаз дополняется марлевой тампонадой или заполнением раны прядью сальника в качестве биологического тампона [104, 162, 175, 325], а так же наружным сдавлением паренхимы в виде гепатопексии [320] и пакетирования [104, 474]. Препараты фибринового клея так же применяются для дополнительного гемостаза травматических повреждений печени [74, 85, 112, 115, 236, 366, 367, 371, 380, 387, 423, 443, 444, 465, 482, 485].

В открытой хирургии шовный гемостаз продолжает занимать лидирующие позиции при обработке ран печени из-за необходимости дополнительного прошивания сосудов и желчных протоков при физических способах обработки [19, 104, 164, 325, 331]. Кроме того, коагуляционные методы приспособлены к обработке по-

верхностей, а не углублений, при их использовании сохраняется необходимость в заполнении остаточных полостей [198, 331].

В ходе выполнения лапароскопических операций физический гемостаз поверхностных повреждений печени наоборот используется более активно, что оправдано и объяснимо [112, 236, 268]. Периодически возникающая необходимость в дополнительной биологической тампонаде решается в неотложной эндохирургии с преимущественным использованием пряди сальника. Появились также методики лапароскопического применения фибринового клея [74, 112, 236, 367, 423, 482]. Лапароскопическое лечение поверхностных повреждений печени резко снижает уровень хирургической агрессии и улучшает результаты лечения в группе крайне тяжелых больных [4, 112, 236], этот метод находится в стадии разработки и требует дальнейшего изучения с появлением новых технических возможностей [268].

В отечественной литературе встречается все больше упоминаний об успешном применении «Тахокомба» для дополнительного гемостаза ран печени, хотя, количество наблюдений у разных авторов не велико [85, 112, 115, 236]. Помимо положительных отзывов, встречаются данные о недостаточном гемостазе и случаях рецидивного кровотечения, связанных с неполным прилежанием коллагеновой пластины к неровной поверхности и трудностями заполнения остаточных полостей из-за её недостаточной эластичности [195]. Сведения об использовании в отечественной практике жидких препаратов единичны и касаются применения промышленных образцов [110, 111]. В то же время, предлагаемые способы проведения пластины «Тахокомба» через трокарную гильзу трудновыполнимы и требуют специального проводника [74].

3.1.1. Клинические результаты использования фибринового клея для обработки травматических повреждений печени

Фибриновый клей применили при травматическом повреждении печени у 113 больных оперированных по экстренным показаниям в ГКБ № 7 г. Москвы в 1994-2003 гг., которые вошли в основную группу наблюдения. Группу сравнения составили методом сплошной выборки 80 пострадавших с травматическим повреждением печени, оперированных с применением гемостаза прошиванием в том же стационаре в 2002-2003 гг. (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Общая характеристика пострадавших с травматическим повреждением печени

| Оцениваемые параметры | Основная группа | | Группа сравнения | |
|-----------------------|-----------------|--------|------------------|--------|
| | n=113 | % | n=80 | % |
| мужчины | 75 | 66,37% | 62 | 77,50% |
| женщины | 38 | 33,63% | 18 | 22,50% |
| Возрастной интервал | от 21 до 79 лет | | от 18 до 67 лет | |
| средний возраст, лет | 34,73±1,7 | | 35,30±1,7 | |

Среди пострадавших преобладали мужчины молодого трудоспособного возраста, средний возраст больных не превышал 35 лет. В обе группы входили пострадавшие с изолированной травмой печени и сочетанными повреждениями (табл. 3.2, 3.3).

Таблица 3.2

Общий характер повреждений у пострадавших из основной группы и группы сравнения.

| Характеристика сопутствующих повреждений: | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|--------|------------------|--------|
| | n=113 | % | n=80 | % |
| Тяжелая черепно-мозговая травма | 29 | 25,66% | 33 | 41,25% |
| Повреждения желудка и тонкой кишки | 24 | 21,24% | 21 | 26,25% |
| Множественные переломы длинных трубчатых костей | 39 | 34,51% | 23 | 28,75% |
| Закрытая травма грудной клетки с осложненными переломами ребер | 17 | 15,04% | 7 | 8,75% |
| Перелом костей таза | 27 | 23,89% | 15 | 18,75% |

* - $p < 0,05$

В основной группе достоверно больше ($p < 0,05$) больных с изолированными повреждениями печени (табл. 3.2), что связано с формированием группы иммунологического исследования, и пациентов с тяжелой сочетанной травмой, вошедших в группу лапароскопического клеевого гемостаза, которые будут описаны далее. Эти различия учитывались дополнительно. По всем остальным параметрам основная и группа сравнения были идентичны.

Помимо характера повреждения печени, учитывали степень кровопотери, наличие сочетанных повреждений. У больных с тяжелым сочетанным поражением тяжесть состояния оценива-

ли по системе АРАСНЕ-II [439]. В состоянии геморрагического шока находились 30% пациентов. В состоянии алкогольного опьянения были 37 (32,7%) пострадавших основной группы и 26 (32,5%) из группы сравнения.

У 46 (40%) больных основной группы и 21 (26%) пациента группы сравнения имелась изолированная травма печени, в остальных случаях травма печени сочеталась с повреждением других органов и систем (табл. 3.3). Среди сопутствующих повреждений преобладали тяжелая ЧМТ, переломы конечностей и костей таза. Последние, усугубляли кровопотерю, а забрюшинная гематома способствовала развитию стойкого послеоперационного пареза кишечника. Повреждение полых органов ЖКТ, вызывавших контаминацию брюшной полости и приводивших к необходимости выполнять обработку раны печени в условиях инфицирования встретили более, чем у 20% пострадавших.

Таблица 3.3

Сопутствующие повреждения у пострадавших из основной группы и группы сравнения.

| Характеристика сопутствующих повреждений: | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|--------|------------------|--------|
| | n=113 | % | n=80 | % |
| Тяжелая черепно-мозговая травма | 29 | 25,66% | 33 | 41,25% |
| Повреждения желудка и тонкой кишки | 24 | 21,24% | 21 | 26,25% |
| Множественные переломы длинных трубчатых костей | 39 | 34,51% | 23 | 28,75% |
| Закрытая травма грудной клетки с осложненными переломами ребер | 17 | 15,04% | 7 | 8,75% |
| Перелом костей таза | 27 | 23,89% | 15 | 18,75% |

Характер повреждения печени оценивали по классификации В.С. Шапкина и Ж.А. Гриненко [320]. Причины травмы печени, характер её повреждения и объем внутрибрюшной кровопотери достоверно не отличались в сравниваемых группах (табл. 3.4, 3.5).

Таблица 3.4

Характер повреждения печени и объем внутрибрюшной кровопотери у пострадавших основной группы и группы сравнения.

| Оцениваемые параметры | Основная группа | | Группа сравнения | |
|-------------------------------|-----------------|--------|------------------|--------|
| | n=113 | % | n=80 | % |
| Причина травмы печени: | | | | |
| Закрытая травма живота | 79 | 69,91% | 56 | 70,00% |
| Колото-резанное ранение | 34 | 30,09% | 24 | 30,00% |
| Вид разрыва печени: | | | | |
| поверхностный | 57 | 50,44% | 53 | 66,25% |
| глубокий | 56 | 49,56% | 27 | 33,75% |

У 70% пострадавших причиной травмы печени была закрытая травма живота, преимущественно автотравмы или падение с высоты. Поверхностные повреждения печени и небольшой объем внутрибрюшной кровопотери имелись у половины больных, что соответствует данным других авторов [34, 58, 318, 325, 441] (табл. 3.4). Гемоперитонеум объемом более 1л отметили у 18 (16%) пострадавших основной группы и 19 (24%) пациентов из группы сравнения (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Объем внутрибрюшной кровопотери у пострадавших основной группы и группы сравнения.

| Объем внутрибрюшной кровопотери | Основная группа | | Группа сравнения | |
|---------------------------------|-----------------|-------------|------------------|-------------|
| | Кол-во человек | % | Кол-во человек | % |
| средняя кровопотеря, мл | 359,4±17,9 | | 415,2±20,7 | |
| до 100 мл | 44 | 38,93% | 22 | 27,50% |
| от 100 до 500 мл | 28 | 24,78% | 23 | 28,75% |
| более 500 мл | 23 | 20,35% | 16 | 20,00% |
| более 1 литра | 18 | 15,93% | 19 | 23,75% |
| Всего пострадавших: | 113 | 100% | 80 | 100% |

При поверхностных повреждениях (I-II стадии) использовали клеевой гемостаз или прошивание (в основной группе или группе сравнения, соответственно). При обработке тканей печени в основной группе клеевой гемостаз дополняли прошиванием крупных сосудов и сквозных ранений, шовным сведением расходящихся краев

раны. Материалом для шва печени служил Vicryl 1/0. В группе сравнения прошивание дополняли марлевой гемостатической тампонадой по общим показаниям. При наличии глубоких ран в обеих группах больных к линии швов фиксировали сальник. В конце операции в подпеченочном пространстве оставляли страховочный дренаж.

У всех пациентов объем внутрибрюшной кровопотери оценивали интраоперационно, так же учитывали тяжесть шока на основании показателей центральной гемодинамики, шокового индекса, ЦВД, уровня гемоглобина и гематокрита.

Надежность гемостаза интраоперационно оценивали визуально, а в послеоперационном периоде по характеру отделяемого по страховочному дренажу, данным УЗИ-мониторирования состояния раны печени аппаратом «Logiq 500» (производство США) с датчиками 3,5 и 7 мГц, а так же на основании состояния центральной гемодинамики и картины красной крови.

Кроме оперативного пособия всем больным проводили комплексную коррекцию кровопотери, водно-электролитных и белковых расстройств, антибактериальную терапию, лечение сопутствующих травматических повреждений.

В послеоперационном периоде у больных оценивали изменения показателей красной крови, биохимических показателей и коагуляционного потенциала на основании коагулограммы и тромбоэластограммы в сроки до 10 суток (табл. 8 приложения).

Вид гемостатической обработки тканей печени пациентов сравниваемых групп представлен в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Вид гемостатической обработки тканей печени у больных основной группы и группы сравнения.

| Характер выполненного гемостаза | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|-------------|------------------|-------------|
| | Кол-во человек | % | Кол-во человек | % |
| Изолированная аппликация ФК | 59 | 52,21% | | |
| Ушивание + ФК | 50 | 44,25% | | |
| Лапароскопическая электрокоагуляция + ФК | 4 | 3,54% | | |
| Изолированное ушивание | | | 73 | 91,2% |
| Ушивание + тампонада | | | 4 | 5,0% |
| Ушивание + задняя гепатопексия | | | 3 | 3,8% |
| Всего пострадавших: | 113 | 100% | 80 | 100% |

Фибриновый клей использовали у 57 больных (50%) для обработки поверхностных повреждений печени (табл. 3.6). В остальных случаях фибриновый клей применили для обработки глубоких разрывов, при этом аппликацию адгезива дополняли ушиванием с лигированием кровоточащих сосудов. Изолированную аппликацию фибринового клея осуществили у 59 (52%) больных (помимо 57 пострадавших с поверхностными повреждениями еще 2 больным с глубокими трещинами диафрагмальной поверхности печени), гемостатический шов дополняли аппликацией адгезива у 50 (44%) больных. В 32 (28%) случаях к линии швов фиксировали сальник.

При использовании фибринового клея марлевою тампонаду с гемостатической целью не применяли, в 4 (3,5%) случаях фибриновый клей дополняли электрокоагуляцией кровоточащего сосуда.

Для гемостатической обработки использовали одну, реже две дозы фибринового клея (в случаях протяженного разрыва или множественного повреждения тканей). В группе сравнения марлевою тампонаду выполнили в 4 (5%) наблюдениях, при тяжелых повреждениях паренхимы. В 3 (3,8%) случаях трещин в труднодоступных участках диафрагмальной поверхности шовный гемостаз в группе сравнения дополняли задней гепатопексией.

Обработку ран печени неоднократно производили в условиях инфицированной брюшной полости с развитием реактивного перитонита. Клеевой гемостаз у 7 (6,2%) больных выполняли на фоне 2-3-х дневного гемоперитонеума, у 24 (21%) пациентов основной группы травма печени сопровождалась проникающим ранением желудка, кишечника, желчного пузыря. В группе сравнения ушивание раны печени на фоне сопутствующего ранения полого органа желудочно-кишечного тракта осуществили у 21 (26%) пациента (табл. 7).

Послеоперационный период.

В основной группе (фибринового клея) первоначальный гемостаз был эффективен в 100% случаев, в послеоперационном периоде не отмечали случаев рецидива кровотечения из раны печени, которое бы проявилось по данным клинико-биохимического и УЗИ-мониторирования (табл. 3.7).

У 19 (16,8%) больных основной группы, умерших в 1-5 сутки после операции, отсутствие рецидива внутрибрюшного кровотечения зафиксировали по данным аутопсии.

В группе сравнения (шовного гемостаза) отметили 1 эпизод рецидива кровотечения и 1 случай желчного перитонита, развившихся после ушивания сквозных колото-резанных ран печени, потребовавших релапаротомии. В одном наблюдении, рецидив кровотечения из

раны печени у больного М., 40 лет, И.Б. № 8668, возник через 12 часов после ушивания сквозного ранения 2 сегмента печени до 2,5 см длиной, что проявилось падением уровня артериального давления и одномоментным поступлением 500 мл крови по страховочному дренажу. Больной повторно оперирован, произведен дополнительный шовный гемостаз, однако, пациент скончался на 2 сутки после повторной операции на фоне развившегося ДВС-синдрома и прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Таблица 3.7

Послеоперационные осложнения у пациентов основной группы и группы сравнения.

| Вид послеоперационные осложнений: | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|----------|------------------|--------|
| | n=113 | % | n=80 | % |
| I Эхо-неоднородность печеночной ткани: | 14 | 12,39%** | 64 | 80,00% |
| Внутрипеченочные полости, не потребовавшие пункции | 4 | 3,54% | 3 | 3,75% |
| Внутрипеченочные полости, потребовавшие пункции | 1 | 0,88%** | 5 | 6,25% |
| II Релапаротомии: | | | 4 | 5,00% |
| Резидив кровотечения | | | 1 | 0,88% |
| Резидив желчеистечения | | | 1 | 0,88% |
| Полная эквентрация | | | 2 | 1,77% |
| III Развитие внутри- и подпеченочных абсцессов | | | 2 | 1,77% |
| Всего послеоперационных осложнений: | 14 | 12,4%* | 22 | 27,5% |

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

В раннем послеоперационном периоде количество серозно-геморрагического отделяемого по страховочному дренажу у больных основной группы не превышало 100 мл в сутки и было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, дренаж удаляли на 3 сутки. Абсцедирование раны печени отсутствовало при использовании фибринового клея даже в условиях контаминации раневой поверхности при инфицированном гемоперитонеуме. У 99 (86%) больных основной группы эхооднородность тканей печени отмечали к 8-9 суткам, что совпадало с динамикой восстановления биохимических показателей. Внутрипеченочные полости диаметром 1-3 см, не потребовавшие пункции, выявили в эти сроки у 4 (3,5%) пациентов, гематому объемом до 6 мл, потребовавшую дополнительной пункции зафиксировали у 1 (0,88%) больного. В то время как при использовании шовного гемостаза, эхооднородность паренхимы печени достигалась к 8-9 сут-

кам только у 16 (20%) больных. У 8 больных (10%) группы сравнения наблюдали инфицированные жидкостные скопления в области ушитой раны паренхимы или в подпеченочном пространстве, сопровождавшиеся общими явлениями интоксикации, 5 из них (6%) потребовали пункционного лечения и дополнительной антибактериальной терапии. В 2 случаях ушивание глубоких ранений паренхимы печени осложнилось формированием внутрипеченочных абсцессов, потребовавших дополнительного дренирования под УЗ-контролем.

Применение фибринового клея позволило достоверно снизить общее число жизненно опасных послеоперационных осложнений ($p < 0,05$), в том числе абсцедирования в области раны печени и ситуаций, потребовавших релапаротомии.

Явления относительной нормокоагуляции по данным коагуло- и тромбоэластограммы зафиксировали в сроки, начиная со 2-3 суток после операции у 102 (90%) больных основной группы, даже у больных с глубокими разрывами паренхимы печени и большим объемом кровопотери. В частности, протромбиновый индекс колебался в пределах 87-94%, уровень фибриногена 2,3-4,0 г/л, этаноловый тест был отрицателен или слабо положителен, фибриназа определялась на уровне 80 сек., фибринолиз же оставался выше 180 минут в сроки до 7-9 суток. Нормальный коагуляционный потенциал подтвержден у этих больных результатами тромбоэластографии, в виде величин констант тотального и специфического свертывания крови, константы синерезиса.

В группе сравнения явления нормокоагуляции, сходные с таковыми в основной группе, установившиеся так же в сроки с 3 суток после операции зафиксировали у 36 (45%) больных, что достоверно меньше ($p < 0,01$), чем при использовании фибринового клея.

Изменения коагуляционного потенциала крови у больных с небольшой кровопотерей и незначительным механическим повреждением паренхимы печени являлось одним из проявлений нарушения ферментообразующей функции поврежденного органа. Нормокоагуляция и отсутствие анемии в ранние сроки после операции отмечены у большинства больных основной группы, в отличие от группы сравнения. Этот эффект можно связать с рядом факторов. Во-первых, ФК содержал высокую концентрацию коагуляционных белков, способствующих адсорбции на сгустке доброкачественного фибриногена растворимых фибрин-мономерных комплексов и стиханию процессов паракоагуляции. Во-вторых, ФК содержал фактор активации тромбоцитов ($> 10 \text{ ME/мл}$) и стимулировал его выброс из тканей, а так же наличие в фибрино-

вом клее С-реактивного белка, который усиливал коагуляционный каскад, увеличивал концентрацию фибронектина, активировал гепатоциты и ПЯЛ. В-третьих, фибриновый клей способствовал интенсивной регенерации печеночной ткани, не вызывая дополнительной альтерации паренхимы, что позволяло быстрее восстановить ферментообразующую функцию печени и её участие в регуляции коагуляционного потенциала.

Среди пострадавших с изолированными поверхностными повреждениями печени летальных исходов не было. В основной группе все умершие пациенты (19 человек - 16,8%) имели тяжелую сочетанную травму, основной причиной смерти больных стали прогрессирующий отек мозга и сопутствующая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне тяжелой черепно-мозговой травмы. В группе сравнения летальность составила 22,5%, причиной смерти всех 18 пациентов так же явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность и некупируемый отек мозга. Однако, в 1 случае (описанном выше) причиной полиорганной недостаточности и не коррегируемой коагулопатии потребления была кровопотеря на фоне рецидива внутрибрюшного кровотечения. Выраженный фибринолиз играл существенную роль в танатогенезе у 4 (5%) пациентов группы сравнения. Разница в уровне летальности у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверна ($p < 0,05$).

3.1.2. Лапароскопическое использование фибринового клея.

Изолированная аппликация фибринового клея оказалась эффективна у 52% больных, что создало предпосылки для выполнения лапароскопической обработки изолированных поверхностных повреждений капсулы и паренхимы печени у больных с тяжелой сочетанной травмой (табл. 3.4, 3.6).

Отдельно выделили группу из 22 пациентов с тяжелой сочетанной травмой и закрытой травмой живота с изолированным повреждением печени I-II стадии (табл. 3.8, 3.9). Этим больным в шоковом зале реанимации на фоне шока II-IV стадии, при явлениях нестабильной гемодинамики, выполнили эндоскопический клеевой гемостаз путем аппликации фибринового клея через троакар установленный в правом подреберье в ходе выполнения лечебно-диагностической лапароскопии. Группу сравнения составили 20 пострадавших с аналогичным характером повреждения, которым выполнили лапаротомию с прошиванием поверхностных разрывов печени.

Таблица 3.8

Общая характеристик больных с тяжелой сочетанной травмой, перенесших лапароскопический гемостаз

| Оцениваемые параметры | Основная группа (лапароскопический клеевой гемостаз) | Группа сравнения (лапаротомия, шов печени) |
|-------------------------|--|--|
| Общее число больных | 22 | 20 |
| мужчины | 14 | 13 |
| женщины | 8 | 7 |
| Возрастной интервал | от 19 до 57 лет | От 16 до 43 лет |
| средний возраст, лет | 37,58±1,9 | 23,5±1,2 |
| ARACHE-II, средний балл | 18,6±0,9 | 18,4±0,9 |

Тяжесть состояния больных на момент операции составила более 18 баллов по системе ARACHE-II, что свидетельствует о высоком риске летального исхода [439]. Большинство пострадавших были мужчины молодого возраста. Основной причиной тяжелой сочетанной травмы была автоавария. Треть пострадавших находились в состоянии алкогольного опьянения (7 из 22 пострадавших основной группы и 7 из 20 в группе сравнения)

У всех пострадавших имелись множественные повреждения различных органов с развитием синдрома взаимного отягощения (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Характер сопутствующих повреждений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

| Характеристика сочетанных повреждений | Основная группа (лапароскопический клеевой гемостаз) n=22 | Группа сравнения (лапаротомия, шов печени) n=20 |
|--|--|--|
| Перелом ребер с ушибом легких и средостения, пневмо-, гемотораксом | 13 | 11 |
| Перелом костей таза | 7 | 3 |
| Множественные переломы длинных трубчатых костей | 7 | 9 |
| Тяжелая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга | 15 | 15 |
| Внутричерепная гематома, потребовавшая трепанации черепа | 2 | |
| Открытый перелом свода и основания черепа | 2 | 1 |

Тяжелая черепно-мозговая травма сопровождала повреждение печени более, чем у половины пострадавших. Закрытая травма грудной клетки с ушибом легких и средостения, множественными пере-

ломами ребер присутствовала в половине наблюдений, что создавало предпосылки для развития тяжелой легочной недостаточности. Перелом костей таза с обширной забрюшинной гематомой имелся у 7 из 22 пострадавших основной группы наблюдения. Пропотевание лизированной крови в брюшную полость создавало дополнительные трудности для визуализации основного источника кровотечения и способствовало развитию стойкого послеоперационного пареза.

Нестабильная у всех пациентов гемодинамика и имевшееся в половине случаев подтекание крови из-под сгустка (табл. 3.11) делали хирургический гемостаз вынужденно необходимым. Современные методики лечения поверхностных повреждений печени рекомендуют консервативную терапию при отсутствии активного кровотечения и стабильной на момент исследования гемодинамики [34, 104].

При операциях использовали лапароскопы, инсуфлятор, трехчиповую микровидеокамеру и ксеноновый осветитель фирмы «Storz». Применяли лапароскопы диаметром 10 мм с торцевой и кривой оптикой, меняя их в процессе операции для обеспечения более детального обзора операционного поля. В ходе операции использовали видеомонитор фирмы «Sony». Давление в брюшной полости поддерживали на уровне 12-14 мм рт.ст. Кровь из брюшной полости удаляли аспирационным аппаратом фирмы «Medella», который подключали через шланги к специальному операционному инструментарию. Электрокоагуляцию выполняли бимонополярным коагулятором корпорации «Valleylab», имеющим различные режимы резки и коагуляции.

У пациентов основной группы в ходе диагностической лапароскопии выявляли доступные для эндоскопической обработки изолированные надрывы паренхимы и капсулы печени, обычно, с небольшим количеством крови в правом подреберье (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Вид травмы печени и объем внутрибрюшной кровопотери у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

| Оцениваемые параметры | Основная группа (лапароскопический клеевой гемостаз) n=22 | Группа сравнения (лапаротомия, шов печени) n=20 |
|---|--|--|
| Вид разрыва печени: | | |
| поверхностный | 19 | 16 |
| глубокий | 3 | 4 |
| Объем внутрибрюшной кровопотери: | | |
| средняя кровопотеря, мл | 300 | 350 |
| до 100 мл | 12 | 10 |
| от 100 до 500 мл | 6 | 5 |
| от 500 до 800 мл | 4 | 5 |

В тоже время, у 3 пациентов имелись глубокие разрывы, с объемом гемоперитонеума до 800 мл, потребовавшие дополнительной электрокоагуляции. Всего аппликацию фибринового клея дополнили электрокоагуляцией области разрыва печени у 4 больных. В этих случаях скопление крови имелось не только под печенью, но и по правому латеральному каналу и, частично, в малом тазу. В 11 случаях на момент исследования имелось активное кровотечение в виде подтекания крови из-под сгустка, фибриновый клей во всех случаях наносили на влажную поверхность (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Вид гемостатической обработки тканей печени у больных основной группы и группы сравнения.

| Оцениваемые параметры Характер выполненного гемостаза: | Основная группа (лапароскопический клеевой гемостаз) n=22 | Группа сравнения (лапаротомия, шов печени) n=20 |
|---|---|--|
| Изолированная аппликация ФК | 18 | |
| ФК+лапароскопическая электрокоагуляция | 4 | |
| Гемостатический шов | | 20 |

Первоначальный гемостаз был эффективен во всех случаях, причем изолированной аппликации адгезива оказалось достаточно у 18 из 22 больных, что существенно упростило и ускорило эндохирургическое вмешательство (табл. 3.11). Лапароскопию после осушивания брюшной полости заканчивали установкой страховочного дренажа в подпеченочном пространстве.

В раннем послеоперационном периоде в основной группе, в отличие от группы сравнения, не отметили развития рецидивов внутрибрюшного кровотечения, формирования остаточных внутрибрюшных и внутрипеченочных абсцессов (табл. 3.12). В основной группе, даже при наличии забрюшинной гематомы, достоверно реже, чем в группе сравнения развивался стойкий парез ЖКТ, связанный преимущественно с тяжелой ЧМТ. Выполнение малоинвазивного гемостаза сократило сроки проведения пролонгированной ИВЛ и соответственно частоту развития тяжелых пневмоний в послеоперационном периоде.

Таблица 3.12

Послеоперационные осложнения у пациентов основной группы и группы сравнения.

| Вид послеоперационных осложнений | Основная группа (лапароскопический клеевой гемостаз) n=22 | I группа сравнения (лапаротомия, шов печени) n=20 |
|--|--|--|
| I. Случаи эхо неоднородности печеночной ткани: | | |
| - Внутрипеченочные полости (гематомы), не потребовавшие пункции | 1 | 3 |
| - Внутрипеченочные полости (гематомы) потребовавшие пункции | - | 3 |
| II. Реяпаротомия (рецидив кровотечения) | - | 1 |
| III. Абсцедирование раны печени | | 1 |
| IV. Длительный п/о парез ЖКТ | | 5 |
| V. Пневмония | 6 | 11 |
| | | |
| Всего осложнений: | 7 | 24 |

Клинический пример. Больной Ю., 45 лет, И.Б. № 24538, поступил 22.09.1998 в состоянии алкогольного опьянения после получения автотравмы. Состояние тяжелое, без сознания, пульс 60 уд. в минуту, АД 80/40 мм рт ст, АРАСНЕ-II 22 балла, НВ 100 г/л, Нг 0,30. При обследовании в шоковом зале реанимации диагностированы: тяжелая ЗЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, перелом 4-7 ребер справа, контузия легких, закрытый перелом нижней трети левой бедренной кости, ушибы и ссадины мягких тканей. Выполнена экстренная лапароскопия по поводу закрытой травмы живота, выявлен гемоперитонеум до 100 мл крови в подпеченочном пространстве, источником которого являлся поверхностный разрыв печени в области прикрепления круглой связки до 5-6 см длиной и 2-2,5 см глубиной с подтеканием крови из-под рыхлого сгустка. Выполнена аппликация фибринового клея — кровотечение остановлено, других повреждений органов брюшной полости не выявлено, брюшная полость осушена, в подпеченочном пространстве оставлен страховочный дренаж. В последующем, больному проводили комплексную терапию, послеоперационных осложнений со стороны органов брюшной полости не выявлено, больной выписан для амбулаторного лечения последствий перенесенной сочетанной травмы.

В этом случае малоинвазивная лапароскопическая технология с использованием фибринового клея позволила избежать лапаротомии у больного с высоким операционным риском и большой вероятностью летального исхода.

Летальность в группе лапароскопического гемостаза составила 9,5%, в 1 и 3 сутки после операции умерло 2 из 21 пациента на фоне тяжелой ЧМТ и прогрессирующего отека мозга. В группе сравнения умерло 5 из 20 пострадавших (25%), прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность на фоне послеоперационной пневмонии была существенной составляющей танатогенеза у этих пострадавших.

Внедрение малоинвазивной технологии, уменьшившей уровень вынужденной хирургической агрессии, позволило избежать типичных послеоперационных осложнений и снизить уровень летальности в группе крайне тяжелых больных с сочетанной травмой. Показанием к лапароскопическому клеевому гемостазу считаем изолированные поверхностные повреждения паренхимы с объемом внутрибрюшной кровопотери до 300 мл, без явлений перитонита и активного интенсивного кровотечения из раны печени, что совпадает с данными других авторов [41].

3.1.3. Оценка динамики иммунобиологических показателей при использовании фибринового клея для обработки ран печени

Современные исследования описывают тесную взаимосвязь развития недостаточности функций жизненно важных органов и систем организма с дисрегуляцией иммунной системы [21, 108, 159, 190]. Изучение колебаний параметров иммунобиологической защиты у больных с изолированными поверхностными повреждениями печени позволило продемонстрировать её комплексное влияние на напряжение защитных сил организма и подтвердить в клинике экспериментальные данные о биологических основах действия фибринового клея.

Для оценки иммунобиологических изменений, происходящих при травматическом повреждении печени, была выделена группа из 42 больных с изолированными поверхностными повреждениями печени I-II стадии. У 26 больных (основная группа) использовали клеевой гемостаз, в ряде случаев с дополнительным прошиванием кровоточащего сосуда, а у 16 – гемостаз прошиванием (группа сравнения). Группы больных были идентичны по возрасту, тяжести общего состояния, объему внутренней кровопотери (не более 500 мл) и характеру повреждения печени. Первоначальный гемостаз

был адекватен в обеих группах, эпизодов рецидивного кровотечения не было. У этих больных, помимо стандартных клинико-биохимических показателей, на 1-9 сутки после операции оценивали: субпопуляционный состав клеток периферической крови на проточном цитофлюориметре с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектор», «Сорбент»); уровень противовоспалительных и иммуннорегуляторных цитокинов (ООО «Протеиновый контур», «Цитокин») иммуноферментным методом (ИФА) и иммунохемилюминисцентным методом (Immulite, USA) с приданными к нему тест-системами; классы иммуноглобулинов с применением моноспецифических сывороток в радиальной иммунодиффузии по Mancini; функциональную активность нейтрофилов в НСТ-тесте, их фагоцитарную и переваривающую способность. Функциональную активность Т-лимфоцитов определяли в РБТЛ в ответ на Т-митоген и РТМЛ при воздействии ЛПС и антигенов выделенных из тонкой кишки [293, 294].

У больных с поверхностными изолированными повреждениями печени из групп шовного и клеевого гемостаза на 1-5 сутки после операции выявляли: невыраженную анемию, умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ, γ -ГТП) и С-реактивного белка (СРБ), относительную гипопроотеинемию (табл. 8 прил.). В количественном выражении изменение уровня указанных показателей, кроме СРБ, были достоверно больше при использовании гемостаза прошиванием ($p < 0,05$). Существенным различием являлось то, что в группе клеевого гемостаза в первые сутки после операции интенсифицировалась воспалительная реакция, о чем свидетельствовала высокая концентрация СРБ (43,4 мкг/л - основная группа и 21,8 мкг/л - группа сравнения; $p < 0,05$). На 3 сутки после операции в основной группе воспалительный процесс резко купировался. Ранее, в экспериментальных условиях, нами отмечена та же закономерность влияния фибринового клея на ход репарации в виде резкой первоначальной активации воспалительных реакций, а в последующем быстрым их торможением, что создает адекватные условия для регенерации ткани печени.

Сравнительные данные показателей клеточного иммунитета в основной группе и группе шовного гемостаза, связанные с изменениями в субпопуляционном составе Т-клеток крови и их функциональной активности на 1-5 сутки после операции представлены на рисунке 3.1 и в таблице 3.13.

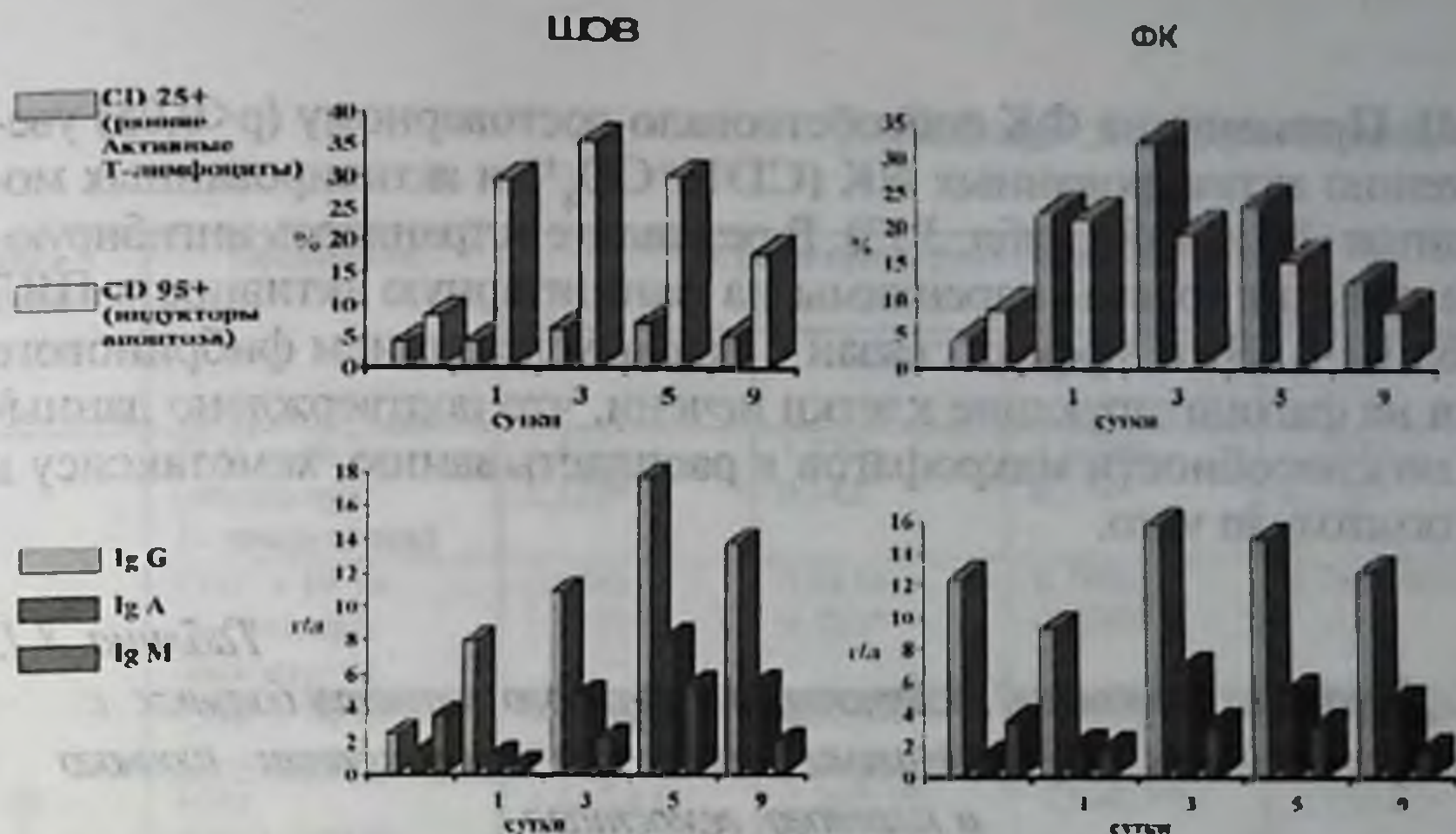


Рисунок 3.1. Влияние ФК на факторы клеточного и гуморального иммунитета больных с травматическими повреждениями печени

В указанные сроки в основной группе, по сравнению с группой шовного гемостаза, не наблюдали супрессорной реакции (увеличения $CD8^+$), снижения общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и иммунорегуляторных Т-хелперов/индукторов ($CD4^+$). ФК активировал NK ($CD16^+CD8^+$), $CD25$, $CD8^+HLA-DR^+$ (активированные Т-лимфоциты), $HLA-DR^+$ клетки (активированные моноциты). Различия в указанных показателях были достоверны в 1-3 сутки после операции ($p < 0,05$). Спонтанная пролиферация Т-лимфоцитов возрастала в основной группе на 1-3 сутки, а в группе сравнения на 3-9 сутки.

Приведенные результаты указывают на то, что фибриновый клей благоприятно воздействовал на клеточный иммунитет, принимающий непосредственное участие в сохранении иммунного гомеостаза, купировании воспалительного процесса и активизации репаративных реакций.

В гуморальном звене иммунитета регистрировали функциональную активацию В-лимфоцитов без изменения их содержания в периферической крови (табл. 3.14). В 1-5 сутки было обнаружено достоверное увеличение концентрации иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM классов в группе клеевого гемостаза ($p < 0,05$), что оказывает существенное влияние на сохранение иммунореактивности организма и функционирование полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), которые обеспечивают элиминацию деградированных клеточных элементов.

Естественную резистентность организма оценивали по функциональной активности «профессиональных» фагоцитов (табл. 3.13,

3.14). Применение ФК способствовало достоверному ($p < 0,05$) увеличению активированных НК ($CD16^+CD8^+$) и активированных моноцитов ($HLA-DR^+$, табл. 3.13). В результате устранялось ингибирующее влияние травмы паренхимы на фагоцитарную активность ПЯЛ (табл. 1.14). Этот эффект связан с прямым действием фибринового клея на фагоцитирующие клетки печени, что подтверждено данными по способности макрофагов к распластыванию, хемотаксису и фагоцитозу *in vitro*.

Таблица 3.13

Динамика изменений клеточного иммунного ответа больных с поверхностными повреждениями печени при использовании шовного и клеевого гемостаза

| Вид гемостаза | Показатели | Сроки после операции (сутки) | | | |
|-------------------------------|---|------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | 1 | 3 | 5 | 9 |
| Шов, количество больных, n=16 | CD3 ⁺ x 10 ⁹ /л (общий пул Т-лимфоцитов) | 0,986± 0,132 | 0,832± 0,129 | 1,124± 0,273 | 1,256± 0,261 |
| | CD4 ⁺ x 10 ⁹ /л (Т-хелперы/индукторы) | 0,431± 0,154 | 0,497± 0,179 | 0,533± 0,183 | 0,681± 0,195 |
| | CD8 ⁺ x 10 ⁹ /л (Т-супрессоры) | 0,356± 0,041 | 0,331± 0,094 | 0,385± 0,072 | 0,301± 0,084 |
| | ИРИ (CD 4 / CD 8) | 1,2±0,3 | 1,5±0,4 | 1,4±0,2 | 2,2±0,9 |
| | CD 16, % (макрофаги, НК) | 6,5±0,4 | 7,3±0,6 | 12,1±1,3 | 15,3±2,4 |
| | CD 16 ⁺ CD 8 ⁺ , % (активированные НК) | 12,5±0,4 | 3,3±0,5 | 2,1±0,2 | 1,9±0,3 |
| | CD20 ⁺ x 10 ⁹ /л (В-лимфоциты) | 0,173± 0,021 | 0,194± 0,033 | 0,189± 0,041 | 0,193± 0,056 |
| | CD 25 ⁺ , % (ранние активир. Т-лимфоциты) | 1,2±1,2 | 6,3±1,6 | 7,2±0,9 | 5,3±1,2 |
| | CD 8 ⁺ HLA DR ⁺ , % (активированные Т-лимфоциты) | 16,3±1,6 | 18,9±2,3 | 15,8±2,6 | 9,8±3,4 |
| | HLA DR ⁺ , % (активированные макрофаги) | 4,3±0,5 | 5,9±1,2 | 15,6±1,4 | 13,8±1,6 |
| | CD 95 ⁺ , % (индукторы апоптоза) | 29,5±2,7 | 35,8±4,1 | 30,1±3,6 | 18,2±2,4 |
| | Спонт. пролиф. Т-лимф., имп/мин | 583,6±63,8 | 2173,5± 245,4 | 3173,4± 276,5 | 1976,4± 185,6 |
| | Кон А индуциров. пролиф. Т-лимф., имп/мин | 17351,6± 1856,6 | 21659,1± 2083 | 29372,4± 2174,5 | 40789,1± 4125,6 |

Таблица 3.13 (продолжение)

| Вид гемо-стаза | Показатели | Сроки проведения операции (сутки) | | | |
|--|---|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1 | 3 | 5 | 9 |
| Фибринозный клей, количество больших, n=26 | CD3* x 10 ⁹ /л (общий пул Т-лимфоцитов) | 1,134± 0,125* | 1,379± 0,142 | 1,563± 0,139* | 1,627± 0,127* |
| | CD4* x 10 ⁹ /л (Т-хелперы /индукторы) | 0,656± 0,112* | 0,731± 0,124* | 0,798± 0,209* | 0,731± 0,132 |
| | CD8* x 10 ⁹ /л (Т-супрессоры) | 0,346± 0,091 | 0,322±0,5 | 0,315± 0,083* | 0,293± 0,064 |
| | ИРИ (CD 4 / CD 8) | 1,9±0,42* | 2,2±0,3* | 2,5±0,3** | 2,5±0,6 |
| | CD 16*,% (макрофаги, NK) | 8,3±1,2* | 14,8±2,1* | 16,9±1,4* | 9,6±2,2* |
| | CD 16*CD 8*,% (активирова NK) | 5,6±0,3* | 6,1±0,4* | 4,2±0,3* | 2,3±0,7 |
| | CD 20* x 10 ⁹ /л (В-лимфоциты) | 0,182± 0,032 | 0,189± 0,046 | 0,211± 0,051 | 0,179±0,03 |
| | CD 25*, % (ранние активир. Т-лимфоциты) | 21,9±0,9* | 32,4±1,6** | 23,4±2,1* | 12,3±1,6* |
| | CD 8*HLA DR*,% (активирован. Т-лимфоциты) | 8,9±1,1** | 16,7±1,9 | 10,9±2,1* | 6,1±1,3 |
| | HLA DR*,% (активированные макрофаги) | 9,2±1,3** | 12,5±2,4** | 10,8±2,3* | 7,2±1,9* |
| | CD 95*, % (индукторы апоптоза) | 21,3±1,3* | 19,4±2,7** | 15,7±1,1** | 8,3±1,2* |
| | Спонт. пролиф. Т-лимф., имп/мин | 1891,5± 149,7* | 4673,6± 472,1** | 6156,7± 673,4** | 2172,5± 369,0 |
| | Кон А индуциров. пролиф. Т-лимф., имп/мин | 27562,3± 1252,4** | 46217,3± 3691,6** | 56972,5± 4174,9** | 61575,3± 13974,8* |

* - p<0,05; ** - p<0,01.

Таблица 3.14

Динамика изменений гуморального иммунного ответа естественной резистентности организма у больных с изолированными повреждениями печени при гемостазе фибриновым клеем и швом (Мет)

| Вид гемостаза | Показатели | Сроки после операции (сутки) | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------|-------------|------------|------------|
| | | 1 | 3 | 5 | 9 |
| Шов, количество больных, n=16 | Ig G, г/л | 7,91±0,96 | 10,91±1,8 | 17,65±3,12 | 13,82±1,63 |
| | Ig M, г/л | 0,51±0,09 | 2,16±0,51 | 5,32±1,18 | 2,04±0,45 |
| | Ig A, г/л | 1,06±0,24 | 4,83±0,93 | 8,09±1,51 | 5,36±1,35 |
| | Спонт. НСТ, % | 1,3±0,1 | 4,1±1,2 | 8,3±1,4 | 6,3±1,1 |
| | Стимул. НСТ, % | 16,4±1,3 | 19,5±2,0 | 39,4±4,2 | 26,7±2,9 |
| | Фагоцитоз, % | 29,5±2,4 | 35,7±3,1 | 69,6±4,7 | 53,8±3,6 |
| | Фагоцитарное число, ч.м.т. | 18,6±1,9 | 21,3±2,3 | 25,7±1,7 | 30,4±4,5 |
| | Переваривание <i>S. aureus</i> , % | 29±0,7 | 4,1±0,7 | 5,3±1,1 | 4,2±0,8 |
| | Титр комплемента, усл. ед. | 5,2±0,4 | 6,1±0,3 | 5,9±0,4 | 5,5±0,3 |
| Фибриновый клей, количество больных, n=26 | Ig G, г/л | 9,26±0,89* | 15,84±1,17* | 14,93±1,65 | 12,87±1,6 |
| | Ig M, г/л | 1,83±0,24* | 3,29±0,42* | 3,16±0,53* | 1,73±0,4 |
| | Ig A, г/л | 1,97±0,52 | 6,78±0,84 | 5,42±1,12* | 4,82±0,9 |
| | Спонт. НСТ, % | 4,5±0,6* | 12,7±1,7** | 7,9±0,8 | 4,2±0,9 |
| | Стимул. НСТ, % | 21,3±1,9* | 36,4±2,6** | 48,5±1,7 | 29,3±2,8 |
| | Фагоцитоз, % | 63,1±1,2 | 89,6±2,4 | 48,2±2,6 | 49,8±4,0 |
| | Фагоцитарное число, ч.м.т. | 6,4±0,5* | 5,2±0,7* | 3,9±0,6 | 3,6±0,9 |
| | Переваривание <i>S. aureus</i> , % | 40,1±2,3** | 59,8±1,6** | 30,7±2,3 | 26,4±1,9 |
| | Титр комплемента, усл. ед. | 7,8±1,2** | 6,9±1,4 | 5,2±0,6 | 4,75±0,1 |

*-p<0,05; **-p<0,01.

Возрастал не только процент фагоцитоза в основной группе, по сравнению с группой шовного гемостаза, но и их переваривающая способность микробных тел *S. aureus*. Оксидазная способность в основной группе так же была на 1-3 сутки достоверно выше (p<0,05) при использовании фибринового клея, чем в группе гемостатического шва, где эти показатели возрастали после 3-х суток (табл.17). Увеличение в указанные сроки оксидазной активности нейтрофилов с одновременной активацией фагоцитоза и их переваривающей способности предотвращало срыв экссудативного воспаления в гнойно-септическое.

У этих же пациентов параллельно определяли уровень провоспалительных (ФНО α , IL-1 β , IL-6), противовоспалительного (IL-4) и иммунорегуляторного (IL-2) цитокинов, которые оказывают влияние как на выраженность воспалительной реакции, так и на ход репаративных процессов в тканях печени (табл. 3.15, рис. 3.2).

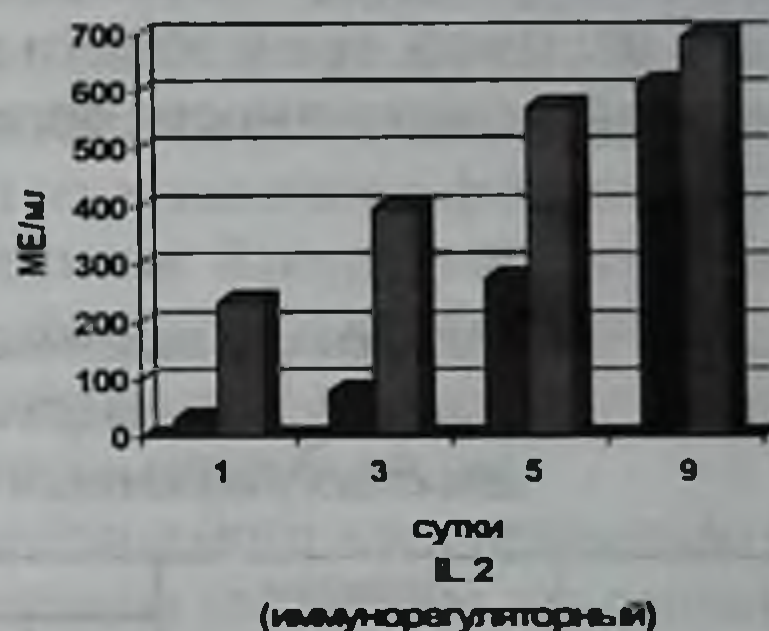
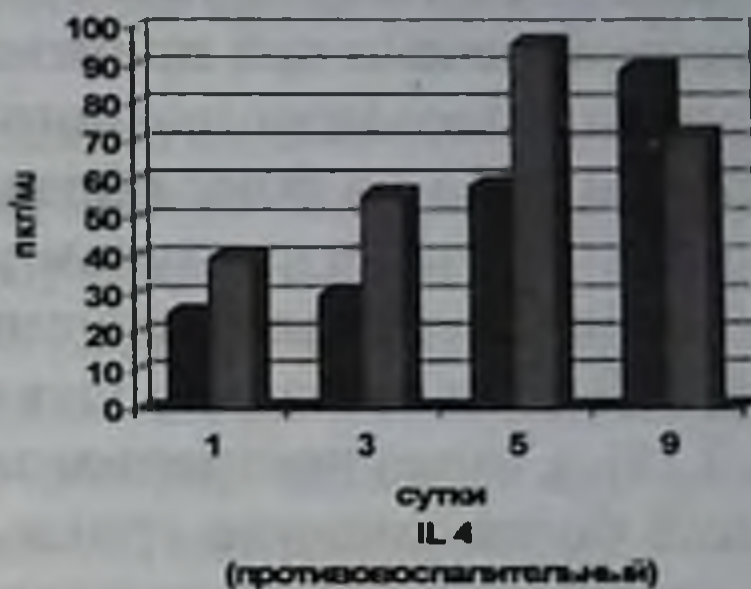
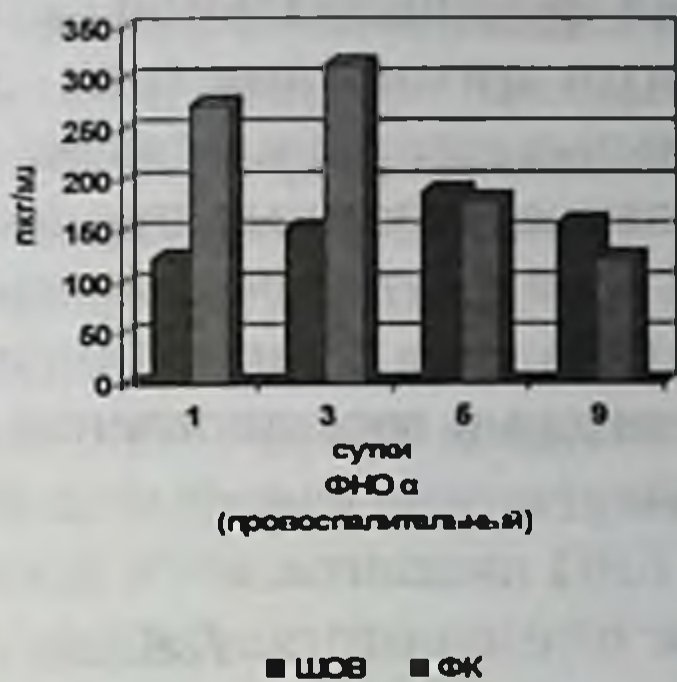


Рисунок 3.2. Динамика синтеза цитокинов у больных с изолированными поверхностными повреждениями печени при различных видах гемостатической обработки.

При использовании фибринового клея с 1 суток после операции в крови у больных основной группы выявляли усиленный сбалансированный синтез цитокинов с развитием раннего «цитокинового взрыва» (табл. 18). На 3 сутки после операции у больных основной группы резко возрастал уровень ФНО α и IL-1 β . Дальнейшее их нарастание ингибировалось возрастающей продукцией IL-6, а с 5 суток снижение провоспалительных цитокинов происходило за счет увеличения синтеза противовоспалительного IL-4, который обеспечивал полную регрессию «цитокинового взрыва» и снижал воспалительную реакцию. IL-2 инициировал пролиферативные процессы. Непосредственно при аппликации фибринового клея на поврежденную ткань начинали действовать как IL-2, содержащийся в препарате, так и IL-2, который синтезировался CD4⁺-лимфоцитами, в активации которых так же участвовал фибриновый клей (табл. 3.13). Такая сложная взаимосвязь позволи-

ла объяснить молекулярные основы более ранней репарации поврежденной печени при применении фибринового клея.

При использовании шовного гемостаза репаративные процессы происходили на фоне выраженных воспалительных реакций, что проявлялось в длительном увеличении концентрации СРБ и титра комплемента на фоне снижения функциональной активности ПЯЛ, включая продукцию ими цитокинов (рис. 3.2, табл. 3.15). Синтез противовоспалительных цитокинов так же нарастал в более поздние сроки. Все вышеуказанные процессы были сдвинуты в группе сравнения с 1-3 на 5 сутки по сравнению с основной группой, что оказывало влияние на функционирование как местного, так и общего иммунитета и восстановление естественной резистентности организма.

Таблица 3.15

Динамика синтеза провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов у больных с изолированными поверхностными повреждениями печени при гемостазе фибриновым клеем и швам (Мёт)

| Вид гемостаза | Цитокины | Сроки после операции (сутки) | | | |
|--------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| | | 1 | 3 | 5 | 9 |
| Шов. n=16 | ФНО α , пкг/мл | 123,4 \pm 10,2 | 152,9 \pm 12,4 | 188,8 \pm 15,6 | 158,5 |
| | IL-1 β , пкг/мл | 61,8 \pm 9,6 | 79,5 \pm 3,7 | 102,4 \pm 7,3 | 87,5 |
| | IL-2, МЕ/мл | 31,9 \pm 8,4 | 80,6 \pm 10,9 | 276,2 \pm 49,1 | 611,4 |
| | IL-4, пкг/мл | 25,3 \pm 3,1 | 30,2 \pm 4,8 | 58,6 \pm 3,7 | 89,1 |
| | IL-6, пкг/мл | 62,9 \pm 4,5 | 89,8 \pm 9,1 | 142,4 \pm 4,8 | 134,2 |
| Фибриновый клей. n=26 | ФНО α , пкг/мл | 273,4 \pm 16,2** | 312,9 \pm 22,4** | 180,4 \pm 19,1 | 123,6 11,3 |
| | IL-1 β , пкг/мл | 129,7 \pm 21,3** | 196,3 \pm 19,2** | 81,7 \pm 10,6* | 64,8 |
| | IL-2, МЕ/мл | 234,3 \pm 28,3** | 395,8 \pm 41,3** | 572,4 \pm 36,9** | 693,6 |
| | IL-4, пкг/мл | 39,8 \pm 6,9* | 56,2 \pm 9,1* | 95,9 \pm 14,2** | 71,5 |
| | IL-6, пкг/мл | 73,5 \pm 8,4 | 153,2 \pm 11,6** | 129,5 \pm 15,2 | 82,7 |

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

При изучении коагуляционного потенциала крови у больных с небольшой кровопотерей и незначительным механическим повреждением паренхимы печени нормокоагуляцию на 3 сутки после операции отмечали у 90% больных основной группы и 45%

больных группы сравнения, где в эти же сроки у 65% больных сохранялась анемия ($p < 0,05$).

Антимикробные свойства фибринового клея «in vitro» оценивали по фагоцитарной активности моноцитов, проинкубированных с адгезивом. Способность моноцитов к фагоцитозу микробных тел *E.coli*, меченных ^3H -уридином, увеличивалась в 1,9 раз (25317,9±249,9 имп/мин на культуру) по сравнению с моноцитами крови донора ($p < 0,05$). Антимикробные свойства фибринового клея «in vitro» подтверждены данными, полученными по увеличению % фагоцитоза, переваривающей способности нейтрофилов, их оксидазной активности и нарастанию количества активированных моноцитов (HLA-DR⁺) в группе клеевого гемостаза (табл. 3.13). Уровень провоспалительных цитокинов ФНО α , IL-1 β , IL-6, в области травмы печени при использовании фибринового клея возрастал как из-за активации ПЯЛ, так и из-за наличия в фибриновом клее высокой концентрации этих же цитокинов. В результате, напрямую активировались «профессиональные» фагоциты и купферовские клетки печени, что способствовало более интенсивной деградаци и элиминации разрушенных клеточных элементов и микробных тел.

Таким образом, применение фибринового клея приводило в 1-3 сутки после операции как к увеличению количества иммунокомпетентных клеток, так и к нарастанию их функциональной активности, возрастала концентрация провоспалительных цитокинов, активировалась вся фагоцитарная система (табл. 3.13, 3.14). При этом сохранялись регуляторные обратные связи, так как к 5 суткам после операции «цитокиновый взрыв» быстро купировался за счет накопления конкурентного провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-4 (табл. 3.15), что в свою очередь снижало продукцию острофазных белков (табл. 3.14, 3.15). Увеличение концентрации иммунорегуляторного IL-2 при использовании фибринового клея способствовало более раннему развитию репаративного процесса в области травмы паренхимы печени у больных основной группы.

Заслуживает внимания впервые выявленный при травме печени феномен конкурентного ингибирования интерлейкином IL-1 β апоптоза клеток с рецептором CD95⁺ который является маркером запрограммированной клеточной смерти [25]. Было обнаружено, что чем выше в крови концентрация IL-1 β , тем ниже концентрация CD95⁺-лимфоцитов. При применении фибринового клея эта причинно-следственная связь имела высокую степень корреляции ($r = 0,73$). Указанная закономерность была связана как со снижением интенсивности воспалительной реакции, так и с интенсификацией пролиферативно-репаративных процессов у больных с клеевым гемостазом.

Фибриновый клей способствовал быстрой репарации, сдерживал развитие системной воспалительной реакции, активно влиял на восстановление иммунорегуляторных механизмов с адекватной активацией макрофагально-моноцитарной системы, в частности, купферовских клеток печени. Фибриновый клей препятствовал развитию посттравматического и послеоперационного иммунодефицита, предотвращал возможное развитие инфекционных осложнений. Фибриновый клей ингибировал переход фазы экссудативного воспаления в гнойно-септическое, устранял проявления дисфункции иммунной системы, уменьшал апоптоз клеток и ингибировал супрессорные механизмы, что способствовало восстановлению синтетических и репаративных процессов в поврежденной ткани печени.

Активное влияние фибринового клея на ход процессов заживления имело отчетливые клинические проявления, так в основной группе наблюдения объем серозно-геморрагического отделяемого по страховочному дренажу был достоверно ниже, чем в группе сравнения, отсутствовали случаи абсцедирования раны печени. У 90% больных основной группы с поверхностными повреждениями печени эхооднородность ткани печени наблюдали к 8-9 суткам, что совпадало с динамикой восстановления биохимических показателей. В то время как при использовании шовного гемостаза, эхооднородность паренхимы печени при поверхностном повреждении достигалась к 8-9 суткам у 60% больных ($p < 0,05$). У 15% больных группы сравнения наблюдали инфицированные жидкостные скопления в области ушитой раны паренхимы или в подпеченочном пространстве, сопровождавшиеся общими явлениями интоксикации, которые требовали пункционного лечения и дополнительной антибактериальной терапии, что увеличило средние сроки лечения до 15-17 суток, по сравнению с 10 днями для больных основной группы.

Таким образом, разностороннее действие фибринового клея на поврежденные ткани печени на молекулярном, клеточном и органном уровнях, его влияние как на местные процессы, так и на иммунологические реакции и естественную резистентность организма способствовали улучшению результатов лечения больных при использовании адгезива. Следует подчеркнуть, что основной задачей данного раздела было изучение тонких механизмов посттравматического воспаления и регенерации под воздействием ФК, поэтому в основную группу и группу сравнения вошли больные с поверхностными изолированными повреждениями печени, без тяжелой сопутствующей патологии, но даже у этих больных общие результаты лечения отличались весьма существенно.

Результаты клинического применения фибринового клея при обработке ран печени полностью совпадали с результатами эксперимента по гемостатическим свойствам адгезива и его влиянию на процессы репарации тканей печени у мышей, а так же аналогичны иммунологическим данным эксперимента по формированию толстокишечного анастомоза у кроликов, что подтверждало общий характер выявленных эффектов фибринового клея.

К особенностям действия ФК у больных с травмой печени следует отнести сохранение его гемостатического эффекта в условиях прогрессирующей коагулопатии и шоковых нарушениях микроциркуляции. Адгезив сохранил свои свойства иммуномодулятора и источника иммунорегуляторных агентов, в условиях травматического шока и посттравматической иммунодепрессии. Он активно стимулировал репарацию и препятствовал развитию гнойно-септических осложнений, несмотря на травматическое и шоковое постгипоксическое повреждение ткани печени.

Представленные данные по иммунологическому действию и клиническому эффекту, оказываемому ФК на репаративные процессы в поврежденном участке печени, свидетельствуют о целесообразности применения этого адгезива при обработке травматических повреждений паренхиматозных органов. Адгезив может быть успешно применен совместно с методами физического и шовного гемостаза, удобен для лапароскопического использования.

3.1.4. Применение ФК для обработки тканей печени в других клинических ситуациях

Мы неоднократно использовали фибриновый клей для гемостатической обработки поверхности печени в ходе выполнения холецистэктомии и резекции печени. Наш опыт клинического применения полученного адгезива начинался с обработки ложа желчного пузыря после холецистэктомии (табл. 3.16). У первых 7 пациентов в ходе плановой холецистэктомии гемостаз был достигнут изолированной аппликацией фибринового клея. Послеоперационный период протекал гладко, отделяемое по страховочному дренажу практически отсутствовало, УЗИ на 7-10 сутки не выявило патологических изменений тканей печени и подпеченочного пространства. В последующем мы не использовали фибриновый клей при типичной холецистэктомии. Остальные случаи (всего 30 больных) применения фибринового клея связаны с необходимостью остановки диффузного капиллярного кровотечения при выраженной крово-

точности тканей печени из-за механической желтухи, цирроза печени, выраженных воспалительных изменений.

Фибриновый клей применяли как изолированно, так и дополнительно к шовному и коагуляционному гемостазу. Применение адгезива позволило нивелировать неблагоприятное воздействие механического сдавления паренхимы или коагуляционного струпа на последующую репарацию.

Таблица 3.16

Клеевой гемостаз ложа желчного пузыря в ходе выполнения холецистэктомии.

| Характер заболевания | Характер использования ФК | | |
|--|---------------------------|----------|-------------------------|
| | Только ФК | ФК + Шов | ФК + Электрокоагуляция. |
| 1. Хр. калькулезный холецистит: | | | |
| - открытая холецистэктомия | 8 | 3 | 5 |
| - лапароскопическая холецистэктомия | - | - | 5 |
| 2. О. флегмонозный калькулезный холецистит | 3 | 2 | 6 |
| 3. Сопутствующий* холедохолитиаз | 3 | - | 2 |
| Всего 37 б-х | 14 | 5 | 18 |

* — в этих случаях холецистэктомия в условиях механической желтухи, вклиненного камня БДС дополнялась холедохотомией, холедохолитотомией, дренированием холедоха по Керу

Во всех случаях применение фибринового клея предотвратило развитие в послеоперационном периоде рецидива крове- и желчеистечения, образования патологических жидкостных скоплений и абсцедирования в ложе желчного пузыря, в том числе при выполнении операции в условиях гнойного процесса или механической желтухи.

Лапароскопическое использование фибринового клея было так же связано с необходимостью дополнительного гемостаза в условиях кардиального цирроза печени. Эндоскопическое нанесение адгезива существенно сократило время достижения окончательного гемостаза, уменьшило уровень интраоперационной кровопотери. Эндоскопическое нанесение нашего варианта фибринового клея оказалось значительно проще, чем описанные методы лапароскопического введения «ТахоКомба» [74], хотя в эндохирургии остаются проблемы стекания жидкого препарата с вертикальной кровотокающей поверхности. Эти недостатки удастся частично решить

путем одновременного нанесения обоих компонентов адгезива, изменением положения больного, подведением к ложу пряди большого сальника. Однако универсального варианта фибринового клея, способного и заполнять полости и распластываться по поверхности, одинаково удобного для открытой и эндоскопической хирургии конечно же нет. Мы не противопоставляем официальные фибрин-коллагеновые препараты и жидкие варианты фибринового клея, но пытаемся показать, что каждый из них имеет свою область наиболее рационального применения.

Наш опыт использования варианта фибринового клея при резекции печени мал, но мы упоминаем его, чтобы еще раз продемонстрировать способности фибринового клея не только как гемостатика, пригодного для совместного применения с методами физического воздействия, но и мощного стимулятора упорядоченной репарации. В современной отечественной литературе преимущественно упоминается «Тахокомб» [44, 257, 315]. С его применением связывают уменьшение объема интраоперационной кровопотери и скорости достижения гемостаза, в том числе в условиях гипокоагуляции, которая развивается на фоне массивной травмы печеночной паренхимы или предсуществовавшего холестаза. К слабым сторонам фибрин-коллагеновых пластин относят их жесткость и невозможность моделирования на неровной поверхности, что в ряде случаев вызывает отслоение пластины и образование гематом. «ТахоКомб» достоверно не снижает количество желчных осложнений, но уменьшает количество реактивных плевритов [44, 258].

Мы применили фибриновый клей в ходе резекции печени у 6 пациентов, в том числе в ходе выполнения 3 гемигепатэктомий (1 по поводу гемангиомы, 2 по поводу абсцессов печени), 3 резекций отдельных сегментов печени по поводу метастазов колоректального рака. Одновременное нанесение компонентов клея на раневую поверхность, а так же дополнительное подведение к культе печени обычной гемостатической коллагеновой губки позволяли предотвратить стекание препарата с вертикальной раневой поверхности. Клей заполнял все неровности паренхимы, препятствуя образованию остаточных полостей. Использование адгезива сократило время достижения окончательно гемостаза, независимо от вида аппаратной диссекции печени (в нашем опыте электронож, УЗ-диссектор). Течение послеоперационного периода у всех больных было гладким, без образования патологических жидкостных скоплений и длительной интоксикации, даже при выпол-

нении резекции печени у пациентов с абсцессами печени, развившимися на фоне гнойного холангита.

Наш опыт подтверждает целесообразность применения ФК для обработки поверхности печени в различных клинических ситуациях не только как гемостатика, который не вызывает дополнительную альтерацию тканей, но и активного стимулятора репарации. ФК уменьшает повреждающее воздействие аппаратного гемостаза на паренхиму печени, препятствует развитию гнойно-септических осложнений и грубой рубцовой деформации тканей органа.

3.2. Использование фибринового клея при травматических повреждениях селезенки

Травматические повреждения селезенки практически не уступают по частоте повреждениям печени, составляя 20-40% среди травм органов брюшной полости [2, 248, 277]. Спленэктомию выполняют у 60-100% больных [2, 131, 277, 347]. Длительное время интерес к органосохраняющим операциям при травме этого органа проявляли преимущественно детские хирурги, поскольку риск развития «постспленэктомического гипоспленизма» в виде снижения толерантности к инфекции и увеличения числа гнойных осложнений, вплоть до развития постспленэктомического сепсиса, особенно велик у детей первых лет жизни [47, 277]. Большие статистические исследования указывают, что удаление этого важного органа кроветворной системы, даже во взрослом возрасте нередко приводит к развитию не только гнойных [192, 277, 285], но и тромботических осложнений с развитием гипокоагуляционных кровотечений, эмболии легочной артерии и портальной гипертензии [131].

Методы ушивания ран селезенки известны давно [277, 347], но поскольку орган имеет густую сеть сосудов, малое количество опорной (соединительной) ткани и депонирует большие объемы крови, то швы часто прорезываются, а из мест вкола иглы нередко возникает довольно сильное кровотечение. Итогом чаще всего является спленэктомия [164]. Большого успеха достигают методики ушивания в комбинации с лигированием элементов сосудистой ножки [13, 277, 248].

Возможности органосохраняющих операций существенно расширились с появлением новых методов гемостаза. Для остановки кровотечения из поверхностных повреждений полюсов и диафрагмальной поверхности органа в небольшом числе наблюдений с примерно

одинаковым успехом применяют аппаратную коагуляцию [2, 164, 511], биологические адгезивы, в частности, фибриновый клей (преимущественно дополнительно к спленорафии) [73, 74, 401, 407, 445, 465, 484, 485], окутывание сеткой из полиглактина 910 [277, 347, 464]. Травма в области ножки селезенки и фрагментация органа служат показаниям к спленэктомии, по возможности с ауотрансплантацией её фрагментов [2, 131, 192, 347].

В то же время, именно отрыв желудочно-селезеночной связки от капсулы в области ворот, наряду с надрывами другой локализации характерен для повреждений селезенки в ходе выполнения любых хирургических вмешательств [47, 73, 165]. Вынужденная спленэктомия повышает травматичность операции, предрасполагает к развитию в послеоперационном периоде гнойных осложнений [47]. Чаше селезенка травмируется в ходе выполнения селективной проксимальной ваготомии и резекции желудка, а именно в этих случаях она особенно нежелательна, так как возможен некроз культи желудка из-за недостаточной васкуляризации [47, 165]. В этих случаях для остановки кровотечения в области ворот предложена спленорафия с тампонадой раны желудочно-селезеночной связкой и передней стенкой желудка. Опыт подобных операций единичен [47], фибриновый клей не применяли в этих случаях в качестве дополнительного гемостатика. Применение «Тахокомба» в области ворот селезенки не рекомендуется производителем [74].

3.2.1. Клиническое применение фибринового клея при повреждениях селезенки

Фибриновый клей применен нами для гемостатической обработки травматического повреждения селезенки I-III степени по O.I.S. [459] у 13 больных в возрасте от 19 до 92 лет, находившихся на лечении в ГКБ №7 г. Москвы в 1994-2003 гг. В состоянии геморрагического и травматического шока находились 5 пациентов. Аппликацию фибринового клея выполняли изолированно при надрывах капсулы или дополняли прошиванием, фиксацией гемостатической губки, дополнительной перевязкой селезеночной артерии по методу Э.П.Сафронова [248] в случае глубоких повреждений, в 1 случае остановку кровотечения из капсулы селезенки осуществили лапароскопически.

Надежность гемостаза интраоперационно и в послеоперационном периоде оценивали аналогично методам, использованным при травме печени. Кроме оперативного пособия всем больным проводили комплексную коррекцию кровопотери, водно-электролитных

и белковых расстройств, антибактериальную терапию, лечение сопутствующих травматических повреждений и заболеваний.

Причиной повреждения селезенки у 5 больных была закрытая травма живота, в 7 случаях имело место ятрогенное повреждение в ходе выполнения различных операций на органах брюшной полости (табл. 3.17, 3.18).

Таблица 3.17

Причины травматического повреждения селезенки.

| Причины повреждения селезенки | Количество человек |
|----------------------------------|--------------------|
| Закрытая травма живота | 6 |
| Ятрогенные повреждения селезенки | 7 |
| Всего больных: | 13 |

Ятрогенные повреждения селезенки возникли в ходе выполнения плановых и экстренных вмешательств на желудке, двенадцатиперстной и ободочной кишке, холедохе. Резекцию желудка по Бильрот – II выполняли по поводу язвенной болезни и рака антрального отдела желудка, левостороннюю гемиколэктомию по поводу стенозирующего рака нисходящей ободочной кишки, резекцию общего желчного протока по поводу опухоли Клацкина. В экстренной хирургии ятрогенное повреждение селезенки возникло в ходе ушивания сквозного ранения луковицы двенадцатиперстной кишки (табл. 3.18).

Таблица 3.18

Вид операций, в ходе которых возникло повреждение селезенки.

| Операции, в ходе которых была повреждена селезенка | Количество человек |
|---|--------------------|
| Резекция желудка по Б II | 3 |
| Левосторонняя гемиколэктомию | 1 |
| Селективная проксимальная ваготомия | 1 |
| Резекция общего желчного протока по поводу опухоли Клацкина | 1 |
| Ушивание ран ДПК | 1 |
| Всего больных: | 13 |

В группу наблюдения вошли больные с поверхностными повреждениями органа. Объем внутрибрюшной кровопотери колебался от 50 до 800 мл, в 5 случаях имелись надрывы капсулы в области ворот селезенки (табл. 3.19).

Таблица 3.19

Вид повреждения селезенки и объем внутрибрюшной кровопотери.

| Оцениваемые параметры | n=13 |
|-------------------------------|----------|
| Вид разрыва: | |
| центральный | 5 |
| периферический | 7 |
| Глубина разрыва: | |
| надрыв капсулы | 4 |
| разрыв до 1 см | 7 |
| разрыв более 1 см | 2 |
| Объем кровопотери, мл: | |
| средняя кровопотеря | 260±17,8 |
| до 100 | 4 |
| от 100 до 500 | 5 |
| более 500 | 3 |

У всех пациентов было продолжающееся диапедезное кровотечение. У них применили фибриновый клей изолированно или в комбинации с гемостатической губкой и различными вариантами шовного гемостаза (табл. 3.20). Лигирование селезеночной артерии произведено только у 3-х пациентов с закрытой травмой живота, и разрывами селезенки длиной до 2-3 см. Операцию завершали дренированием левого поддиафрагмального пространства.

Таблица 3.20

Характер выполненного гемостаза у больных с повреждением селезенки.

| Характер выполненного гемостаза | n=13 |
|-----------------------------------|------|
| Аппликация ФК | 4 |
| ФК+ушивание | 3 |
| ФК+перевязка селезеночной артерии | 3 |
| ФК+ коллагеновая губка | 2 |
| Лапароскопическая аппликация ФК | 1 |

Лапароскопический гемостаз центрального надрыва капсулы селезенки у больной 64 лет с закрытой травмой живота на фоне кардиального цирроза печени выполнили с помощью аппликации фибринового клея. Таким образом, при небольших повреждениях возможен эндоскопический гемостаз фибриновым клеем.

Во всех 7 случаях ятрогенных повреждений использование фибринового клея позволило избежать спленэктомии и возможного развития послеоперационных осложнений.

В 4 случаях ятрогенных повреждений, случившихся в ходе операций на желудке, имелись активно кровоточащие надрывы в области ворот селезенки. Во всех случаях осуществили аппликацию фибринового клея с дополнительной тампонадой гемостатической губкой, без лигирования сосудов ворот селезенки. Это позволило избежать тяжелых ишемических осложнений со стороны стенки желудка. Понятно, что в подобной ситуации использовать ригидную пластину «Тахокомба» не представляется возможным.

Клинический пример. Больная Г., 74 лет И.Б. № 11262, оперирована 01.06.94. по поводу малигнизированного полипа в области угла желудка T₇N₀M₀ - выполнена субтотальная резекция по Б1. В ходе операции произошло десерозирование капсулы в области ворот селезенки до 1 см длиной. Попытка ушивания разрыва привела к увеличению площади активно кровоточащей поверхности до 1,5 x 2 см, нанесен фибриновый клей с временной тампонадой сальником — кровотечение остановлено. Послеоперационный период протекал гладко, больная выписана для амбулаторного наблюдения.

В этом случае фибриновый клей позволил избежать спленэктомии, вынужденного расширения объема операции.

В послеоперационном периоде не было рецидивов внутрибрюшного кровотечения и гнойно-септических осложнений со стороны органов брюшной полости, что подтверждено результатами УЗ-мониторирования. Во всех описанных наблюдениях наступило выздоровление больных. Летальных исходов не было.

Таким образом, использование фибринового клея позволило избежать нежелательной спленэктомии у больных при плановых и экстренных вмешательствах.

Глава 4. Использование фибринового клея для эндоскопической остановки гастродуоденального кровотечения

4.1. Применение фибринового клея при язвенном гастродуоденальном кровотечении

Лечение больных с острым гастродуоденальным кровотечением остаётся одной из наиболее сложных и дискуссионных проблем хирургии [49, 65, 75, 84, 105, 116, 142, 155, 167, 173, 197, 219, 271, 274, 308, 323, 343, 370, 483]. Невозможно преувеличить тот вклад, который внесла гибковолоконная эндоскопия в диагностику и лечение пациентов с желудочно-кишечным кровотечением. По данным ведущих авторов, в настоящее время неотложную ЭГДС выполняют почти 100% этих больных, первичный эндоскопический гемостаз осуществляется в 95-98% случаев и оказывается эффективен более чем у 90% больных [65, 138, 212, 288, 321]. Для эндоскопической остановки гастродуоденального кровотечения практически с одинаковым успехом используют как способы физического воздействия, так и инъекционные методы, основанные на введении этанола, склерозантов, синтетических клеев [10, 26, 49, 57, 65, 138, 139, 212, 256, 288, 296].

В то же время надежды, возлагавшиеся на эндоскопический гемостаз, как метод окончательной остановки кровотечения, оправдываются не в полной мере и подвергаются сомнению даже авторами, посвятившими многие годы разработке этой проблемы [76, 116, 167]. У больных с кровотечением из хронической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки число рецидивов достигает 12-40% а летальность среди пациентов, оперированных на высоте повторного кровотечения 30-70% [49, 76, 116, 174, 321].

Поэтому в настоящее время преобладает активная тактика, в рамках которой, эндоскопический гемостаз после остановки кровотечения в стадии FI-IIa по J.A.Forest [391] рассматривают как временный, позволяющий отсрочить рецидив кровотечения на 24-48 часов и подготовить больного к срочному оперативному вмешательству [76, 84, 116, 138, 167, 197, 321]. Подобная тактика позволила уменьшить число рецидивов и снизить летальность до 10-12% по статистике большинства стащи-

онаров [84, 138, 167]. В дальнейшем в рамках активной хирургической тактики эта цифра практически не снижается, так как существует группа больных с гастродуоденальным кровотечением, у которых риск экстренной операции на высоте кровотечения практически равен риску смерти от продолжающегося кровотечения [49, 65, 197, 271]. Это, в первую очередь, больные пожилого и старческого возраста с крайне отягощенным соматическим анамнезом, доля их достигает 30% и будет увеличиваться [16, 49, 116, 196]. Именно эти больные и становятся объектом для самых отчаянных эндоскопических процедур, связанных с пролонгированным эндоскопическим гемостазом [49, 65, 271, 274, 288, 321], повторной эндоскопической остановкой рецидивного кровотечения [65, 212, 271, 288], биэндоскопическими манипуляциями [90, 170, 245] и другими методами [49, 139, 214, 216, 288], имеющими целью избежать вынужденную операцию на высоте кровотечения. Подобная «операция отчаяния» всегда будет выполнена в минимальном объеме из-за риска летального исхода [76, 84, 116, 271], а значит, сохраняется опасность рецидива язвообразования и нового кровотечения [76].

Современные работы по изучению морфологических основ язвообразования в условиях кровотечения убедительно показывают, что рецидив кровотечения связан с прогрессирующим ишемическим некрозом язвенного дефекта в периульцерогенной зоне из-за системных гемодинамических расстройств вследствие синдрома массивной кровопотери и фоновой хронической ишемии [75, 76, 274, 275, 323]. В этой связи становится понятным, почему все методы, основанные на коагуляции и введении агрессивных жидкостей вызывают временный гемостатический эффект с неизбежным увеличением в последующем зоны некроза и частым рецидивом кровотечения [274, 288]. Их побочные эффекты наиболее выражены у самых тяжелых больных, с несомненно сниженным репаративным потенциалом, которые наиболее нуждаются в малоинвазивных методах остановки гастродуоденального кровотечения, как практически единственном шансе избежать летального исхода [65, 271, 288].

Помимо неизбежной дополнительной альтерации тканей, применение физического гемостаза может осложниться перфорацией стенки органа [78, 92], поскольку мы каждый раз руководствуемся предполагаемой, а не действительной глубиной ожогового некроза. По сравнению с коагуляцией, при использовании инъекционного гемостаза с применением склерозантов и синтетического клея чаще встречаются не острые, а отсроченные перфорации, связанные с распространяющимся на фоне агрессивной жидкости некрозом стенки органа [10, 78].

Возможность развития подобных осложнений увеличивается в условиях плохой видимости источника кровотечения, на фоне массивного кровотечения, явлений грубой язвенной деформации и стеноза, а так же при патологическом истончении стенки органа, при нахождении большой каллезной язвы на задней стенке двенадцатиперстной кишки или на малой кривизне желудка при пенетрирующей язве. Ведущие центры продолжают выделять подобные клинические ситуации как противопоказания для эндоскопического гемостаза, при отсутствии высококлассного специалиста [271].

Следует подчеркнуть, что все методы, основанные на применении физической энергии, не могут заменить ручное или механическое прошивание крупных сосудов [55, 315, 325, 331, 339]. В гибковолоконной эндохирургии это привело к созданию целого ряда методов эндолигирования и эндоклипирования через сверхширококанальные эндоскопы, однако эти технологии эффективны пока преимущественно при мягкотканых образованиях, опыт их клинического применения невелик, высокая стоимость тормозит дальнейшее развитие метода [288].

Особняком среди современных гемостатических технологий стоит рентгеноэндоваскулярный гемостаз как эффективный способ малоинвазивного механического закрытия кровоточащего сосуда изнутри [28, 271, 299]. Применение метода для остановки гастродуоденального кровотечения ограничивается не только необходимостью в целом комплексе особого оборудования и квалифицированном враче-ангиографисте, но и анатомическими особенностями ангиоархитектоники желудка и двенадцатиперстной кишки, а так же целым рядом проблем, связанных с длительностью данной процедуры и её переносимостью больным, находящимся в тяжелом состоянии [271].

В литературе описаны варианты инъекционной остановки язвенного кровотечения с применением фибринового клея, обычно в комбинации с сосудосуживающими веществами и склерозантами [91, 349, 411, 471, 488, 515]. В рандомизированных исследованиях инъекция под язву фибринового клея, по сравнению с инъекцией адреналина и склерозантов, существенно не уменьшила числа рецидивов [471], что вполне объяснимо, ибо специфическая методика инъекции двухкомпонентного фибринового клея под дно язвенного дефекта через особый двухпросветный инжектор четко не разработана. Типичный инъекционный гемостаз выполняется из нескольких точек вокруг язв в надежде первоначально сдавить на

протяжении эрозированный сосуд [288]. Истинное расположение этого сосуда variabelно и надежно прослеживается лишь с применением эндосонографии [288] (метод находится в стадии разработки, практически не распространен в нашей стране, весьма сложен и трудоемок с учетом клинической ситуации язвенного кровотечения, хотя данные об его апробации имеются в отечественной литературе [288]). В результате инъекции в наиболее вероятные точки, сгусток полимеризованного фибрина может оказаться в стороне от основного источника кровотечения.

Комбинация коагуляционного и инъекционного гемостаза позволяет увеличить число случаев успешной остановки активного кровотечения [156, 262, 288], но не уменьшает количество рецидивов, связанных с прогрессирующей деструкцией тканей [76, 321]. В последние годы в литературе встречается все больше попыток разработки методов комбинированного гемостаза, основанных на дополнительном аппликационном использовании разнообразных химических и биологических препаратов, опосредованно стимулирующих коагуляционный каскад и репарацию [10, 49, 156, 163, 220, 242, 258, 338]. В условиях язвенного кровотечения резко повышается фибринолитическая активность, наблюдается выраженное истощение компонентов свертывающей системы, в первую очередь фибриногена, с тенденцией к развитию гипокоагуляционного синдрома [38, 61]. Это резко снижает эффективность опосредованных активаторов свертывающей системы, поэтому попытки их изолированного применения при активном кровотечении и массивном сгустке признаны неэффективными большинством авторов [57, 156, 242]. Однако, они положительно влияют на скорость заживления язвенного дефекта, пригодны для многократного нанесения с профилактической целью и, таким образом, способствуют уменьшению числа рецидивов кровотечения. Вопрос целесообразности подобных комбинаций только начинает прорабатываться. В доступной нам литературе встречаются единичные попытки аппликационного применения фибринового клея как дополнительного гемостатика [254], теоретические основы и методика его гемостатического применения в изолированном виде и в комбинации с другими способами при гастродуоденальном кровотечении практически не разработаны.

4.1.1. Клиническое применение фибринового клея для эндоскопической остановки гастроуденального кровотечения

Фибриновый клей применили у 568 больных (основная группа), находившихся на лечении в ГКБ № 7 г. Москвы в 1994-2003 гг. по поводу острого гастроуденального кровотечения язвенной и неязвенной этиологии (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Применение ФК при остром гастроуденальном кровотечении

| Причина гастроуденального кровотечения | Количество больных | |
|--|--------------------|-------|
| Хр. язва желудка и ДПК | 315 | 55,5% |
| Острые гастроуденальные изъязвления | 87 | 15,3% |
| Синдром Меллори-Вейсса | 112 | 19,7% |
| Кровоточащие опухоли желудка | 32 | 5,6% |
| Прочие причины * | 22 | 3,9% |
| Всего больных | 568 | 100% |

* - в том числе кровотечение из области БДС после выполнения ПСТ, из линии желудочного шва и язв анастомозов (эти больные будут описаны в главе 4.4).

Во всех случаях фибриновый клей наносили путем последовательной аппликации I и II компонентов через катетер, проведенный по манипуляционному каналу эндоскопа на кровоточащую поверхность. В результате в области изъязвления формировался сгусток фибрина, плотно связанный с дефектом слизистой. Эффективность первоначального гемостаза оценивали визуально. В последующем, на фоне комплексной антисекреторной терапии (около 50% больных в 1-2 сутки получали парентеральные формы H₂-блокаторов второго поколения), коррекции кровопотери и патологических расстройств различных органов и систем, мониторинга показателей центральной гемодинамики, уровня гемоглобина и гематокрита, больным выполняли повторное эндоскопическое исследование через каждые 4-8-12 часов с повторным нанесением фибринового клея до появления отчетливых признаков репарации язвенного дефекта (уменьшения глубины и размеров язвенного кратера, уменьшения отека краев и появления очагов краевой эпителизации), что расценивали, как местные признаки устойчивого гемостаза. В ходе пролонгированного

эндоскопического гемостаза через 4-6 часов язвенный кратер очищался от избыточной части сгустка, и, нередко, становился видимым тромбированный сосуд – в этом случае аппликацию фибринового клея комбинировали с прецизионной паравазальной инъекцией 2-4 мл 24% раствора этанола. В ряде случаев, в условиях достаточной видимости источника кровотечения, комбинированный гемостаз выполняли в ходе первого исследования. Метод пролонгированного комбинированного эндоскопического гемостаза с применением фибринового клея признан оригинальным, получен патент РФ № 2217076 от 27.11.03., его использование оказалось чаще необходимым в группе крайне тяжелых больных с высоким риском летального исхода.

4.1.2. Результаты применения фибринового клея при язвенном гастродуоденальном кровотечении

Фибриновый клей применили для эндоскопической остановки язвенного гастродуоденального кровотечения у 315 больных, в возрасте от 15 до 86 лет, находившихся на лечении в ГКБ № 7 г. Москвы с 1994 по 2003 гг. (табл. 4.2, 4.3).

Таблица 4.2

Общая характеристика пациентов с язвенным гастродуоденальным кровотечением

| Оцениваемые параметры | Основная группа | | Группа сравнения | |
|------------------------------|-----------------|--------|------------------|-----------------|
| | Кол-во человек | % | Кол-во человек | % |
| Общее число больных | 315 | | 282 | |
| мужчины | 232 | 73,65% | 215 | 76,24% |
| женщины | 83 | 26,35% | 67 | 23,76% |
| Средний возраст, лет | 53,7±2,9 | | | 51,6±2,6 |
| Возрастной интервал | от 15 до 86 лет | | | От 28 до 79 лет |
| Кол-во больных старше 65 лет | 104 | 33,00% | 95 | 33,69% |

Больные старше 65 лет составили более 30% пациентов. У 18% больных язвенный анамнез превышал 10 лет. В состоянии геморрагического шока II-III степени находились 18 (5,71%) больных. Выраженную анемию с уровнем гемоглобина ниже 80 г/л отметили у 38 (12,6%) пациентов. Тяжелые сопутствующие заболевания имели место у 51% больных (табл. 4.3).

Характер сопутствующих заболеваний у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением

| Сопутствующие заболевания | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|--------|------------------|--------|
| | Кол-во человек | % | Кол-во человек | % |
| Всего: | 161 | 51,11% | 142 | 50,35% |
| ИБС: мерцательная аритмия | 24 | 7,62% | 22 | 7,80% |
| Острый инфаркт миокарда | 13 | 4,13% | 12 | 4,26% |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 7 | 2,22% | 6 | 2,13% |
| Сахарный диабет, декомпенсированный | 7 | 2,22% | 6 | 2,13% |
| Гипертоническая болезнь III стадии | 19 | 6,03% | 17 | 6,03% |
| ХПН, терминальная стадия | 7 | 2,22% | 6 | 2,13% |
| Бронхиальная астма, декомпенсированная | 2 | 0,63% | 2 | 0,71% |
| Язвенный анамнез более 10 лет | 58 | 18,41% | 52 | 18,44% |
| Цирроз печени, синдром портальной гипертензии | 3 | 0,95% | 2 | 0,71% |
| Хронические неспецифические заболевания легких с ОДН, острая двухсторонняя пневмония | 4 | 1,27% | 2 | 0,71% |
| Острый панкреонекроз | 5 | 1,59% | 4 | 1,42% |
| ЖКТ, оперированная. Ранний послеоперационный период | 3 | 0,95% | 2 | 0,71% |
| Инфекционный миокардит | 1 | 0,32% | 1 | 0,35% |
| ЧМТ: ушиб головного мозга | 1 | 0,32% | 1 | 0,35% |
| Митральный порок сердца | 1 | 0,32% | 1 | 0,35% |
| Ожирение IV степени | 3 | 0,95% | 3 | 1,06% |
| Системная красная волчанка | 2 | 0,63% | 2 | 0,71% |
| Лимфогрануломатоз | 1 | 0,32% | 1 | 0,35% |

В группу сравнения вошли 282 пациента, в возрасте от 17 до 85 лет, с язвенным кровотечением, находившихся на лечении в ГКБ №7 г. Москвы с 2001 по 2003 гг., в лечении которых при выполнении эндоскопического гемостаза не использовали фибриновый клей, а применяли инъекцию 96% этанола, ε-аминокапроновой кислоты, паравазальную инъекцию 24-70% этанола. Больные старше 65 лет составили 34% от числа больных группы сравнения. Тяжелые сопутствующие заболевания имелись у 55% больных (табл. 4.3). В состоянии геморрагического шока II-III степени находились 16 (5,61%) пациентов. Выраженную анемию с уровнем гемоглобина ниже 80 г/л отметили у 30 (11,4%) пациентов.

Группы были сравнимы по всем оцениваемым показателям. Возрастной состав больных сходен с данными литературы по частоте развития язвенного гастродуоденального кровотечения у

больных различных возрастных групп [49, 84, 116]. Большое количество больных старше 65 лет среди пациентов обеих групп наблюдения можно объяснить настойчивыми попытками добиться устойчивого гемостаза у пожилых больных с отягощенным соматическим анамнезом (табл. 4.1).

Для оценки активности кровотечения применяли классификацию J.A. Forrest [391]. Лечение больных проводили в рамках активной хирургической тактики. Экстренной операции подлежали случаи активного кровотечения при неэффективности эндоскопического гемостаза, срочной операции – больные после эндоскопической остановки активного кровотечения и с эндоскопическими признаками высокого риска рецидива кровотечения.

Размер и локализация кровоточащего дефекта у больных основной группы представлены в таблице 4.4, 4.5.

Среди дуоденальных язв у 108 (53%) больных изъязвление локализовалось в проекции крупных сосудов на задней полуокружности двенадцатиперстной кишки. Расположение язвенного дефекта и размеры язвы были идентичны в сравниваемых группах больных (табл. 4.4, 4.5, 4.8) и соответствовали данным других авторов [49, 84]. Кровоточащие язвы желудка в большинстве случаев (30%) находились в средней трети тела, 45% изъязвлений – на малой кривизне (язвы размером более 1 см встретились у 40% больных, изъязвления более 2 см – у 30% пациентов).

Таблица 4.4

Характеристика источника дуоденального кровотечения, у больных основной группы

| Оцениваемые параметры | n=206 | % |
|---|-------|--------|
| Локализация язвы в луковице ДПК: | | |
| передняя стенка | 98 | 47,57% |
| задняя стенка | 52 | 25,24% |
| верхняя стенка | 32 | 15,53% |
| нижняя стенка | 5 | 2,43% |
| зеркальные язвы: | 19 | 9,22% |
| Размер язвы: | | |
| до 1 см | 124 | 60,19% |
| 1-2 см | 66 | 32,04% |
| больше 2 см | 16 | 7,77% |

Таблица 4.5

Характеристика источника желудочного кровотечения,
у больных основной группы

| Оцениваемые параметры | n=109 | % |
|----------------------------------|-------|--------|
| Локализация язвы желудка: | | |
| кардия | 6 | 5,50% |
| субкардия | 9 | 8,26% |
| дно | 4 | 3,67% |
| верхняя треть | 12 | 11,01% |
| средняя треть | 34 | 31,19% |
| нижняя треть | 10 | 9,17% |
| антральный отдел | 20 | 18,35% |
| препилорический отдел | 3 | 2,75% |
| привратник | 13 | 11,93% |
| Стенка желудка: | | |
| передняя | 15 | 13,76% |
| задняя | 36 | 33,03% |
| большая кривизна | 6 | 5,50% |
| малая кривизна | 50 | 45,87% |
| Размер язвы: | | |
| до 1 см | 29 | 26,61% |
| 1-2 см | 47 | 43,12% |
| больше 2 см | 33 | 30,28% |

В 19 (9%) случаях источником кровотечения являлись «зеркальные» язвы двенадцатиперстной кишки, при этом в половине случаев источником кровотечения являлись оба изъязвления (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Характеристика источника дуоденального кровотечения, при наличии
«зеркальных» язв двенадцатиперстной кишки у больных
основной группы

| Источник дуоденального кровотечения | Кол-во человек |
|-------------------------------------|----------------|
| - обе язвы | 11 |
| - язва задней стенки | 4 |
| - язва передней стенки | 4 |
| Всего | 19 |

Применение ФК у этих больных значительно упрощало остановку кровотечения, так как адгезив сразу же задерживался на обеих изъязвлениях. В этих условиях инъекция этанола осложняется большой поверхностью образующегося отека тканей,

что существенно ухудшает видимость источника кровотечения и способствует случайному механическому снятию образовавшегося сгустка.

У 19 (8,2%) пациентов основной группы остановку кровотечения выполняли на фоне стеноза выходного отдела желудка, причем в 3 случаях стеноз был непроходим для аппарата (табл. 4.7).

Таблица 4.7.

Остановка кровотечения при наличии язвенного стеноза, у больных основной группы

| Оцениваемые параметры | Язвенная болезнь ДПК, n=206 | | Язвенная болезнь желудка, n=109 | |
|--|-----------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | Количество человек | % от общего кол-ва б-х | Количество человек | % от общего кол-ва б-х |
| Стеноз, проходимый для эндоскопического аппарата | 14 | 6,80% | 2 | 1,83% |
| Стеноз, непроходимый для эндоскопического аппарата | 3 | 1,46% | | |

В этой ситуации аппликацию клея производили через катетер, заведенный за область сужения и при этом был достигнут стабильный гемостатический эффект. При контрольном исследовании через 24-36 часов, на фоне уменьшения реактивного отека слизистой область стеноза стала доступна для эндоскопа диаметром 8 мм, что позволило продолжить эндоскопическое лечение. В последующем эти больные были оперированы в плановом порядке по поводу язвенного стеноза. Подобную локализацию источника кровотечения, так же как и глубокие язвы задней стенки двенадцатиперстной кишки, размером до 2 см (практически 20% дуоденальных язв основной группы наблюдения) многие авторы относят к противопоказаниям к выполнению инъекционного гемостаза и диатермокоагуляции, из-за опасности ятрогенных повреждений [271].

В группе сравнения локализация и размер источников кровотечения были сходными с основной группой (табл. 4.8).

**Сравнительная характеристика источников кровотечения
у больных основной группы и группы сравнения**

| Оцениваемые параметры | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--------------------------|-----------------|--------|------------------|--------|
| | n=315 | % | n=282 | % |
| Локализация язвы: | | | | |
| Язва желудка | 109 | 34,60% | 112 | 39,72% |
| Язва ДПК | 206 | 65,40% | 170 | 60,28% |
| Размер язвы: | | | | |
| до 1 см | 153 | 48,57% | 137 | 48,58% |
| 1-2 см | 113 | 35,87% | 101 | 35,82% |
| больше 2 см | 49 | 15,56% | 44 | 15,60% |

В группе сравнения отмечали несколько большее, чем в основной, количество случаев активного кровотечения FIA (табл.4.9), однако статистически эта разница не достоверна ($p > 0,05$). Кроме того, большинству больных из группы сравнения с активным артериальным кровотечением эндоскопический гемостаз не выполняли — их оперировали в экстренном порядке на высоте кровотечения. В то же время, фибриновый клей наносили на влажную поверхность практически у 60% больных, в том числе в 30% при активном кровотечении.

Таблица 4.9.

**Активность кровотечения у больных основной группы и группы
сравнения**

| Активность кровотечения | Основная группа | | Группа сравнения | |
|-------------------------|-----------------|--------|------------------|--------|
| | n=315 | % | n=282 | % |
| F IA | 17 | 5,40% | 26 | 9,22% |
| F IB | 82 | 26,03% | 67 | 23,76% |
| F IIA | 85 | 26,98% | 74 | 26,24% |
| F IIB | 131 | 41,59% | 115 | 40,78% |

Результаты эндоскопического гемостаза.

Эффективность первоначального гемостаза с использованием фибринового клея составила 96%, в том числе изолированная аппликация фибринового клея была эффективна в 255 (80%) случаев, аппликацию фибринового клея дополняли инъекцией этанола у 60 (20%) больных (табл. 4.10).

Таблица 4.10.

Эффективность и способ гемостаза в сравниваемых группах пациентов.

| Оцениваемые параметры | Основная группа | | Группа сравнения | |
|------------------------------------|-----------------|---------|------------------|--------|
| | n=315 | % | n=282 | % |
| Первичный гемостаз выполнен | 315 | 100%* | 198 | 70,21% |
| Эффективность первичного гемостаза | 302 | 95,87%* | 172 | 86,87% |
| Способ первичного гемостаза: | | | | |
| Изолированно ФК | 255 | 80,95% | | |
| ФК + инъекция этанола | 60 | 19,05% | | |
| Инъекция этанола | | | 183 | 92,42% |
| Аппликация ε - АКК + этанола | | | 15 | 7,58% |

* - $p < 0,05$

В группе сравнения первоначальный эндоскопический гемостаз осуществили у 198 (70%) больных. В 183 (90%) случаях это была инъекция спирта. Эффективность первоначального эндоскопического гемостаза составила 87%. Количество случаев первоначально выполненного гемостаза и его эффективность достоверно выше при применении фибринового клея ($p < 0,05$).

В ходе эндоскопического динамического наблюдения фибриновый клей применяли 1–2 раза у 247 (78%) больных, в остальных случаях выполняли пролонгированный эндоскопический гемостаз с использованием комбинации многократных аппликаций фибринового клея с 1-2-х кратной инъекцией 24% раствора этанола (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Результаты пролонгированного эндоскопического гемостаза с использованием фибринового клея

| Количество аппликаций ФК | n=315 | % |
|--------------------------|-------|--------|
| - до 2-х раз | 247 | 78,41% |
| - 3-4 раза | 78 | 24,76% |
| - более 5 раз | 24 | 7,62% |

В основной группе случаи неустойчивого гемостаза, потребовавшие дополнительных эндоскопических манипуляций, развились у 54 (17,14%) больных, при этом образование новых источников кровотечения в виде острых ишемических изъязвлений отметили у 14 (4,44%) пациентов (табл. 4.12).

**Причины дополнительных эндоскопических манипуляций
в основной группе больных**

| Оцениваемые параметры | n=315 | % |
|--|-------|--------|
| Неустойчивый гемостаз, требующий повторных эндоскопических мероприятий | 54 | 17,14% |
| Появление новых источников кровотечения в виде острых изъязвлений | 14 | 4,44% |

Этим пациентам настойчиво проводили повторный эндоскопический гемостаз до появления отчетливых признаков репарации в области дефектов слизистой.

Клинический пример. Больной Ц., 43 лет, И.Б. № 12507, находился в нейрореанимации по поводу острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой височной артерии с гемиплегией, анасаркой. В анамнезе язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в течение 5 лет. 28.05.97. возникла рвота кровью, мелена, пульс 104 уд/мин, АД 100/60 мм. рт. ст. НВ 65 г/л, Ht 24, тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ – II 23 балла. При ЭГДС в антральном отделе желудка множественные острые изъязвления размером до 1 см с гематином, привратник и луковица двенадцатиперстной кишки рубцово деформированы, с трудом проходимы для аппарата диаметром 9 мм, на задней стенке луковицы, ближе к верхнему контуру хроническая язва до 1,2 см в диаметре, прикрытая сгустком, выполнена аппликация фибринового клея. Через 6 часов язва очистилась от сгустка, в центре язвенного дефекта стал виден тромбированный сосуд, покрытый пленкой фибрина. В последующем проводили консервативную терапию, пролонгированный эндоскопический гемостаз с повторным нанесением адгезива в течение 5 дней. Язвенный дефект зажил за 16 суток. На фоне уменьшения реактивного отека слизистой луковица стала свободно проходима для аппарата 11 мм. В последующем больной выписан для амбулаторного лечения неврологического заболевания.

Пролонгированный эндоскопический гемостаз у больного язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением и компенсированным пилородуоденальным стенозом, позволил добиться стойкого гемостатического эффекта и избежать вынужденной операции у пациента с резко отягощенным соматическим анамнезом, выраженной анемией и соответственно крайне высоким риском даже минимального оперативного вмешательства. Фибриновый клей способствовал ликвидации периульцирозного отека и заживлению язвенного дефекта без усугубления стеноза.

Рецидив кровотечения развился у 40 (12,7%) больных основной группы, при этом у 36 больных (90% рецидивов) - в виде просачивания крови из-под сгустка. Это было выявлено эндоскопически на

фоне стабильного состояния больных без клинических и лабораторных признаков рецидива кровотечения (табл. 4.13).

Таблица 4.13
Рецидив кровотечения среди основной группы больных

| Способ выявления рецидивного кровотечения | n=315 |
|---|------------|
| - выявлены эндоскопически | 36 |
| - выявлены клинически | 4 |
| Всего рецидивов кровотечения | 40 (12,7%) |

При рецидиве кровотечения у 26 пациентов (65% рецидивов) кровотечение повторно остановлено эндоскопически с использованием адгезива. Среди больных основной группы лишь 19 (6,03%) больных были оперированы на фоне рецидива кровотечения (табл. 4.14., 4.15).

Таблица 4.14
Вариант остановки рецидивного кровотечения
в основной группе больных

| Вариант остановки рецидивного кровотечения | n=315 |
|--|-------|
| - повторный эндоскопический гемостаз | 26 |
| - экстренная операция | 19 |

В связи с неэффективностью первичного эндоскопического гемостаза были оперированы 13 (4,13%) больных. При сохраняющейся на фоне комплексной терапии угрозе кровотечения оперировано 60 (19%) больных. Всего вынужденные экстренные и срочные оперативные вмешательства выполнены 30% больных основной группы, в том числе на высоте кровотечения у 10% пациентов (табл. 4.15).

В группе сравнения рецидив кровотечения развился у 42 (14,9%) больных, попытки повторного эндоскопического гемостаза практически не производили - всех больных оперировали на высоте кровотечения (табл. 4.15). По угрозе повторного кровотечения были оперированы 18 (6,4%) больных, на фоне неэффективного первоначального эндоскопического гемостаза - 24 (8,5%) больных, всего вынужденные экстренные и срочные оперативные вмешательства выполнены 30% больных группы сравнения, в том числе на высоте кровотечения у 23,7% больных (табл. 4.15).

Оперативная активность у больных сравнимых групп

| Причина операции | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|---------|------------------|--------|
| | n=315 | % | n=282 | % |
| - неэффективность первичного гемостаза | 13 | 4,13% | 24 | 8,51% |
| - рецидив кровотечения | 19 | 6,03%* | 42 | 14,89% |
| - угроза рецидива кровотечения | 60 | 19,05%* | 18 | 6,38% |
| - плановая операция | 22 | 6,98% | 12 | 4,26% |
| Всего оперировано больных: | 114 | 36,19% | 96 | 34,04% |

* - $p < 0,05$

При сравнении результатов в обеих группах больных, количество рецидивов кровотечения после выполнения первоначального гемостаза и общее число вынужденных операций достоверно не отличались ($p > 0,05$). Но благодаря применению пролонгированного гемостаза и повторной эндоскопической остановки кровотечения количество больных, вынужденно оперированных при рецидиве кровотечения и общее количество операций, выполненных на высоте кровотечения, достоверно ниже при использовании фибринового клея ($p < 0,05$). Так, в основной группе на высоте кровотечения оперировано в два раза меньшее число больных, чем в группе сравнения (10% и 23,7% соответственно).

Общая летальность в основной группе составила 6,98% (табл. 4.16.). С рецидивом кровотечения смерть больных связана в 23% случаев, причиной смерти остальных пациентов стали тяжелые сопутствующие заболевания. Послеоперационная летальность составила 3,51% (4 пациента). В группе сравнения общая летальность составила практически 11%, смерть 29% из этих пациентов непосредственно связана с рецидивом кровотечения. Послеоперационная летальность составила 9,57% (9 больных) - достоверно выше, чем в основной группе, что связано у большим количеством операций, выполненных на высоте кровотечения. При сравнении уровня общей летальности в обеих группах достоверной разницы не получено ($p > 0,05$). Следует отметить, что средний возраст больных в рассматриваемых группах составил $52,6 \pm 2,5$ года. Однако при отдельном рассмотрении результатов лечения у больных с заведомо высоким операционным риском (в частности больных старше 65 лет) это соотношение возрастает (глава 4.1.2.).

Летальность в сравниваемых группах пациентов

| Летальность | Основная группа | | Группа сравнения | |
|-------------------------------|-----------------|--------|------------------|--------|
| | n=315 | % | n=282 | % |
| - связанная с рецидивом ЖКК | 5 | 1,59% | 9 | 3,08% |
| - несвязанная с рецидивом ЖКК | 17 | 5,40% | 22 | 7,80% |
| Общая летальность | 22 | 6,98%* | 31 | 10,99% |

* - $p < 0,05$

Резервом уменьшения летальности может служить уменьшение количества операций, выполняемых на высоте кровотечения, а так же за счет своевременного выполнения срочных операций при угрозе рецидива и предупреждения рецидива кровотечения за счет пунктуального выполнения протокола динамического эндоскопического контроля с повторным нанесением фибринового клея. Кроме того, следует применять современные антисекреторные препараты, проводить коррекцию нарушений гомеостаза и лечение сопутствующих заболеваний. Задачей консервативного лечения язвенного гастродуоденального кровотечения так же является подготовка больного к плановому оперативному лечению, когда оно совершенно необходимо.

4.1.3. Эндоскопическая остановка язвенного кровотечения у больных пожилого и старческого возраста

С учетом данных литературы о факторах, ухудшающих результаты лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением, и на основании наших данных, дополнительному анализу были подвергнуты больные старше 65 лет из группы клеевого гемостаза и группы сравнения (табл. 4.2). 60% больных имели не менее двух хронических заболеваний. Кровопотеря 2-3 степени была у 134 (67,3%) больных. Характеристика источника кровотечения у этих пациентов достоверно не отличалась от общей группы наблюдения, в том числе кровотечение интенсивностью FIIIA имелось практически у 60% больных (табл. 4.17).

При оценке риска рецидива кровотечения, с учетом эндоскопической картины, размеров и локализации источника кровотечения, активности язвенного кровотечения по Fogtest, степени тяжести кровопотери, по классификации многих специалистов [84, 116, 142], у 148 (74,3%) из 199 больных риск рецидива кровотечения был высоким, что в рамках общепринятой активной хирургической тактики являлось несомненным показанием к выполнению вынужденной операции.

Активность язвенного кровотечения у больных пожилого и старческого возраста.

| Активность кровотечения | Основная группа, n=104 | Группа сравнения, n=95 |
|-------------------------|------------------------|------------------------|
| F I A | 2 (1,9%) | 3 (3,1%) |
| F I B | 20 (19,2%) | 23 (24,2) |
| F II A | 39 (37,5%) | 30 (31,5%) |
| F II B | 41 (39,4%) | 38 (40%) |
| F II C | 2 (1,9%) | 2 (2,1%) |

Помимо этого, степень тяжести состояния по системе APACHE-II составила 18,0 баллов у 44 (42,3%) больных основной группы и у 39 (41,0%) больных группы сравнения ($p > 0,05$), что свидетельствует о высоком риске летального исхода. У всех больных имелся анестезиологический риск 3-4 степени по классификации Американского общества анестезиологов (АСА), 1996, т. е. риск летального исхода ($r = 0,82$) при оперативном вмешательстве, даже в минимальном объеме, был крайне высок. Это послужило основанием к выполнению у больных основной группы многократных эндоскопических манипуляций с применением фибринового клея, направленных на предупреждение развития рецидива кровотечения и выполнение повторного эндоскопического гемостаза в случае его возникновения. Одновременно проводили инфузионно-трансфузионную терапию, коррекцию кровопотери, противоязвенную терапию.

Результаты эндоскопического гемостаза.

В группе клеевого гемостаза в сходных условиях активности кровотечения достоверно выше ($p < 0,05$) оказалась эффективность первоначально гемостаза (табл. 4.18) и частота успешной остановки рецидивного кровотечения (табл. 4.19).

Эффективность эндоскопического гемостаза при язвенном кровотечении у больных пожилого и старческого возраста.

| Оцениваемые параметры | Основная группа, n=104: | Группа сравнения, n=95 |
|---|-------------------------|------------------------|
| Первичный эндоскопический гемостаз выполнен | 104 (100%)* | 88 (93%) |
| Первичный гемостаз эффективен | 102 (98%)* | 81 (92%) |

* - $p < 0,05$

Таблица 4.19

Эффективность эндоскопического гемостаза при язвенном кровотечении у больных пожилого и старческого возраста.

| Рецидив кровотечения | Основная группа, n=104: | Группа сравнения, n=95 |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| - Рецидив выявлен клинический | 0 | 5 |
| - Рецидив выявлен эндоскопический | 10 | 8 |
| - Повторный эндоскопический гемостаз | 10 | 2 |
| Общее число рецидивов: | 10 (9,6%) | 13 (12,5%) |

*- $p < 0,05$

Все рецидивы кровотечения в основной группе были выявлены эндоскопически и все повторно остановлены эндоскопически, а в группе сравнения 5 из 13 случаев повторного кровотечения имели развернутую клиническую картину и лишь 2 из 13 рецидивов были повторно эндоскопически остановлены (табл. 4.19).

В результате применения ФК у этих крайне тяжелых больных общее количество вынужденных операций, в том числе выполненных на высоте кровотечения, при рецидиве кровотечения и при его угрозе достоверно существенно ниже, чем в группе сравнения (табл. 4.20).

Таблица 4.20

Вынужденные операции при язвенном кровотечении у больных пожилого и старческого возраста.

| Причины вынужденных операций | Основная группа, n=104: | Группа сравнения, n=95 |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|
| - Продолжающееся кровотечение | 2 (1,9%)** | 18 (18,9%) |
| - Рецидив кровотечения | 0* | 11 (11,6%) |
| - Угроза рецидива кровотечения | 6 (5,7%)* | 15 (15,8%) |
| Всего вынужденно оперированы: | 8 (7,7%)** | 33 (34,7%) |

*- $p < 0,05$;**- $p < 0,01$

Клинический пример. Больной С. 74 лет, И.Б. №5219, поступил 24.10.2003г в 10.00 в отделение реанимации ГКБ №7 г. Москвы с жалобами на рвоту кровью, черный жидкий стул, общую слабость. Считает себя больным с 22.00 часов 23.10.2003г, когда появилась рвота кровью, черный стул. Страдает язвенной болезнью в течение 5 лет с частыми обострениями, кровотечение отмечает впервые. В анамнезе у больного ишемическая болезнь сердца, гипертоническая

болезнь, состояние после перенесенного инфаркта миокарда от 02.10.2003г. При поступлении состояние больного тяжелое. Кожа и слизистые бледные. Пульс 92 в 1 мин. АД 90/60 мм рт ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия. Живот мягкий, безболезненный. Ректально – на перчатке мелена. В лабораторных анализах: Нв – 68 г/л, Ht-24, эритроциты – $2,8 \times 10$. Данные ЭГДС: пищевод свободно проходим. Слизистая пищевода гладкая, бледно-розового цвета. В просвете желудка небольшое количество темной крови. В средней трети тела желудка по задней стенке имеется язвенный дефект, размером до $2,8 \times 2,5$ см, дно язвы выполняет рыхлый тромб-сгусток, подтекания алой крови из-под него не отмечено. На область сгустка нанесен фибриновый клей. Слизистая желудка бледно-розового цвета. Привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки и постбульбарный отдел без особенностей. Больному проводили инфузионно-трансфузионную терапию, гемостатическую и анти-секреторную терапию (ранитидин внутривенно). Через 3 часа на контрольной ЭГДС: данных за рецидив кровотечения нет. Сгусток, прикрывающий дно язвы желудка отторгся, в дне язвы виден тромбированный сосуд. Произведена паравазальная инъекция 8,0 мл 24% раствора этанола из 4 вколов. Повторная аппликация фибринового клея. Через 6 часов на контрольной ЭГДС: данных за рецидив кровотечения нет. В дне язвы тела желудка сосуд запустел, дно язвы выполнено фибрином. Повторная аппликация фибринового клея. Через 12 часов, 25.10.2003г в 7.00. при контрольной ЭГДС: данных за рецидив кровотечения нет. Язва желудка прежних размеров, дно язвы выполнено плотной фибриновой пленкой. Повторная аппликация фибринового клея. Состояние больного улучшилось, тошноты, рвоты нет, стула не было, гемодинамика стабильная. Аппликации фибринового клея выполнялись 25.10.2003г еще дважды, с интервалом 6 часов, и 26.10.2003г с интервалом 12 часов. При контрольной ЭГДС от 27.10.2003г: данных за рецидив кровотечения нет. Язва желудка прежних размеров, в дне язвы фибрин. Из краев и дна язвы взята биопсия. Заключение: хроническая язва желудка. 01.11.2003 г. на контрольной ЭГДС: язва желудка, размером до $0,6 \times 0,7$ см поверхностная, в дне язвы фибрин. Через 19 дней от начала лечения, 14.11.2003г, ЭГДС: язва желудка зарубцевалась с образованием нежного линейного рубца. Состояние больного удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Стул обычной окраски, регулярный. Пульс 80 в мин., АД 140/80 мм рт ст, Нв-114 г/л, эритроциты – $3,62 \times 10$. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

Таким образом, применение пролонгированного комбинированного эндоскопического гемостаза позволило провести профилактику рецидива кровотечения при первичном эндоскопическом осмотре, в том случае, когда сосуд в дне язвы не был четко визуализирован, путем изолированной аппликации фибринового клея, и при контрольном эндоскопическом осмотре, при видимом тромбированном сосуде в дне гигантской язвы желудка, путем комбинации прицельной паравазальной инъекции 24% раствора этанола и повторных аппликаций фибринового клея, и избежать экстренной операции. Пролонгированный эндоскопический гемостаз с использованием фибринового клея так же позволил в плановом порядке провести морфологическую верификацию язвы, сократить сроки рубцевания язвенного дефекта у больного с заведомо сниженным репаративным потенциалом на фоне мультифокального атеросклероза и вторичной ишемии слизистой желудка.

Настойчивое выполнение эндоскопического гемостаза с применением ФК в основной группе не только позволило избежать вынужденных операций паллиативного прошивания кровоточащего сосуда, но создало условия для последующего радикального планового оперативного лечения многих из этих больных, несмотря на всю тяжесть их соматического состояния (табл. 4.21).

12 пациентов основной группы успешно оперированы после стабилизации состояния в объеме резекции желудка по поводу язвенной болезни желудка и вариантов СПВ с пилоропластикой по поводу язвенной болезни ДПК. Во всех случаях наблюдали относительно гладкое протекание послеоперационного периода.

Таблица 4.21

Плановые операции при осложненной язвенной болезни у больных пожилого и старческого возраста.

| Вид плановой операции | Основная группа, n-104: | Группа сравнения, n-95 |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| - Резекция желудка | 4 | 2 |
| - СПВ+ пилоропластика | 8 | 3 |
| Всего планово оперировано | 12 (11,5%)* | 5 (5%) |

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Летальность в основной группе составила 9,6% (10 больных), а в группе сравнения 18,9% (15 пациентов) (табл. 4.22).

Летальность при язвенном кровотечении у больных пожилого и старческого возраста.

| Летальность | Основная группа, n=104: | Группа сравнения, n=95 |
|--|-------------------------|------------------------|
| - Послеоперационная летальность | 5 (25%)* | 15 (47.3%) |
| - Связанная с соматической патологией (о. инфаркт миокарда, инсульт, разрыв аневризмы аорты) | 5 | 3 |
| Общая летальность | 10 (9.6%)* | 18 (18.9%) |

* - $p < 0,05$

В обеих группах у пожилых больных велика послеоперационная смертность, она достоверно ниже в основной группе — 5 из 25 больных, чем в группе сравнения — 15 из 38 больных). Эти цифры конечно же неутешительны, но они совпадают с данными литературы о результатах активного хирургического лечения язвенных кровотечений у больных пожилого и старческого возраста [116, 196, 232, 258] и подтверждают необходимость разработки новых методов малоинвазивного эндоскопического гемостаза.

Причиной смерти большинства пациентов стала декомпенсация сердечных заболеваний в раннем послеоперационном периоде или на фоне массивной кровопотери. Очевидно, что лишь малоинвазивные технологии позволяют улучшить результаты лечения этих пациентов. В частности, из 5 умерших больных основной группы двое были вынужденно оперированы из-за невозможности визуализировать источник кровотечения и выполнить эндоскопический гемостаз в условиях профузного кровотечения. Трое пациентов оперированы уже после эндоскопической остановки кровотечения. Эти случаи относятся к периоду становления методики, сегодня мы постарались бы избежать операции при угрозе рецидива кровотечения, у подобной категории пациентов, а настойчиво проводили бы пролонгированный гемостаз с применением ФК.

4.1.4. Комбинированный пролонгированный эндоскопический гемостаз с применением фибринового клея.

Современные возможности эндоскопических технологий не позволяют рассматривать какой-то из способов остановки кровотечения как универсальный и безусловно предпочтительный, лучшие результаты в наиболее трудных случаях часто приносит комбинированное использование различных методов [10, 262,

288]. Применение фибринового клея создало большие возможности для разработки различных методов комбинированного гемостаза, при которых фибриновый клей играл роль стабилизатора сгустка и мощного стимулятора регенерации, нивелирующего неблагоприятное воздействие инъекции склерозантов или коагуляции на компрометированную слизистую, препятствующего прогрессированию язвенной деструкции и образованию новых источников кровотечения.

С 1998 года в клинике начали применять пролонгированный комбинированный эндоскопический гемостаз с использованием фибринового клея вместе или поочередно с 1-2-х кратной (по потребности) инъекцией 24% этанола (табл. 37). Разработанный в ходе данного исследования метод, связанный с комбинацией инъекции этанола и аппликации фибринового клея был применен у 69 наиболее тяжелых больных (50 из 69 больных старше 65 лет). О тяжести их состояния, степени операционного риска и вероятности летального исхода свидетельствовали тяжесть состояния более 18 баллов по системе АРАСНЕ-II, выраженная анемия или геморрагический шок у 32 пациентов, наличие декомпенсированной соматической патологии у всех пациентов. О тяжелой тканевой гипоксии и истощении пластических резервов у этих больных свидетельствовало появление в ходе лечения новых ишемических кровоточащих изъязвлений у 12 из 69 пациентов.

Локализация источника кровотечения и его интенсивность у больных из группы пролонгированного комбинированного эндоскопического гемостаза была сходна с этими же параметрами в общей группе наблюдения. Язва желудка была у 24 больных, язва двенадцатиперстной кишки у 45 пациентов.

Таблица 4.23

Интенсивность язвенного кровотечения у больных из группы комбинированного эндоскопического гемостаза

| Активность кровотечения | n=69 |
|-------------------------|------|
| F I A | - |
| F I B | 20 |
| F II A | 27 |
| F II B | 22 |

У 20 из 69 пациентов имелось продолжающееся кровотечение, вероятность рецидива кровотечения было велика даже при наличии гематина в дне язвы (F II B - 22 пациента) из-за высокой вероятности прогрессирования язвенного некроза на фоне выраженного истощения компенсаторных резервов (табл. 4.23).

Для остановки кровотечения применяли как изолированную аппликацию фибринового клея, так и инъекцию 24% раствора этанола и комбинацию этих методов (табл. 4.24). При наличии рыхлого сгустка его стабилизировали нанесением фибринового клея, а дополнительную паравазальную инъекцию этанола выполняли в ходе пролонгированного эндоскопического контроля, когда становился видимым тромбированный сосуд. При хорошей визуализации кровоточащего или тромбированного сосуда, инъекционный гемостаз выполняли при первом осмотре, дополняя его аппликацией адгезива.

Таблица 4.24

Результаты комбинированного эндоскопического гемостаза

| | |
|------------------------------------|------|
| Оцениваемые параметры | n=69 |
| Первичный гемостаз эффективен | 67 |
| Вариант первоначального гемостаза: | |
| Изолированная аппликация ФК | 13 |
| Аппликация ФК + инъекция этанола | 43 |
| Инъекция этанола | 13 |

Первичный эндоскопический гемостаз был эффективен у 67 из 69 пациентов. У 2 пациентов при кровотечении из-под массивного сгустка эндоскопические методы остановки кровотечения оказались неэффективны – пациенты были экстренно оперированы.

Неустойчивый гемостаз в течение 1-3 суток отмечен у 20 больных, в том числе у 12 за счет появления новых источников кровотечения в виде острых ишемических изъязвлений, что связано с выраженными микроциркуляторными нарушениями у данной группы больных и подтверждает истощение у них компенсаторных резервов организма.

Применение этанола вызывало образование краевого некроза в области вколов, отчетливо видимого при динамическом эндоскопическом контроле. ФК уменьшал неблагоприятное воздействие инъекционного гемостаза на последующую репарацию, что препятствовало увеличению зоны некроза и рецидиву кровотечения. Размер области некроза был значительно меньше, чем у больных группы сравнения, где применялся изолированный инъекционный гемостаз. В нескольких наблюдениях использования 96% этанола область некроза была еще больше и, в ряде случаев, сама становилась источником кровотечения, что совпадает с данными литературы [10, 274].

Рецидив кровотечения развился у 8 пациентов, все они выявлены при динамическом эндоскопическом наблюдении, клинически не проявляясь. У 6 пациентов повторное кровотечение остановлено эндоскопически. С рецидивом кровотечения оперированы 2 из 69 пациентов (табл. 4.25).

Таблица 4.25

Рецидив кровотечения при комбинированном эндоскопическом гемостазе

| Способ остановки рецидивного кровотечения | n=69 |
|---|------|
| Рецидивы, остановленные эндоскопически | 6 |
| Рецидивы кровотечения оперированные | 2 |
| Всего рецидивов кровотечения: | 8 |

Вынужденные операции выполнены у 14 больных, из них 4 на высоте кровотечения, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в общей группе фибринового клея (табл. 4.26).

Больным группы пролонгированного комбинированного эндоскопического гемостаза, на фоне проводимой комплексной терапии, выполняли плановые аппликации адгезива до появления отчетливых признаков заживления язвенного дефекта. Настойчиво выполняли повторный эндоскопический гемостаз рецидивных и новых источников кровотечения, оказавшийся эффективным у 18 из 20 больных.

Таблица 4.26

Вынужденные операции у больных после комбинированного эндоскопического гемостаза

| Причины вынужденных операций | n=69 |
|--|------|
| - рецидив кровотечения | 2 |
| - угроза рецидива кровотечения | 10 |
| - неэффективность первичного гемостаза | 2 |
| Всего вынужденно оперированы | 14 |

Клинический пример. Больная С., 73 лет, И.Б. № 6966, оперирована 07.03.02 по поводу острого калькулезного флегмонозного холецистита, выполнена срочная холецистэктомия. В анамнезе у больной ИБС, постинфарктный кардиосклероз, НК II, сахарный диабет II типа, средней степени тяжести. Послеоперационный период протекал тяжело, с явлениями интоксикации на фоне тотального нагноения раны. На 14 сутки после операции у больной развилась клиника профузного гастродуоденального кровотечения - рвота кровью, мелена, гипотония, (пульс 100 уд/мин, АД 90/60 мм рт. ст., НВ 64 г/л). При ЭГДС в области угла желудка обнаружена хроническая язва размером 3,5x2,5 см, прикрытая ступком, в антральном отделе желудка множественные острые эрозии, прикрытые гематином. Аппликация фибринового клея на область кальлезной язвы. Через 8 часов язвенный дефект очистился от ступка, в дистальном крае виден тромбированный сосуд — инъекция 2 мл 24% р-ра этанола с дополнительной аппликацией адгезива. В последующие 4 суток больной проводили комплексную терапию, пролонгированный эндоскопический гемостаз. При гистологическом исследовании

биоптата - хроническая язва желудка. Язвенный дефект уменьшился до 1 см за 20 дней, больная выписана для амбулаторного лечения.

Применение пролонгированного комбинированного гемостаза позволило надежно остановить кровотечение из большой хронической язвы желудка, локализовавшейся в проекции крупных сосудистых структур и имевшей высокий риск рецидива профузного кровотечения. Риск оперативного лечения у этой больной был крайне велик.

Общая летальность составила 5,8% (4 пациента), причем непосредственно с кровотечением был связан один летальный исход, в остальных случаях причиной смерти больных стала декомпенсация соматических заболеваний (табл. 4.27). Уровень общей летальности достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в общей группе сравнения, эта разница становится еще более существенной при учете степени тяжести состояния больных из группы комбинированного гемостаза.

Таблица 4.27

Летальность в группе больных пролонгированного комбинированного эндоскопического гемостаза

| Летальность | n=69 |
|--|------|
| - связанная с рецидивом кровотечения | 1 |
| - несвязанная с рецидивом кровотечения | 3 |
| Общая летальность | 4 |

Применение комбинированного гемостаза позволило надежно останавливать активное кровотечение, в том числе рецидивное, сократить количество лечебных эндоскопий за счет более быстрого очищения язвенного кратера и достижения локальных признаков устойчивого гемостаза, что важно в группе больных, у которых крайне велик риск летального исхода после любого оперативного вмешательства.

4.1.5. Оценка влияния фибринового клея на ход репаративных процессов у больных язвенной болезнью, осложненной кровотечением.

Фибриновый клей существенно ускорял сроки заживления язвенных дефектов, даже при дополнительной инъекции этанола. Практически у 50% больных основной группы на фоне комплексной терапии язва эпителизировалась в сроки до 14-16 дней. Уже в ходе 1-3 суток наблюдения на фоне пролонгированного клеевого гемостаза отмечали уменьшение глубины язвенного кратера, очи-

щение его от гнойно-некротических масс, уменьшение отечности краев слизистой и начальные признаки краевой эпителизации язвы. Эти признаки служили поводом к прекращению регулярных аппликаций адгезива, обычно в сроки до 3 суток. У крайне ослабленных больных с резким снижением репаративных возможностей повторные аппликации фибринового клея продолжали 7-10 дней, однако большинству больных требовалось 2-3-х разовое нанесение фибринового клея (табл. 4.11).

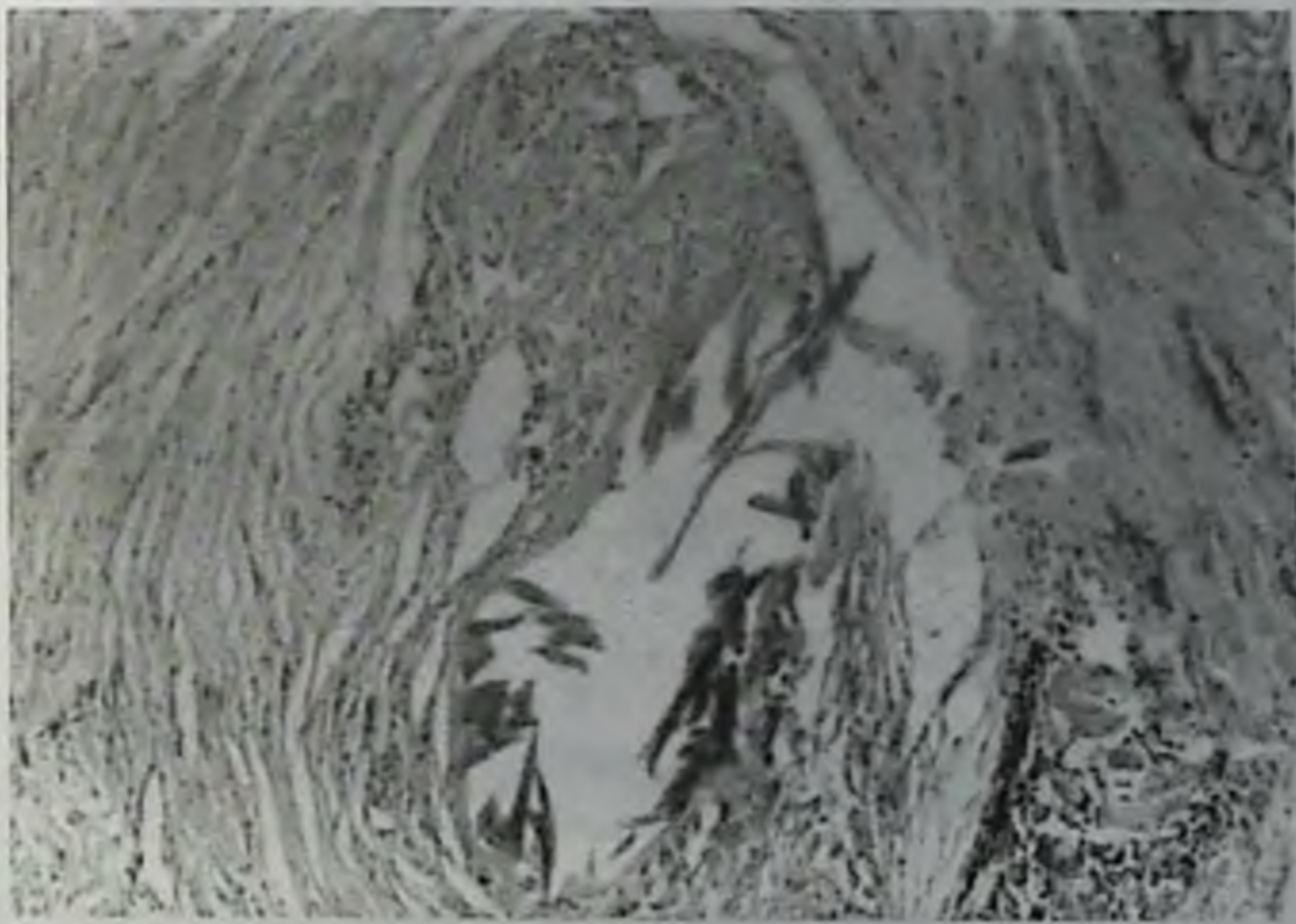
Для оценки характера морфологических изменений, происходящих в области изъязвления при воздействии фибринового клея, у 7 больных были изучены гистологические препараты хронических язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки, иссеченных в ходе срочных оперативных вмешательств, выполненных при угрозе рецидива через 1, 2, 5, 6 и 72 часа после аппликации адгезива.

Фибриновый клей сохранялся в области дефекта слизистой не менее 6 часов после однократного нанесения, он покрывал слизистую и был прочно фиксирован к оголенным базальным мембранам язвенного дефекта, им был заполнен просвет сосудов в области язвы с формированием плотных тромбов, имбибированных эритроцитами. Через 2 часа после нанесения фибринового клея слизистая в области язвенного дефекта начинала инфильтрироваться молодыми клетками моноцитарно-макрофагального ряда с образованием молодых лимфоидных фолликулов. В эти же сроки появлялась молодая грануляционная ткань (рис. 4.1). Через 6 часов после нанесения адгезива вся слизистая содержала диффузные клеточные инфильтраты, состоящие из клеток моноцитарно-макрофагального ряда и очаги молодой соединительной ткани (рис. 4.2). Через 3 суток после нанесения фибринового клея в дне язвы идентифицировали созревающую грануляционную ткань, практически отсутствовали отек и воспалительная инфильтрация слизистой и подслизистого слоя, структура ворсинок была восстановлена (рис. 4.3).

Данные гистологического исследования динамики заживления язвы двенадцатиперстной кишки под воздействием фибринового клея аналогичны результатам, полученным для ран печени и кишечного анастомоза. Во всех случаях фибриновый клей надежно фиксировался в области нарушенных структур, оказывая достаточное гемостатическое действие, и вызывал активацию репаративных процессов с быстрым переключением нейтрофильного воспаления в моноцитарно-макрофагальную реакцию.



а)

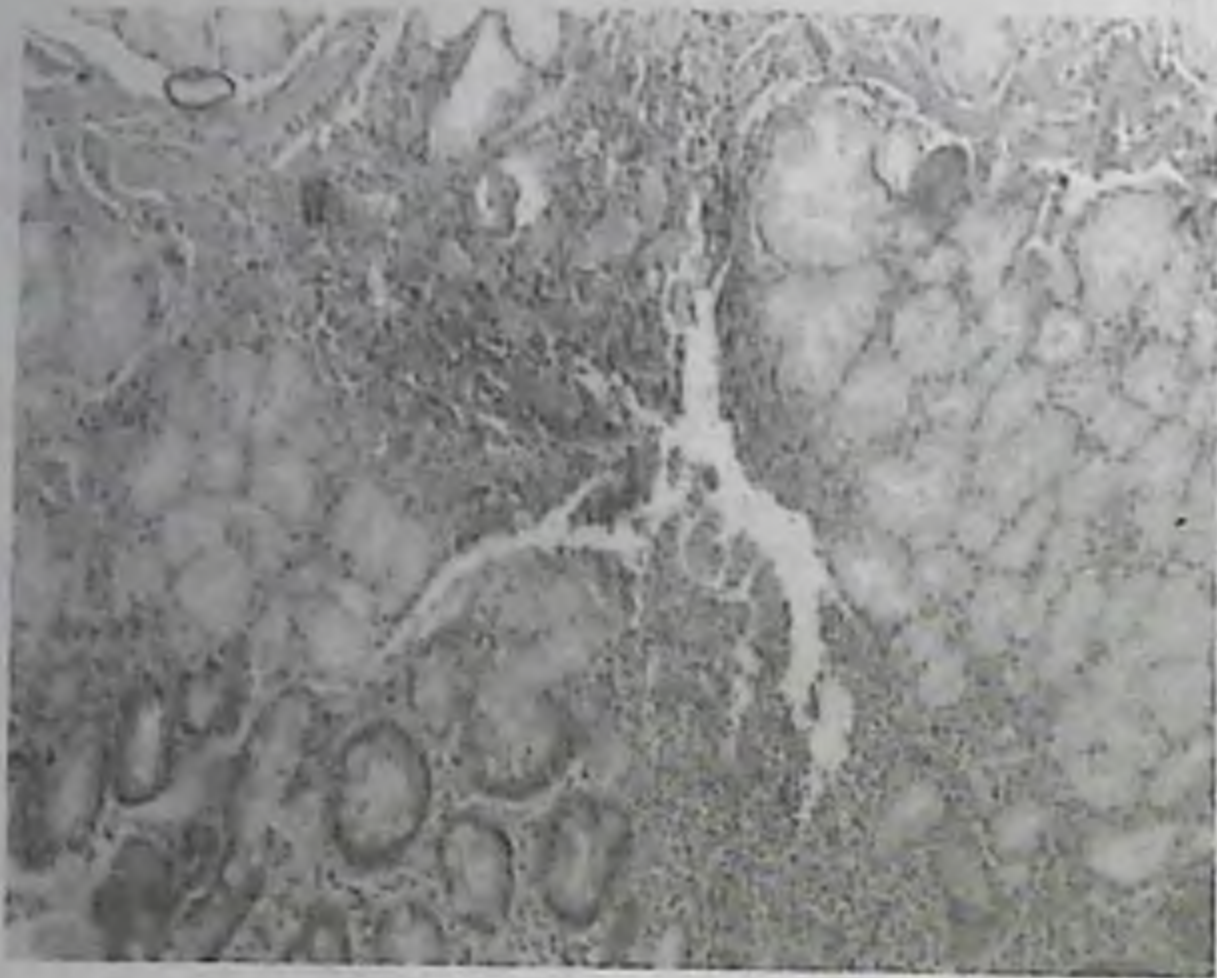


б)

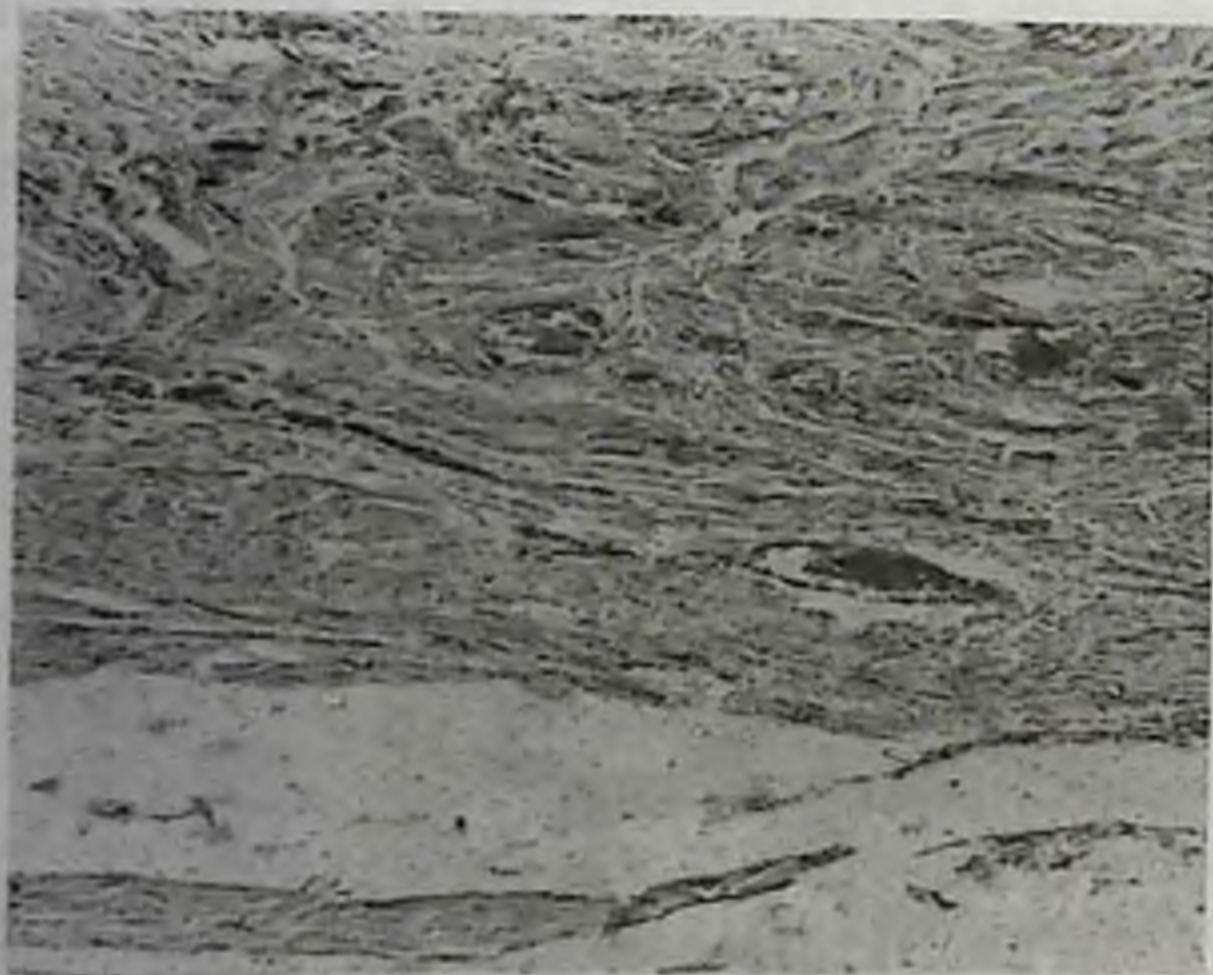
Рисунок 4.1. Язвенный дефект двенадцатиперстной кишки, иссеченный через 2 часа после нанесения фибринового клея с гемостатической целью. х 400.

(а) Слизистая отечна с некрозом Брунеровых желез, ворсины покрыты фибриновым клеем, просвет сосудов тромбирован;

(б) склерозированная артерия в дне язвы, в просвете фибриновый тромб и лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя.



а)

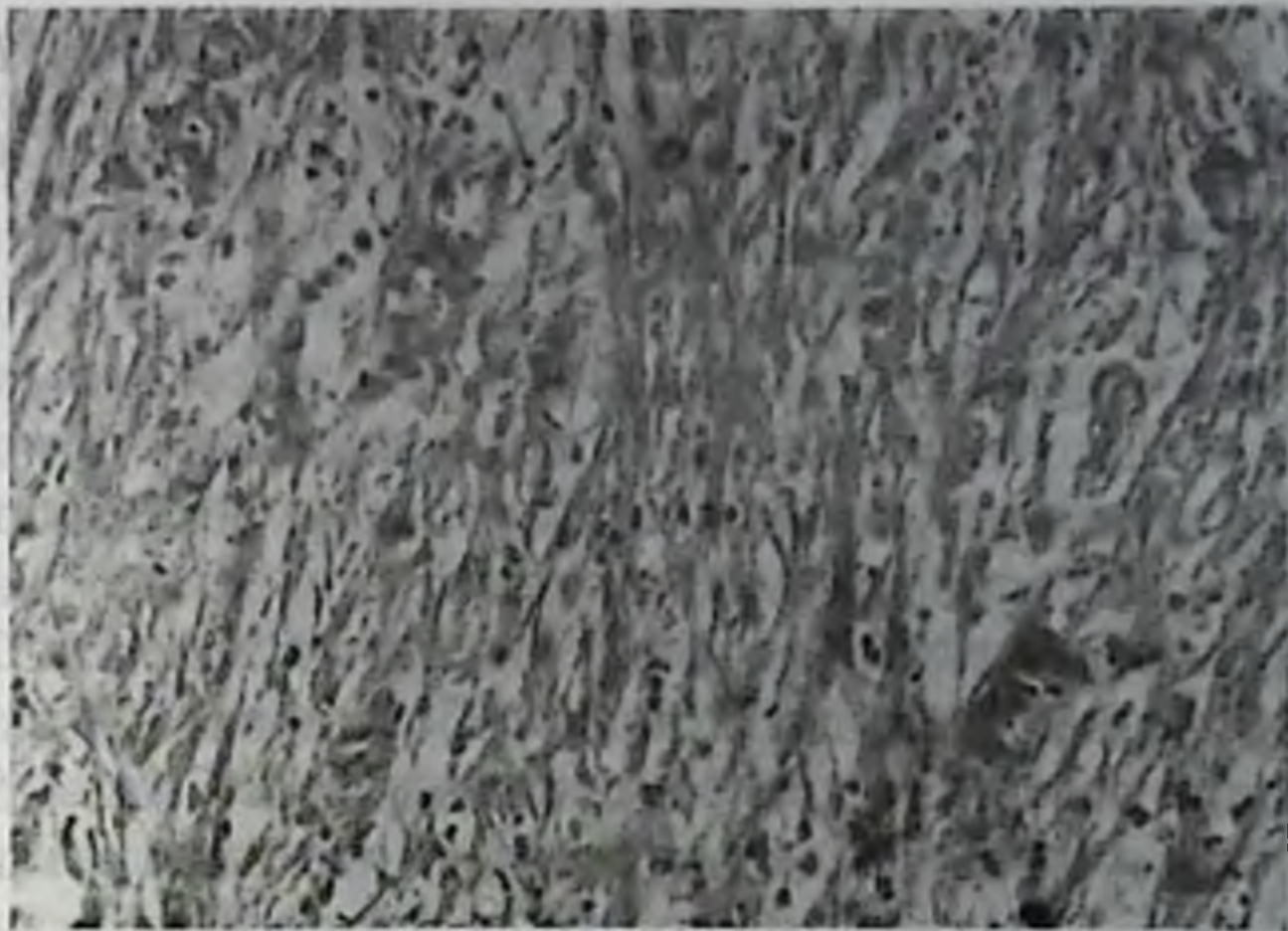


б)

Рисунок 4.2. Язвенный дефект двенадцатиперстной кишки, иссеченный через 6 часов после нанесения фибринового клея с гемостатической целью, х 400.

(а) Ворсины слизистой покрыты фибриновым клеем, в подслизистом слое тромбированные сосуды, диффузная лимфоидная инфильтрация и формирующаяся молодая грануляционная ткань;

(б) Сосуд подслизистого слоя с гипертрофированной стенкой, в просвете тромб из фибринового клея, имбибированный эритроцитами, лимфоцитами и нейтрофилами.



а)



б)

Рисунок 4.3. Язвенный дефект двенадцатиперстной кишки, иссеченный через 3 суток после нанесения фибринового клея с гемостатической целью. х 400.

(а) созревающая грануляционная ткань в дне язвы, элементов воспалительной инфильтрации нет;

(б) восстановлена структура ворсин слизистой оболочки, подслизистый слой и Брунеровы железы не отечны, отсутствуют элементы воспалительной инфильтрации.

4.1.6. Влияние фибринового клея на иммунологический статус больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением.

Для оценки характера изменений в иммунной системе, в первую очередь клеточного иммунитета и профиля продукции цитокинов, ответственных за активность общих и местных защитных сил организма у больных с язвенным кровотечением, были обследованы больные в возрасте до 65 лет (средний возраст $52,3 \pm 5,6$) с язвенной болезнью желудка в стадии обострения - 39 пациентов, и с явлениями язвенного кровотечения в стадии FIIA - 15 человек. У больных данной группы отсутствовали тяжелые соматические заболевания. Вторая группа состояла из пациентов в возрасте 65-90 лет (средний возраст $76,1 \pm 8,3$) в стадии обострения язвенной болезни 13 пациентов и с кровотечением в стадии FIIA - 12 человек. Все больные этой группы имели тяжелые сопутствующие заболевания. Тяжесть состояния пациентов по системе APACHE-II составляла в среднем 17,4 балла. Всем больным проводили морфологическую верификацию язвенного дефекта, комплексную противоязвенную терапию, включая схемы эрадикации. Для остановки язвенного кровотечения у всех больных использовали эндоскопический гемостаз с применением фибринового клея, и назначали консервативную терапию. Методы оценки показателей иммунологического статуса были идентичны выполненным у больных с травматическим повреждением печени.

Рецидив язвообразования у больных моложе 65 лет вызывал снижение содержания Т-лимфоцитов, преимущественно за счет уменьшения доли Т-хелперов (CD4⁺) и NK-клеток ($p < 0,05$) (табл. 4.28, рис. 4.4). У этих больных так же имела место тенденция к снижению субпопуляция Т-супрессоров (CD8⁺). Выявлено статистически значимое увеличение Т-активированных хелперов, NK-активированных клеток ($p < 0,05$), и на уровне достоверности возрастало число CD 95⁺ (маркеры индукции апоптоза) и CD 25⁺ (ранние активные Т-лимфоциты). В то же время, изучение функциональной активности Т-лимфоцитов в ответ на Т-клеточный митоген (Кон А - индуцированная пролиферация в реакции бласттрансформации Т-лимфоцитов) и антиген слизистой тонкой кишки с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в реакции торможения миграции лейкоцитов (табл. 4.31) свидетельствовало, что изменялись не только количе-

ственные характеристики субпопуляции лимфоидных клеток периферической крови, но и их функциональная активность. Возрастала спонтанная активность лимфоцитов, что свидетельствовало об антигенной нагрузке и выходе из тимуса и костного мозга клеток в стадии синтеза ДНК. Одновременно снижался ответ Т-лимфоцитов на Кон А и Т-клеточный антиген слизистой тонкой кишки. В то же время, характер Т-клеточного ответа на антигенную стимуляцию подтверждал сохранность функциональной активности Т-лимфоцитов, что можно рассматривать как факт, свидетельствующий о сохранности защитных сил организма и репаративных процессов, что подтверждали данные о пролиферации лимфоцитов. Указанные изменения Т-клеточного звена иммунитета постепенно нормализовались к 21 суткам, но тенденция к снижению количества Т-хелперов сохранялась до момента рубцевания язвы. У больных этой группы язвенная болезнь имела длительный анамнез со склонностью к упорному рецидивированию и развитию осложнений в области длительно незаживающего язвенного дефекта, при этом основные показатели клеточного иммунитета не возвращались к исходным значениям после рубцевания язвы, что можно рассматривать, как одну из причин рецидива язвообразования. Прогностическая неблагоприятность выявляемой закономерности отмечена и другими авторами [303].

Язвенное кровотечение в группе больных моложе 65 лет приводило к еще большему снижению количества и функциональной активности клеточного звена иммунитета. Однако, отсутствовала тенденция к истощению функциональной и репаративной активности иммунной системы — это одна из основных причин успешного хирургического лечения этих больных, даже на высоте язвенного кровотечения, в том числе, при выполнении обширных операций, в частности, резекции желудка. После выполнения эндоскопического гемостаза с применением фибринового клея показатели клеточного иммунитета восстанавливались к 7 суткам и достоверно не отличались от аналогичных показателей у больных с обострением язвенной болезни.

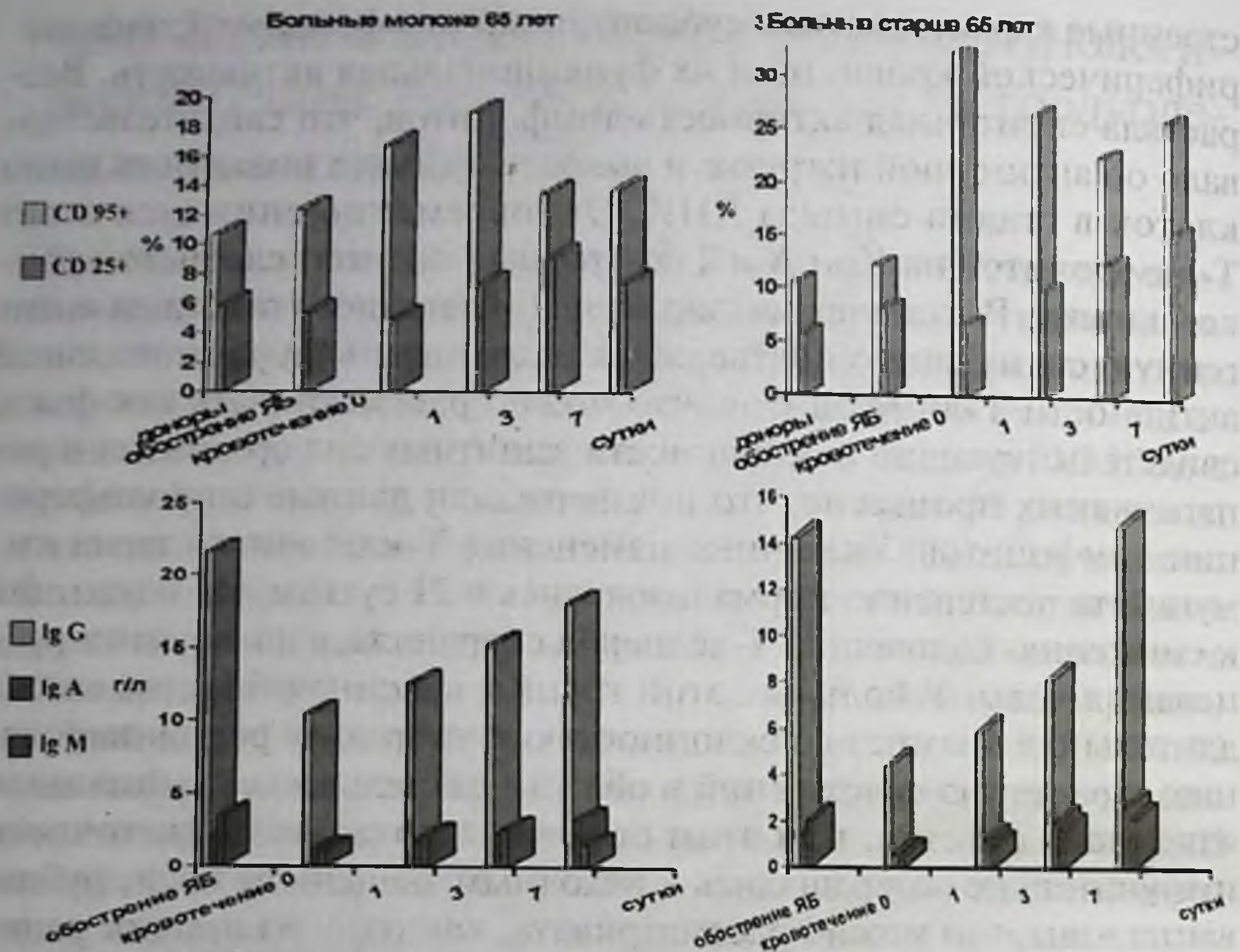


Рисунок 4.4. Изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета при язвенном гастродуоденальном кровотечении у больных различного возраста.

В группе больных старше 65 лет в стадии обострения язвенной болезни, изменения в субпопуляциях Т-лимфоцитов были существенно более выражены (табл. 4.29). Высокая концентрация CD95⁺ (маркеров индукции апоптоза) свидетельствует об интенсивном старении. В этой возрастной группе практически не выявлено достоверных различий в субпопуляциях, ответственных за активизацию воспалительных процессов (CD25⁺; CD8⁺HLA⁺DR⁺; CD16⁺-CD8⁺), что характерно для очень низких резервов защитных механизмов. Снижение функциональной активности Т-лимфоцитов отчетливо проявлялось в реакции гиперчувствительности замедленного типа, при этом возрастала величина перекрестной реакции на липополисахид, что необходимо рассматривать как ингибицию иммунологической реактивности в момент максимального напряжения и возможности срыва защитно-компенсаторных механизмов и репаративных процессов. При развитии язвенного кровотечения эти показатели становились ещё ниже, что свидетельствовало об истощении резервов защитных и репаративных сил организма, возможности защитно-компенсаторных

механизмов оказывались на грани срыва. После эндоскопической остановки кровотечения с использованием фибринового клея данные изменения частично нивелировались, начиная с 3-х суток, а к 7 суткам появлялся прогресс в количественных и функциональных показателях клеточного иммунитета, что коррелировало с динамикой эндоскопической картины язвенного дефекта.

Изменение показателей гуморального иммунитета происходило при сохранении концентрации В-лимфоцитов (CD20⁺) в обеих возрастных группах (табл. 4.28, 4.29) У пациентов в возрасте до 65 лет в стадии обострения и с 3-х суток после эндоскопической остановки кровотечения регистрировали достоверное увеличение иммуноглобулинов G и M классов и снижение IgA, особенно выраженное после остановки язвенного кровотечения. Эти данные оказывали существенное влияние на формирование естественной резистентности: фагоцитарной и переваривающей способности ПЯЛ и метаболических процессов в них. Активация ПЯЛ способствует деградации некротических масс, восстановлению репаративных процессов и продукции цитокинов.

В группе больных старше 65 лет изменения концентрации иммуноглобулинов происходили менее интенсивно (табл. 4.29), а после эндоскопической остановки язвенного кровотечения концентрация IgG и IgM превышала физиологические колебания только с 7-х суток, а уровень IgA восстанавливался к 21 суткам.

У больных обеих возрастных групп были выявлены неравнозначные изменения естественной резистентности организма (табл. 4.28, 4.29). У больных в возрасте до 65 лет в стадии обострения и с 3-х суток после эндоскопического гемостаза эти изменения совпадали с интенсивностью воспалительных изменений в язве по данным ЭГДС. Величина фагоцитоза и фагоцитарное число достоверно не изменялись по отношению к показателям доноров ($p > 0,05$) при повышенном содержании в крови моноцитов (HLADR⁺). Возрастали процент переваривания микробных клеток *S. aureus*, метаболическая активность нейтрофилов в НСТ-тестах (спонтанном и стимулированном), снижались титр комплемента и концентрация лизоцима. Указанные изменения были более выражены у больных моложе 65 лет.

Процент фагоцитоза был достоверно выше у лиц пожилого и старческого возраста ($p < 0,05$). Переваривание микробных тел *S. aureus* и метаболическая активность нейтрофилов в стимулированном НСТ-тесте были ингибированы. Их увеличение наблюдали на 5-7 сутки после пролонгированного эндоскопического гемостаза с нанесением фибринового клея.

У больных старше 65 лет показатели естественной резистентности были ингибированы уже в фазе обострения язвенной болезни, они еще более снижались после язвенного кровотечения. Были достоверно снижены показатели β -лизина, С-реактивного белка, титра комплемента, что свидетельствовало о торпидности воспалительного процесса. После эндоскопического гемостаза с использованием фибринового клея уровень факторов естественной резистентности медленно восстанавливался с 3-х суток, приближаясь к показателям у лиц этой же возрастной группы, но без кровотечения. Даже на 21 день после рубцевания язвы эти показатели не достигали уровня больных моложе 65 лет вне кровотечения. Ингибция маркеров воспаления (СРБ, β -лизина, комплемента), увеличение аутоиммунитизации к тканевым антигенам, снижение формирования реакции гиперчувствительности замедленного типа на кишечный антиген (табл. 4.31) и замедленный ход репарации свидетельствовали об отсутствии резервно-адаптационных механизмов у лиц пожилого и старческого возраста.

У больных старше 65 лет показатели естественной резистентности были ингибированы уже в фазе обострения язвенной болезни, они еще более снижались после язвенного кровотечения. Были достоверно снижены показатели β -лизина, С-реактивного белка, титра комплемента, что свидетельствовало о торпидности воспалительного процесса. После эндоскопического гемостаза с использованием фибринового клея уровень факторов естественной резистентности медленно восстанавливался с 3-х суток, приближаясь к показателям у лиц этой же возрастной группы, но без кровотечения. Даже на 21 день после рубцевания язвы эти показатели не достигали уровня больных моложе 65 лет вне кровотечения. Ингибция маркеров воспаления (СРБ, β -лизина, комплемента), увеличение аутоиммунитизации к тканевым антигенам, снижение формирования реакции гиперчувствительности замедленного типа на кишечный антиген (табл. 4.31) и замедленный ход репарации свидетельствовали об отсутствии резервно-адаптационных механизмов у лиц пожилого и старческого возраста.

Показатели клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности организма у лиц с язвенной болезнью желудка в возрасте моложе 65 лет ($M \pm m$)

| Показатели | Обострение, n=39 | Сроки после кровотечения, сутки (n=15) | | | |
|---|---------------------|--|--------------------|---------------------|---------------------|
| | | 0 | 1 | 3 | 7 |
| CD3 x 10 ⁹ /л (общий пул Т-лимфоцитов) | 1,362± 0,053 | 1,072± 0,093* | 1,123± 0,051* | 1,253± 0,075 | 1,291± 0,04 |
| CD4 x 10 ⁹ /л (Т-хелперы/индукторы) | 0,574± 0,006 | 0,431± 0,007* | 0,463± 0,005* | 0,488± 0,005* | 0,503± 0,006 |
| CD8 x 10 ⁹ /л (Т-супрессоры) | 0,396± 0,008 | 0,396± 0,008 | 0,365± 0,015 | 0,372± 0,007 | 0,382± 0,005 |
| ИРИ (CD4/CD8) | 1,5±0,2 | 1,2±0,1* | 1,2±0,4* | 1,3±0,2 | 1,4±0,3 |
| CD16 ⁺ , % (NK-клетки) | 21,4±1,3 | 19,8±1,7 | 22,5±1,4 | 21,9±2,1 | 29,3±1,9 |
| CD20 x 10 ⁹ /л (В-лимфоциты) | 0,236±0,024 | 0,202±0,013 | 0,217±0,041 | 0,225±0,017 | 0,253±0,05 |
| CD25 ⁺ , % (α-цепь регуляции IL2) | 5,3±0,3 | 4,9±0,2 | 7,3±0,4* | 9,2±0,5* | 17,4±0,6* |
| CD16 ⁺ CD8 ⁺ , % (активир. NK) | 2,5±0,3 | 3,2±0,1 | 4,1±0,5* | 6,2±0,7** | 9,3±1,4** |
| CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ , % (активированные Т-лимф.) | 10,2±0,4 | 12,5±0,4 | 16,8±0,6* | 19,3±0,8** | 22,5±1,6** |
| CD95 ⁺ , % (маркер апоптоза) | 12,3±2,3 | 16,7±1,4* | 18,9±2,1* | 13,4±1,9 | 13,7±0,9 |
| HLA-DR ⁺ , % (активированные моноциты) | 12,4±1,3 | 13,8±1,2 | 16,1±1,3* | 20,4±1,8* | 28,3±1,5* |
| Спонт. пролиф. лимф., имп/мин | 1363,1± 152,4 | 1621,4± 103,7 | 2153,8± 79,5* | 4282,5± 217,6** | 5674,8± 300,1** |
| КОН-А инд. пролиф. Т-лимфоц., имп/мин | 41272,5± 2569,8 | 45384,6± 2762,5 | 47879,5± 3583,7 | 52683,4± 2925,3* | 59783,6± 3798,5* |
| Антигенстимулированная пролиф. Т-лимф., имп/мин | 16521,6± 263,1 | 10852,5± 965,4* | 11324,8± 758,6* | 12757,9± 679,3* | 13762,4± 1253 |
| Ig G, г/л | 21,61±0,73 | 10,54±0,61* | 12,63±0,51* | 15,32±1,12* | 18,18±1,2 |
| Ig M, г/л | 3,48±0,42 | 1,08±0,58* | 2,14±0,63* | 2,59±0,71 | 2,03±0,03 |
| Ig A, г/л | 2,13±0,36 | 1,19±0,46* | 1,75±0,42* | 2,18±0,61 | 3,27±0,4 |
| НСТ – спонтанный, % | 12,7±1,3 | 16,8±1,7* | 18,5±1,9* | 16,4±1,4* | 24,9±1,6** |
| НСТ – стимуляр., % | 29,4±2,3 | 32,5±3,1 | 49,9±2,7* | 42,0±3,5* | 53,8±2,7** |
| Фагоцитоз, % | 61,8±3,6 | 47,61±4,3 | 63,9±2,7* | 62,8±1,1* | 72,9±2,4* |
| Фагоцитарное число, ч.м.т. | 4,34±0,7 | 4,7±0,3 | 6,1±2,4* | 5,7±1,3* | 7,9±1,5* |
| Переваривание S. aureus, % | 34,4±3,9 | 30,2±1,2 | 38,9±1,7 | 42,5±2,1* | 50,9±3,2* |
| Титр комплемента, усл. ед. | 61,8±3,6 | 47,61±4,3 | 63,9±2,7 | 52,8±6,1 | 72,9±2,4 |
| Лизоцим, г/мл | 4,6±0,3 | 4,81±0,3 | 6,42±0,4 | 4,8±0,3 | 4,3±0,35 |
| β-лизин, г/мл | 25,5±1,2 | 33,7±0,9 | 20,3±0,5 | 25,3±0,7 | 22,1±0,4 |

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таблица 4.29

Показатели клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности организма у лиц с язвенной болезнью желудка пожилого и старческого возраста ($M \pm m$)

| Показатели | (Хвостовые, n=39) | (Роки после криотерапии, сутки (n=12)) | | | |
|---|----------------------|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | 0 | 1 | 3 | 7 |
| CD3 ⁺ x 10 ⁹ /л (сблгий гул Т-лимфоцитов) | 1,131±0,104 | 0,768±0,123** | 0,869±0,041* | 0,905±0,037* | 1,078± 0,053 |
| CD4 ⁺ x 10 ⁹ /л (Т-хелперы) | 0,556±0,076 | 0,316±0,043** | 0,324±0,029** | 0,389±0,071* | 0,412± 0,052* |
| CD8 ⁺ x 10 ⁹ /л (Т-супрессоры) | 0,458±0,051 | 0,309±0,051 | 0,261±0,014* | 0,298±0,032* | 0,301± 0,009 |
| ИФН1 (CD4/CD8) | 1,2±0,2 | 1,0±0,1 | 1,2±0,2 | 1,3±0,4 | 1,4±0,3* |
| CD16 ⁺ , % (NK-клетки) | 12,3±1,4 | 8,2±1,7* | 9,4±1,2 | 11,3±1,3 | 13,5±1,7 |
| CD20 ⁺ x 10 ⁹ /л (В-лимфоциты) | 0,163±0,032 | 0,125±0,015 | 0,152±0,071 | 0,172±0,017 | 0,185± 0,036 |
| CD25 ⁺ , % (α-цепь регуляции IL 2) | 8,3±1,3 | 6,8±1,6 | 10,1±1,8* | 12,8±1,9* | 15,9±1,7** |
| CD16 ⁺ CD8 ⁺ , % (активир. NK) | 1,8±0,3 | 2,3±0,5* | 2,5±0,3* | 2,9±0,5** | 3,1±0,9** |
| CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ , % (актив- ированные Т-Лф) | 3,7±0,5 | 6,1±0,7** | 8,3±0,6** | 10,2±0,9** | 11,8±1,2** |
| CD95 ⁺ , % (маркер апоптоза) | 28,9±3,1 | 32,5±4,7* | 26,7±3,1 | 22,8±5,6* | 26,4±1,3 |
| HLA-DR ⁺ , % (активиро- ванные моноциты) | 6,4±1,2 | 3,1±0,7** | 5,9±1,0 | 7,3±1,4 | 14,5±2,1** |
| Спонт. пролифер. лимф., имп/л/п | 372,4±63,5 | 489,6±91,8 | 583,4±76,2* | 673,8±59,4* | 856,3±61,7* |
| КОН-А индуцир. пролиф. Т лимф., имп/л/п | 22315,6± 2189,6 | 25673,6± 2176,3 | 26815,4± 2063,5* | 29158,1± 2182,8* | 31268,5± 2745,1* |
| Антигенстимулированная пролиф. Т-лимф., имп/млн | 12379,5± 1256,4 | 7256,3± 1478,9** | 8015,3± 1562,1** | 11038,2± 1493,8 | 9653,1± 1567,2* |
| Ig G, г/л | 14,17±1,54 | 4,39±1,56** | 5,92±1,32** | 8,24±1,46* | 14,91±1,28 |
| Ig M, г/л | 1,96±0,16 | 0,45±0,11** | 0,63±0,12** | 1,23±0,25* | 2,13±1,13 |
| Ig A, г/л | 1,39±0,37 | 0,63±0,12** | 1,15±0,26* | 1,29±0,24 | 2,67±0,41 |
| НСТ - спонтанная, % | 8,3±1,9 | 10,8±2,0 | 6,1±1,3 | 7,3±1,5 | 10,7±1,9 |
| НСТ - стимулир., % | 19,4±2,3 | 23,5±2,1* | 26,4±2,6* | 27,1±1,9* | 32,6±2,3** |
| Фагоцитоз, % | 81,7±2,1 | 75,3±6,1 | 79,6±8,1 | 83,4±5,6 | 95,6±2,9** |
| Фагоцитарное число, ч.м.т. | 3,9±0,5 | 3,7±0,6 | 3,8±0,5 | 4,0±0,6 | 4,6±1,1 |
| Перезарядка Ig S аллел, % | 21,4±2,7 | 16,5±1,7 | 30,5±1,9 | 35,3±1,5* | 49,4±2,1* |
| Титр комплемента, усл. ед. | 3,0±0,3 | 3,1±0,4 | 3,1±0,5 | 3,7±0,4 | 3,9±0,2 |
| Лизоцим, г/мл | 9,5±0,5 | 8,2±0,7 | | 12,7±0,5* | 15,1±0,4* |
| β-лигган, г/мл | 24,3±0,7 | 25,1±0,7 | | 24,3±0,3 | 19,4±0,5 |

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таблица 4.30

Изменение содержания цитокинов в зависимости от возраста у больных язвенной болезнью желудка при обострении и язвенном кровотечении ($M \pm m$)

| Цитокины | Больные в возрасте до или 65 лет | | | | Больные в возрасте старше 65 лет | | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------|-------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | Обострение n=39 | Кровотечение, сузы n=15 | | | Обостре- ние n=13 | Кровотечение, сузы n=12 | | | |
| | | 0 | 1 | 3 | | 0 | 1 | 3 | 7 |
| Прокальцитонин | | | | | | | | | |
| ФНО α пг/мл | 53,6 \pm 6,9 | 61,8 \pm 9,7* | 76,4 \pm 11,2* | 79,4 \pm 8,3 | 39,6 \pm 12 | 32,8 \pm 6,1 | 62,3 \pm 7,1* | 56,5 \pm 5,6 | 31,2 \pm 3,4 |
| IL-1 β , пг/мл | 31,2 \pm 5,1 | 47,2 \pm 5,3 | 53,8 \pm 9,4* | 42,1 \pm 6,6 | 22,3 \pm 2,7 | 24,1 \pm 4,3 | 25,4 \pm 6,1 | 29,6 \pm 3,9 | 12,6 \pm 2,4* |
| IL-8, пг/мл | 98,4 \pm 10,7 | 179,8 \pm 15,8* | 168,4 \pm 21,5* | 142,1 \pm 14,6* | 66,8 \pm 3,7 | 51,9 \pm 13,4 | 83,2 \pm 9,9* | 70,8 \pm 7,1 | 51,4 \pm 6,5 |
| IL-6, пг/мл (концентра- ционный провос- палительный) | 12,9 \pm 1,8 | 18,3 \pm 2,7 | 31,5 \pm 4,9* | 27,6 \pm 3,1* | 10,5 \pm 1,6 | 11,4 \pm 2,0 | 12,8 \pm 1,4 | 10,6 \pm 0,9 | 8,1 \pm 1,6 |
| Интерферон γ (IFN-γ) | | | | | | | | | |
| IL-2, МЕ/мл | 109,3 \pm 146,7 | 176,7 \pm 194,7* | 928,4 \pm 31,2* | 1628,4 \pm 217,4* | 802,3 \pm 72,5 | 675,8 \pm 63,9 | 806,4 \pm 124,7 | 1252,8 \pm 179,5* | 898,3 \pm 176,5 |
| Противовоспалительный | | | | | | | | | |
| IL-4, пг/мл | 3,3 \pm 0,4 | 3,9 \pm 0,6 | 3,1 \pm 0,5 | 3,3 \pm 0,7 | 2,7 \pm 0,8 | 2,9 \pm 0,6 | 3,1 \pm 0,7 | 3,0 \pm 0,5 | 3,4 \pm 0,5 |

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таблица 4.31

Особенности формирования гиперчувствительности замедленного типа у лиц с язвенной болезнью желудка моложе 65 лет по сравнению с больными пожилого и старческого возраста в РТМЛ ($M \pm m$).

| Антигены | Больные в возрасте до 65 лет | | Больные в возрасте старше 65 лет | |
|--------------|------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
| | Обострение, n=39 | Кровотечение n=15 | Обострение n=13 | Кровотечение n=12 |
| Тонкой кишки | 47,9 \pm 1,4* | 56,6 \pm 2,7** | 19,1 \pm 2,5* | 13,1 \pm 3,6** |
| ЛПС | 21,6 \pm 1,9 | 28,9 \pm 3,1 | 32,7 \pm 3,6* | 29,4 \pm 4,9 |

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Результаты приведены в процентах по сравнению с величиной РТМЛ доноров (n=20).

При изучении данных по уровню цитокинов периферической крови (табл. 4.30) было выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α , IL-1 β , IL-6, IL-8) в крови больных моложе 65 лет при обострении язвенной болезни по сравнению со здоровыми донорами и после эпизода язвенного кровотечения. Уровень противовоспалительного IL-4 оказывался сниженным, что полностью совпадало с изменениями функциональной активности лимфоидных клеток, нейтрофилов и макрофагов (табл. 4.28). После эндоскопического гемостаза с аппликацией фибринового клея уровень всех цитокинов начинал возрастать с 1 суток и к 3 суткам выявляли отчетливую динамику по всем исследуемым параметрам.

У больных пожилого и старческого возраста с обострением язвенной болезни была выявлена иная закономерность, чем у более молодых пациентов (табл. 4.30). Провоспалительные цитокины (ФНО α , IL-1 β , IL-6, IL-8) определяли при обострении язвенной болезни в невысоких концентрациях. После эндоскопической остановки язвенного кровотечения их уровень нарастал медленно, был сдвинут во времени с 1 на 3 сутки и снижался к 7 суткам. IL-8 оказался основным цитокином, появившимся через 8 часов после эндоскопического гемостаза с использованием фибринового клея и находившимся на уровне показателей доноров. Концентрация противовоспалительного цитокина (IL-4) была достоверно ниже, чем у пациентов моложе 65 лет с обострением язвенной болезни или с кровотечением. То есть у больных пожилого возраста имелось изначальное ослабление функциональных возможностей цитокиновой системы, аппликация фибринового клея, являвшегося источником цитокинов и других регуляторных белков, с 1 суток вызывала достоверное увеличение уровня цитокинов даже у больных пожилого и старческого возраста с истощенным резервом всех защитных механизмов. Данные об изменении уровня цитокинов у больных пожилого возраста обосновывали целесообразность использования в их лечении препаратов интерлейкина IL-2, в отечественной литературе описаны единичные попытки его применения при гастродуоденальном кровотечении [49]. Наш опыт с фибриновым клеем так же можно рассматривать как вариант сбалансированной цитокинотерапии.

Таким образом, язвенное кровотечение вызывало выраженное напряжение адаптационных возможностей системы естественной резистентности и иммунобиологической защиты

организма, ставя эти механизмы на грань срыва у больных пожилого и старческого возраста. У этих больных имелось предсуществующее снижение функциональных резервов системы клеточного и гуморального иммунитета, а так же общей системы регуляции репарации. Использование фибринового клея позволило активизировать факторы естественной резистентности и иммунобиологические защитные механизмы даже у этих больных, и в результате, добиться надежного гемостаза и быстрого заживления язвы.

Полученные в ходе исследования данные по влиянию фибринового клея на динамику показателей иммунобиологической защиты и естественной резистентности у больных с язвенным кровотечением соответствовали результатам эксперимента, что снова подтвердило общность биологических эффектов, вызываемых фибриновым клеем при его нанесении на поврежденные участки различных органов при различных патологических состояниях.

К особенностям действия ФК в условиях язвенного гастродуоденального кровотечения следует отнести сохранение гемостатических свойств адгезива в условиях прогрессирующей на фоне кровопотери гипокоагуляции. В отличие от опосредованных активаторов свертывающей системы, которые бессильны в этих условиях, ФК являлся готовым материальным субстратом сгустка, поэтому он сохранил выраженный гемостатический эффект. В ходе осуществления эндоскопического гемостаза ФК активно применялся вместе с методами физического воздействия. Нанесение ФК создавало дополнительные возможности для лучшей визуализации источника кровотечения и выполнения прецизионного комбинированного гемостаза. ФК предотвращал прогрессирование постъинекционного некроза и связанного с ним рецидива кровотечения. Адгезив сохранил свои свойства иммуномодулятора и источника иммунорегуляторных агентов в условиях выраженной анемии и коагулопатии.

4.2 Применение фибринового клея при остром эрозивно-язвенном гастродуоденальном кровотечении.

Острые изъязвления верхних отделов желудочно-кишечного тракта и связанное с ними кровотечение занимает второе место по частоте среди причин гастродуоденального кровотечения, число их постоянно растет [65, 106, 156, 169, 272]. Острые язвы развиваются на фоне выраженной гипоксии желудочной стенки, резкого снижения продукции факторов защиты и общего репаративного потенциала [169, 275]. Для них характерно множественное поражение стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, прогрессирующая по площади деструкция слизистой оболочки, склонность к кровотечению [125, 147, 156]. Особую проблему составляет остановка кровотечения из острых изъязвлений у пожилых больных и пациентов в критических состояниях [65, 106, 156, 154, 266].

У пожилых больных с тяжелой полиорганной патологией чаще встречаются острые медикаментозные поражения слизистой оболочки на фоне неконтролируемого приема нестероидных противовоспалительных средств, массивной кардиотропной терапии, приема стероидных гормональных лекарств [125, 338].

Острые язвы развиваются у 10-40% больных с первых часов нахождения в отделении реанимации, в 14% случаев они осложняются кровотечением, летальность при этом достигает 64% [176]. Современные способы профилактики и лечения синдрома острого поражения желудка позволяют предупредить развитие острых изъязвлений и улучшить результаты консервативной терапии, но не решают проблем, возникающих при эндоскопической остановке кровотечения из острых язв и эрозий [106, 176]. Эндоскопические технологии обладают несомненными преимуществами при лечении этих больных, по сравнению с хирургическими методами [106, 156].

При множественном поражении возможно наличие нескольких источников геморрагии, которые могут в короткие промежутки времени меняться местами по интенсивности кровотечения и требовать прицельного гемостаза [106]. Дополнительная альтерация тканей крайне нежелательна по очевидным причинам, прогрессирующая деструкция с появлением новых источников кровотечения нередко требует многократных манипуляций [65]. Именно при лечении острого геморрагического гастрита аппликационный гемостаз, начиная с применения пленок цианакрилатов, проявлял свои достоинства,

как пригодный для многократного использования способ гемостатической обработки больших поверхностей без дополнительной травмы тканей [242]. Современные авторы периодически используют желатиновую и коллагеновую губку, препараты железа, оксигеллюлозы, тромбин и другие вещества для дополнительного гемостаза острых изъязвлений [49, 156, 338]. Аппликационный гемостаз острых гастродуоденальных поражений с пролонгированным использованием фибринового клея практически не разработан.

Мы применили фибриновый клей для консервативной остановки кровотечения из острых язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у 87 больных в возрасте от 17 до 90 лет (табл. 4.32).

Причиной развития острых изъязвлений у большинства больных были декомпенсация основного соматического заболевания, тяжелая сочетанная травма и обширные оперативные вмешательства (табл. 4.33).

Таблица 4.32

Общая характеристика больных с острым эрозивно-язвенным гастродуоденальным кровотечением

| Оцениваемые параметры | Количество человек |
|-----------------------|--------------------|
| Общее число больных | 87 |
| мужчины | 55 |
| женщины | 32 |
| Средний возраст | 49.5±2,5 |
| Возрастной интервал | от 17 до 90 лет |

Таблица 4.33

Сопутствующие заболевания у больных с острым эрозивно-язвенным гастродуоденальным кровотечением

| Сопутствующие заболевания | n=87 |
|--|------|
| Осложненная ИБС: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, мерцательная аритмия | 8 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 10 |
| Сахарный диабет, декомпенсированный | 3 |
| ХПН, декомпенсированная | 5 |
| Бронхиальная астма, декомпенсированная | 2 |
| Хронические неспецифические заболевания легких с ОДН, острая двухсторонняя пневмония | 4 |
| Острый панкреонекроз | 12 |
| ЧМТ: Ушиб головного мозга | 2 |
| Тромбоэмболия легочной артерии | 2 |
| Прием НПВС | 20 |
| Ранний послеоперационный период | 15 |

Прием НПВП стал причиной гастроудоденального кровотечения лишь у 20% больных. Более половины пациентов находились на лечении в отделении реанимации. При оценке тяжести состояния пациентов на момент возникновения гастроудоденального кровотечения средний балл по шкале APACHE-II составил $19,3 \pm 0,9$ баллов. Помимо выполнения пролонгированного эндоскопического гемостаза больным проводили комплексную инфузионную коррекцию кровопотери, антисекреторную терапию (преимущественно парентеральными H_2 -блокаторами 2 поколения) и лечение основного заболевания.

Источником кровотечения, более чем у половины пациентов, были острые изъязвления луковицы двенадцатиперстной кишки. Множественные язвы выявили у половины пациентов. У 14 больных острые изъязвления в желудке сочетались с наличием хронической язвы в луковице двенадцатиперстной кишки, причем источником кровотечения (при неоднократном эндоскопическом контроле) были острые изъязвления (табл. 4.34).

Таблица 4.34

Характеристика источника острого эрозивно-язвенного кровотечения

| Вид источника кровотечения | Количество человек |
|--------------------------------|--------------------|
| Острые язвы желудка | 31 |
| Острые язвы 12 п.к. | 56 |
| Одиночные язвы | 40 |
| Множественные язвы | 47 |
| Хроническая язва + острые язвы | 14 |
| Всего пациентов | 87 |

Адгезив во всех случаях наносили на влажную поверхность, у 7 больных было активное кровотечение (табл. 4.35).

Таблица 4.35

Характеристика источника острого эрозивно-язвенного кровотечения

| Активность кровотечения | Количество человек |
|-----------------------------|--------------------|
| Кровотечение из-под сгустка | 7 |
| Рыхлый сгусток | 80 |
| Всего пациентов | 87 |

Первичный гемостаз был достигнут у 84 пациентов (96,5%). Аппликация фибринового клея оказалась неэффективна у 3-х пациентов

с активным кровотечением из-под массивного сгустка-слепока в области кардии и дна желудка, во всех этих случаях неэффективными оказались диатермокоагуляция и инъекционный гемостаз — больные были экстренно оперированы (табл. 4.36).

Таблица 4.36.

Эффективность эндоскопического гемостаза у больных с острым эрозивно-язвенным гастродуоденальным кровотечением.

| Оцениваемые параметры | n=87 |
|--|------|
| Эффективность первичного гемостаза ФК: | |
| Эффективно | 84 |
| Неэффективно | 3 |
| Количество применений ФК: | |
| До 2-х раз | 67 |
| 3-4 раза | 16 |
| Более 5 раз | 4 |

Фибриновый клей активировал процессы заживления язвенного дефекта. У 67 больных на фоне комплексной консервативной терапии было достаточно 2-х аппликаций. У этих больных в ходе эндоскопического контроля в течение 24-36 часов отмечено заметное уменьшение количества язвенных дефектов, уменьшение отека и гиперемии слизистой, отсутствие признаков неустойчивого гемостаза, что аналогично влиянию адгезива на ход репарации хронической язвы. У 4 пациентов, находившихся в крайне тяжелом состоянии, аппликационный эндоскопический гемостаз выполняли 5 и более раз (табл.4.36)

Клинический пример. Больной Щ., 44 лет И.Б. № 23347, оперирован 10.11.97 по поводу абдоминоторакального колото-резанного ранения с ранением сердца с тампонадой, сквозного ранения печени, с кровопотерей более 2-х литров. Выполнена торакотомия, ушивание раны правого желудочка сердца, лапаротомия, ушивание раны печени. В послеоперационном периоде на 9 сутки после операции у больного развилась клиника активного гастродуоденального кровотечения, сопровождавшаяся рвотой кровью, гипотонией, на фоне анемии (НВ 76 г/л). При ЭГДС обнаружена острая язва верхней трети тела желудка по малой кривизне размером 4x1 см, прикрытая рыхлыми фиксированными сгустками крови. Выполнена аппликация фибринового клея. В последующем, при эндоскопическом контроле через 6 часов язвенный дефект очистился от сгустков, пролонгированный гемостаз на фоне консервативной терапии осуществляли через каждые 12 часов в течение 2 суток, после чего язвенный дефект уменьшился до 2 см и полностью зажил в

течении 16 дней. В последующем больной поправился, выписан для амбулаторного наблюдения.

Применение пролонгированного эндоскопического гемостаза позволило избежать вынужденной операции и добиться быстрого заживления острого изъязвления у больного с высоким операционным риском.

Рецидив кровотечения развился у 6 больных (6,9%), все рецидивы выявлены в ходе эндоскопического контроля, 4 из 6 рецидивов кровотечения остановлены эндоскопически, 2 больных оперированы по поводу рецидива кровотечения (табл. 4.37).

Таблица 4.37

Оперативная активность у больных с острым эрозивно-язвенным гастродуоденальным кровотечением.

| Причина вынужденной операции | n=87 |
|---|------|
| Рецидив кровотечения | 2 |
| Угроза рецидива кровотечения | 3 |
| Неэффективность первоначального гемостаза | 3 |
| Всего вынужденно оперированы | 8 |

Всего вынужденно оперированы 8 пациентов, из них 5 на высоте кровотечения. Результаты этих операций «отчаяния» неутешительны - умерли 4 из 8 оперированных больных (табл. 4.38).

Таблица 4.38

Летальность среди больных с острым эрозивно-язвенным гастродуоденальным кровотечением.

| Летальность | n=87 |
|--------------------------------|------|
| Летальность, несвязанная с ЖКК | 20 |
| Послеоперационная летальность | 4 |
| Общая летальность: | 24 |

Общая летальность составила 27,6%, умерло 24 пациента. Непосредственно с желудочно-кишечным кровотечением не связана смерть 20 больных — летальные исходы наступили в сроки от 5 до 30 дней после выполнения эндоскопического гемостаза, без признаков рецидива желудочно-кишечного кровотечения, что подтверждено результатами аутопсии. Причиной смерти этих больных явилось основное заболевание.

Фибриновый клей оказался неэффективен при больших сгустках-слепках, прикрывавших множественные кровоточащие острые язвы

дна желудка. В этих случаях и другие способы эндоскопического гемостаза оказались так же неэффективны. Подобная клиническая ситуация оказывается нерешенной, особенно, если учитывать результаты вынужденных операций у этих больных [65, 156]. В то же время, фибриновый клей, как гемостатик и стимулятор регенерации, сбалансированный источник пластического материала и медиаторов острофазного ответа позволил достичь хороших клинических результатов при лечении подобных больных. Применение адгезива позволило избежать вынужденной операции у большинства больных, существенно снизить уровень хирургической агрессии и избежать летального исхода, связанного с гастродуоденальным кровотечением.

4.3. Использование фибринового клея при синдроме Меллори-Вейсса.

Синдром Меллори-Вейсса диагностируется все чаще, встречается практически у одной трети больных (12-15%) с кровотечениями неязвенной этиологии [59, 199]. По данным большинства статистик около 80-96% этих больных лечатся консервативно с использованием эндоскопических методик с летальностью до 3% [211]. В то же время, при неэффективности эндоскопического гемостаза оперативные вмешательства выполняют примерно 10% больных, с послеоперационной летальностью, достигающей 15-20% [211]. У больных в состоянии алкогольного опьянения рецидив кровотечения часто связан с повторными рвотными движениями.

Для эндоскопической остановки кровотечения применяется практически весь арсенал физического и инъекционного воздействия [155, 211, 262, 214], но чаще используются инъекционный гемостаз [199, 214, 234]. Этот метод не только более распространен, но и кажется безопаснее, чем электрокоагуляция в условиях плохой видимости источника кровотечения [244]. Дополнительные трудности при обработке кровоточащих разрывов связаны с крайне неудобными для эндоскописта манипуляциями в области эзофагокардиального перехода, тонкостью пищеводной стенки и нередким вовлечением в глубокий разрыв крупных сосудов. Поэтому многие авторы в условиях большого сгустка или активного кровотечения начинают гемостаз с инъекции, а потом при необходимости применяют физическое воздействие для прецизионной обработки тромбированного сосуда [199, 244]. В последние годы наиболее перспективным являет-

ся метод эндоклипирования через сверхширококанальный эндоскоп, который позволяет в условиях мягкотканых источников кровотечения приблизиться по эффективности к хирургическому прошиванию [288, 262, 282]. Метод пока мало распространен в отечественной практике из-за высокой стоимости оборудования. Фибриновый клей как способ дополнительной стабилизации сгустка ранее не применялся для эндоскопического гемостаза синдрома Меллори-Вейсса.

Мы использовали фибриновый клей для эндоскопического гемостаза у 112 пациентов с кровоточащим разрывом пищеводно-желудочного перехода (табл. 4.39). Среднюю и тяжелую степень кровопотери выявили у 33 (9,5%) пациентов.

Прием алкоголя стал причиной кровотечения у 74% больных. Алкогольная поливисцеропатия с тенденцией к декомпенсации отягощали соматический анамнез 35% пациентов. Тяжесть состояния 30% больных составляла более 18 баллов по шкале APACHE-II на момент поступления.

Таблица 4.39

Общая характеристика больных с синдромом Меллори-Вейсса

| Оцениваемые параметры | Количество человек n=112 |
|-----------------------|--------------------------|
| Общее число больных | 112 (100%) |
| Мужчины | 76 (67,8%) |
| Женщины | 36 (32,2%) |
| Средний возраст | 54,49±2,7 лет |

Таблица 4.40

Локализация источника кровотечения у больных с синдромом Меллори-Вейсса

| Локализация разрыва слизистой | Количество человек |
|-------------------------------|--------------------|
| - передняя стенка | 36 (32,1%) |
| - задняя стенка | 27 (24,1%) |
| - левая стенка | 19 (17,0%) |
| - правая стенка | 23 (20,5%) |
| - множественные разрывы | 7 (6,3%) |
| Всего пациентов | 112 |

В ходе первого эндоскопического осмотра в шоковом зале реанимации выявляли единичные или у 7 (6,3%) больных множественные (табл. 4.40) разрывы слизистой оболочки пищевода и субкардиального отдела желудка с активным кровотечением - 66 (58,9%) больных или прикрытые сгустком - 46 (41,1%) пациентов (табл. 4.41). В условиях активного кровотечения или прикрывавшего трещину сгустка, истинный размер разрыва оценить было невозможно.

Таблица 4.41

Активность кровотечения у больных с синдромом Меллори-Вейсса

| Активность кровотечения | Количество человек |
|-------------------------------------|--------------------|
| Активное кровотечение | 12 (10%) |
| Подтекание крови из-под сгустка | 54 (48%) |
| Рыхлый сгусток без подтекания крови | 46 (42%) |
| Всего пациентов | 112 |

Первоначальный гемостаз осуществили у 105 (93,75%) больных, в 7 случаях профузное кровотечение из разрыва в проекция восходящей ветви левой желудочной артерии не позволило выполнить эндоскопические манипуляции — больные экстренно оперированы.

Эндоскопическую остановку продолжающегося кровотечения осуществили 59 (52,7%) больным, из них 21 пациенту паравазальной инъекцией 24% этанола с дополнительным нанесением ФК, 14 больным эндоклипированием с аппликацией ФК, 24 больным с небольшим подтеканием крови из-под сгустка — ФК изолированно. При наличии трещины прикрытой сгустком гемостаз осуществили аппликацией ФК. Повторный осмотр с дополнительным нанесением адгезива осуществляли через 21-18 часов, по возможности в условиях реанимации с дополнительной седацией, для предотвращения рецидива кровотечения на фоне срыгивания. Считаем повторный осмотр под седацией целесообразным, так как в это время после отхождения избыточной части сгустка трещина становится доступна детальному осмотру и возможности прицельных манипуляций на обнажившемся тромбированном сосуде. Повторный осмотр так же позволяет выявить рецидив кровотечения в момент его начала, когда источник кровотечения ещё доступен для повторного эндогемостаза. В более поздние сроки, когда желудок наполнен кровью эндоскопические манипуляции становятся, обычно, уже невозможны. 15 больным мы выполнили прецизионную паравазальную инъекцию этанола в ходе повторного осмотра.

Таблица 4.42

Эффективность эндоскопического гемостаза у больных с синдромом Меллори-Вейсса

| Количество применений ФК | Количество человек |
|--------------------------|--------------------|
| До 2-х раз | 90 (85,7%) |
| 3-5 раз | 11 (10,5%) |
| Более 5 раз | 4 (3,8%) |
| Всего пациентов | 112 |

Двух аппликаций адгезива оказалось достаточным у 90 (85,7%) пациентов, более длительное нанесение адгезива связано со случаями повторной остановки рецидивного кровотечения и попытками ускорить репарацию при глубоких протяженных дефектах у больных с выраженной анемией и резко отягощенным соматическим анамнезом. Сроки эпителизации разрывов колебались от 6 до 12 суток, и были короче у пациентов, которым в течение первых 2-3 суток повторно наносили адгезив.

Рецидив кровотечения возник у 11 (10,5%) пациентов, при этом у 10 больных рецидивы выявлены эндоскопически и у 7 из них повторно эндоскопически остановлены (табл. 4.43). По рецидиву кровотечения оперированы 4 (3,8%) пациентов (табл. 4.44).

Таблица 4.43

Рецидив кровотечения у больных с синдромом Меллори-Вейсса

| Рецидив кровотечения | Количество человек, n=112 |
|---|---------------------------|
| Рецидив кровотечения выявлен клинически | 1 |
| Рецидив выявлен эндоскопически | 10 |
| Рецидив кровотечения повторно остановлен эндоскопически | 7 |
| Всего рецидивов кровотечения | 11 (10,5%) |

Всего вынужденные операции в объеме гастротомии с прошиванием кровоточащей трещины выполнили 11 (9,8%) пациентам, из них 7 (6,3%) в связи с неэффективностью первичного гемостаза и 4 (3,8%) на фоне рецидива кровотечения (табл. 4.44).

Таблица 4.44

Результаты оперативного лечения больных с синдромом Меллори-Вейсса

| Оцениваемые параметры | n=112 |
|---|------------------|
| Вынужденно оперированы: | 11 (9,8%) |
| Неэффективность первоначального гемостаза | 7 |
| Рецидив кровотечения | 4 |
| Летальность (общая-послеоперационная): | 6 (5,4%) |

Послеоперационный период у большинства из этих больных протекал тяжело. У 4 пациентов сформировались внутрибрюшные абсцессы, в 2 случаях их причиной стала несостоятельность швов в области гастротомии. У 2 пациентов развился рецидив кровотечения из острых язв желудка и из области некрозов по линии швов. Делирий развился

в послеоперационном периоде у 7 пациентов, пневмония у 6 больных. Несмотря на массивную антибактериальную терапию, комплексную коррекцию кровопотери, малоинвазивные методы дренирования внутрибрюшных абсцессов на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности умерло 6 из 11 оперированных больных. Результаты этих вмешательств нельзя признать удовлетворительными. Выполненные в условиях выраженной анемии на фоне тяжелой предрасполагающей поливисцеропатии с хронической белковой недостаточностью, эти операции сопровождались тяжелыми гнойными осложнениями и высокой летальностью, что соответствует данным других стационаров [504].

Летальность составила 5,4% в общей группе наблюдения. Из 11 оперированных больных умерло 6 (табл. 4.44). Применение фибринового клея позволило избежать операции и улучшить результаты лечения большинства больных с высоким риском летального исхода.

Следует отметить, что применение адгезива при кровоточащей трещине пищеводно-желудочного перехода, как и при других вариантах его эндоскопического использования, в первый момент позволило остановить подтекание крови и стабилизировать сгусток — то есть значительно улучшило условия визуализации источника кровотечения. Адгезив «создал условия» для последующего прецизионного инъекционного или механического гемостаза, при том, что область пищеводно-желудочного перехода вообще технически «неудобна» для манипуляций, особенно при кровотечении. ФК предотвращал развитие вторичных некрозов в области инъекции этанола. Наш опыт эндоклипирования небольшой (табл. 53), но он подтвердил, что успешное наложение клипс так же требует хорошей визуализации источника кровотечения, ФК надежно обволакивает клипсу и способствует быстрому заживлению дефекта слизистой.

4.4. Опыт эндоскопического применения ФК для остановки различных видов гастродуоденального кровотечения.

Фибриновый клей позволил нам добиться успеха в целом ряде сложных клинических ситуаций. Легкость и безопасность его нанесения, возможность неоднократного использования в комбинации с другими способами гемостаза открыли широкие возможности для его применения.

Кровотоочащий рак желудка.

Это ситуация драматическая. Кровотечение чаще возникает из распадающейся опухоли, к этому моменту она уже нередко нерезектабельна,

а больной находится в состоянии постгеморрагической и хронической анемии, раковой интоксикации. Кровотечение обычно диффузное, но из-за специфических свойств опухолевой ткани и её сосудов в этих условиях методы физического эндоскопического гемостаза малоэффективны. В этой ситуации хирургический гемостаз тоже оказывается проблематичен из-за резко сниженных возможностей пациента перенести операцию даже в минимальном объеме, а так же из-за раковой инфильтрации стенки желудка и окружающих тканей, которые могут сделать остановку кровотечения технически невыполнимой.

Другая типичная клиническая ситуация связана с развитием кровотечения из язвы желудка, которая вполне может оказаться первично-язвенной формой рака или нести участки малигнизации хронической язвы [60, 251]. Понятны всеобщие попытки остановить кровотечение консервативно и оперировать больного после морфологической верификации диагноза и плановой предоперационной подготовки. Резекция желудка на высоте кровотечения по подозрению на язву-рак без лимфаденэктомии не может считаться радикальным вмешательством, даже при ранних формах рака [312, 251].

Фибриновый клей применили у 32 больных раком желудка, среди них 14 пациентов старше 65 лет. У 20 из них источником кровотечения были нерезектабельные опухоли с отдаленными метастазами — им проводилась симптоматическая терапия, консервативная остановка кровотечения с помощью пролонгированного нанесения фибринового клея. 12 пациентов (треть группы наблюдения) оказались операбельными. Эндоскопический гемостаз с применением ФК позволил остановить кровотечение, верифицировать диагноз и подготовить больных к плановому радикальному оперативному лечению в объеме гастрэктомии (5 больных) и резекции желудка (7 пациентов) с расширенной лимфаденэктомией в объеме D2. Летальных исходов среди оперированных больных не было. В группе наблюдения было 2 летальных исхода, связанные с прогрессированием раковой интоксикации вне рецидива кровотечения.

Фибриновый клей создал условия для планового радикального оперативного лечения не менее трети из наблюдавшихся больных, позволил остановить кровотечение из сосудов распадающейся опухоли и улучшить результаты лечения в группе неоперабельных пациентов.

Кровотечение из области большого дуоденального сосочка после папиллосфинктеротомии.

Традиционная эндоскопическая папиллосфинктеротомия с использованием диатермокоагуляции, выполняемая для разрешения

холедохолитиаза в условиях механической желтухи, может сопровождаться кровотечением из области папиллы в 3-6% случаев [242, 226, 189]. Традиционные эндоскопические методы физического и инъекционного гемостаза имеют ограниченное значение из-за специфических особенностей зоны кровотечения, в частности, возможности перфорации стенки ДПК, развития рубцового стеноза.

ФК применили у 10 больных в возрасте от 31 до 80 лет с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, механической желтухой и в 3 случаях холангитом. Старше 65 лет было 4 больных, 6 пациентов имели отягощенный соматический анамнез, в том числе постинфарктный кардиосклероз, гипертоническую болезнь III ст., нестабильную стенокардию. Уровень билирубина составлял 53-168 ммоль/л.

Во всех случаях ФК наносили на влажную поверхность для остановки активного артериального кровотечения, возникшего при рассечении папиллы и холедохолитотомии. Гемостатический эффект оценивали визуально в ходе динамической эндоскопии через 8-12-24 часа, а так же по клинической картине, показателям центральной гемодинамики, картине красной крови. ФК наносили до 3 раз в случаях нестабильного гемостаза.

Первоначальный гемостаз достигнут в 100% случаев, рецидивов кровотечения не было. Холедохолитиаз был разрешен у всех больных. ФК не нарушал желчеоттока. Эндоскопические методы декомпрессии стали окончательным методом лечения 5 больных, 4 пациентам в последующем выполнили холецистэктомию. Отмечен 1 летальный исход, связанный с нарастающими явлениями острой печеночно-почечной недостаточности на фоне восстановленного желчеоттока, вне рецидива кровотечения.

Фибриновый клей позволил остановить кровотечение в условиях трудной доступности его источника при сниженной в условиях желтухи свертываемости крови, без нарушения проходимости созданного соустья и повреждения тканей тонкостенного органа.

Кровотечение из линии швов оперированного желудка.

Мы применили фибриновый клей для остановки кровотечения из области линии швов гастроэнтероанастомоза и «малой кривизны» культи желудка у 5 больных. Несмотря на малое количество наблюдений, эти случаи заслуживают отдельного обсуждения. У 3 пациентов кровотечение из линии швов «малой кривизны» культи желудка возникло в первые 6-8 часов после резекции желудка по БЦ, оно проявилось поступлением свежей крови по желудочному зонду. Кровотечение не отразилось на общем состоянии пациентов, так как сразу же были начаты комплексные консервативные мероприятия. После промывания желудка ледяной водой больным выполнили экстренное эндоскопическое исследование. При осмотре в области швов «малой кривизны» был виден массивный фиксированный сгу-

сток с подсачиванием свежей крови — сама линия швов не была видна, что делало невозможным прецизионную коагуляцию или обкалывание кровотока сосуда, настойчивое сдвигание сгустка грозило возникновением активного кровотечения, а коагуляция всего сгустка ожогом желудочной стенки. Эндоскопическое исследование выполняли практически без инсуффляции воздуха, что резко затрудняло манипуляции. Это исследование делали самые опытные специалисты. Фибриновый клей наносили прямо на сгусток — визуальное кровотечение остановилось, на линии швов «повис» плотный темный сгусток. В последующем, на фоне комплексной терапии с повторными аппликациями адгезива при динамическом наблюдении через 12-24 часа, линия швов очистилась от избыточной части сгустка, стали видны лигатуры и окружающие их очаги поверхностного некроза с мелкими тромбированными сосудами. Адгезив наносили еще 2-3 раза в течение последующих суток с целью стимуляции репарации, после чего эндоскопические манипуляции прекратили. Дальнейший послеоперационный период у этих больных протекал гладко.

В этих случаях фибриновый клей проявил все ранее описанные достоинства эндоскопического применения. Следует остановиться еще на двух больных, которым мы применили аппликации ФК. У этих пациентов кровотечение из области линии швов малой кривизны (первый больной) и гастроэнтероанастомоза (второй больной) возникло на 3 сутки после резекции желудка по БII, на фоне сохраняющегося гастростаза и проявилось поступлением старой крови по желудочному зонду. При эндоскопическом исследовании были выявлены фиксированные темные сгустки в области линии швов без активного кровотечения, окружающие их очаги некроза и небольшие острые изъязвления с вкраплениями гематина. На область линии швов был нанесен фибриновый клей. Учитывая сроки после операции, манипуляции выполняли практически без инсуффляции воздуха. Поскольку осмотр не выявил источников активного кровотечения, то от дальнейшего динамического эндоскопического контроля решено было воздержаться. В последующие 24 часа у обоих пациентов появились перитонеальные симптомы в верхних отделах живота. При экстренной лапароскопии, в брюшной полости выявлено кишечное содержимое, в ходе релапаротомии диагностирована несостоятельность швов «малой кривизны» культи желудка и гастроэнтероанастомоза, соответственно у первого и второго пациентов.

В этих случаях фибриновый клей не смог предотвратить развивающейся несостоятельности швов. Понятно, что эндоскопия не усугубила ситуацию. Вероятно, прогрессировал некроз в области линии швов. Фибриновый клей не является панацеей, он не может предотвратить последствия дефектов хирургической техники.

Кровотечение из язв гастроэнтероанастомоза.

Несмотря на малое число наблюдений, считаем необходимыми отдельно рассмотреть 7 случаев применения фибринового клея при кровотечении из пептической язвы гастроэнтероанастомоза.

В кровотечении из язвы гастроэнтероанастомоза, эндоскопист часто видит только сгусток крови, свешивающийся из просвета анастомоза, а область кровотечения недоступна для прецизионного гемостаза. Даже если кровотечение на момент осмотра уже состоялось, то визуализация язвы в складках тонкой кишки, деформированной язвенной инфильтрацией, за узким кольцом анастомоза (часто с явлениями анастомозита) оказывается технически сложной манипуляцией. Обнаружение язвы осложняет наличие двух просветов, ведущих в приводящую и отводящую петли, которые нередко имеют одинаковый вид из-за несформированной шпоры. Тонкость кишечной стенки и опасность её перфорации создают дополнительные проблемы для коагуляционного и инъекционного гемостаза. Как известно, кровотечение из язвы анастомоза склонно к упорному рецидивированию.

Больные с кровоточащими пептическими язвами так же имеют ряд особенностей. Нередко это молодые люди, которые перенесли экстренную резекцию желудка, как правило экономную (обычно по Гофмейстеру-Финстереру) на высоте кровотечения из язвы ДПК. Экономная резекция нередко и является причиной пептической язвы. Кроме того, причиной язвы может быть оставление части слизистой антрального отдела на культе ДПК. Свою долю в это может внести и синдром «приводящей петли», когда заброс желчи не столько ощелачивает анастомоз сколько поддерживает анастомозит и язвообразование [308, 199, 157]. Понятно, что последствия порочной операции требуют повторного планового оперативного вмешательства в условиях специализированного стационара. Вынужденные операции на высоте кровотечения в объеме ререзекции грозят высоким уровнем летальности, паллиативное прошивание язвы анастомоза не избавляет от необходимости повторной реконструктивной операции, но может существенно её усложнить. Изолированная ваготомия культи желудка может оказаться малоэффективной при сохранении обширной кислотопродуцирующей зоны и прогрессирующих на фоне рубцовой деформации эвакуаторных нарушений.

Отечественные хирурги внедряли и развивали опыт применения органосохраняющих операций при лечении язвенной болезни ДПК, авторитет крупнейших хирургических центров подтверждает преимущества применения вариантов ваготомии и, при показаниях, дуоденопластики или гастродуоденоанастомоза в лечении этих больных [49, 145, 149, 155, 173, 205, 309]. Но резекция желудка снова «правит балом». К сожалению, её выполняют в экстренных условиях на высоте

язвенного кровотечения [77, 113, 167, 183]. Результаты выполненных ночью, по дежурству, операций неизбежно приведут в ближайшие годы к увеличению количества постгастрорезекционных синдромов, в частности, кровоточащих язв анастомозов.

Мы применили фибриновый клей у 7 пациентов (средний возраст $32 \pm 1,6$ года), ранее оперированных по поводу кровоточащей язвы ДПК, которым была сделана резекция желудка по Гофмейстеру-Финстереру. У 5 больных кровотечение из язвы анастомоза было повторным, 4 пациентов уже имели в анамнезе 1-2 повторные операции по поводу кровотечения из язвы анастомоза. Эти операции им выполняли по неотложным показаниям в объеме прошивания язв анастомоза со стволовой ваготомией. Больные поступали в шоковый зал реанимации с явлениями выраженной анемии ($Hb < 70$ г/л) и гипотонии. При первом эндоскопическом осмотре язвенный дефект размером до 7-8 мм с тромбированным сосудом в отводящей петле сразу же за кольцом анастомоза был у 3 пациентов. Одному из них удалось при первом осмотре паравазально прецизионно инъецировать 24% этанол, и апплицировать ФК. У двух других пациентов, несмотря на то, что тромбированный сосуд был виден при первом осмотре, локализация язвы не позволила выполнить паравазальную инъекцию — на язву был нанесен адгезив. У 4 больных при первом осмотре источник кровотечения не был виден: у 2 их этих пациентов при первом осмотре из области анастомоза свисал рыхлый сгусток, в 2 других случаях фиксированный сгусток находился с отводящей петле сразу же за анастомозом, прикрывая изъязвление. Этим больным первым этапом нанесли ФК на область сгустка. Больным проводили комплексную терапию по стандартной методике, включая антисекреторные препараты и коррекцию гомеостаза. В ходе проведения пролонгированного гемостаза по обычной методике еще 3 пациентам удалось прецизионно инъецировать этанол в область обнажившегося тромбированного сосуда. ФК продолжали наносить не менее 3-4 суток (5 и более аппликаций адгезива) — с целью стимуляции репарации, до появления тенденции к заживлению язвы. Эндоскопический гемостаз оказался успешным у всех пациентов, рецидивов кровотечения не было. В последующем, больные были подготовлены в плановому оперативному лечению в объеме ререзекции желудка, их дальнейшее лечение проходило относительно гладко.

Фибриновый клей позволил остановить кровотечение эндоскопически и подготовить больных к плановым реконструктивным операциям, которые, по существу, определяли прогноз дальнейшей социальной реабилитации пациентов трудоспособного возраста.

Глава 5. Применение фибринового клея для обработки ран кишечной стенки.

5.1. Фибриновый клей для укрепления линии кишечных швов и анастомозов «высокого риска»

Современные технологии обогатили хирургию новыми способами соединения тканей. Разработаны и продолжают создаваться новые виды шовных материалов, которые удовлетворяли бы требованиям по прочности, эластичности, надежности, биосовместимости и т. д. различных областей хирургии [99, 129, 140, 279], даже в эндохирургии ручной шов и лигирование имеют монополярные области применения, поскольку современные сшивающие аппараты неприменимы для анастомозирования таких тонких структур как желчные и панкреатические протоки, маточные трубы, мочеточники, кровеносные сосуды [177].

Достоинства современных сшивающих аппаратов неоспоримы — они позволяют быстро и надежно рассекать, ушивать ткани, накладывать разнообразные анастомозы между полыми органами, часто в местах, трудно достижимых для ручного шва [11, 100, 128, 140, 233]. Без их применения невозможно дальнейшее внедрение лапароскопических операций на полых органах [100, 177]. Современные степлеры приспособлены для наложения не только металлических, но и рассасывающихся (полисорб) скобок, что обеспечивает возможность максимальной биосовместимости и полной биодеградации [100, 129]. Отечественная хирургия стояла у истоков развития не только сшивающих аппаратов [11, 100, 118, 129, 177, 233], но и современных компрессионных аппаратов [100, 128], а так же компрессионных имплантатов из металлов с памятью формы [146, 174, 206, 239]. Аппараты, формирующие анастомоз за счет компрессионного соединения тканей, позволяют полностью избежать неблагоприятных эффектов связанных с оставлением в тканях шовного материала, явлений местной ишемии при чрезмерном затягивании швов, добиться полного гемостаза и герметизма по всей окружности соустья, что не всегда обеспечивается скобочным соединением [128].

Следует признать, что при всем арсенале средств соединения тканей проблема несостоятельности сформированных соустьев остается крайне сложной и далекой от своего разрешения [11, 99, 100, 102, 118, 128, 129, 132, 310, 313, 332, 334]. Это одна из наиболее частых причин развития послеоперационного перитонита, образования в брюшной полости остаточных гнойников, кишечных свищей и других грозных осложнений [30, 31, 36, 37, 114, 127, 182, 185]. В целом ряде областей, по данным рандомизированных исследований, сшивающие аппараты не имеют преимуществ перед ручным швом по числу несостоятельств в случаях анастомозирования различных по толщине или измененных тканей [11, 100, 124, 129, 279]. В неотложной хирургии угроза развития несостоятельности анастомозов представляет собой отдельную проблему, крайне далекую от решения [31, 101, 127, 188, 333].

Для дополнительной защиты анастомозов в разное время было предложено использовать сальник [141, 162], препараты коллагена [160, 161, 166], ростовые факторы [17], синтетические клеевые композиции [11, 124, 260], а так же препараты фибринового клея [73, 86, 333, 376, 389, 420, 421, 430, 435, 437, 458, 455, 503, 505, 519].

Общепризнано, что анастомоз, сформированный в условиях нарушенного кровоснабжения без соблюдения основ хирургической техники, не спасет применение никаких дополнительных средств защиты и стимуляторов регенерации [334, 396]. В то же время, современные исследования механизмов регенерации тканей в области сформированных соустьев четко выделяют резкое угнетение репаративного потенциала тканей в области анастомоза как одну из ведущих причин развития несостоятельности соустья [102, 186].

Фибриновый клей, особенно его непромышленные варианты, уступает по первоначальным адгезивным свойствам цианакрилатам [475], и тем более, не соперничает со степлерами и шовными материалами, но как мощный симулятор регенерации и одновременно готовый пластический материал он является одним из наиболее перспективных средств дополнительного укрепления линии швов [73, 333, 376, 396, 420, 437, 499]. По сравнению с коллагеновой пленкой, которая выполняет в основном роль механической защиты анастомоза от дополнительной контаминации со стороны брюшной полости в условиях перитонита и крайне незначительно ускоряет процессы регенерации [17], фибриновый клей более стимулятор регенерации, чем адгезив [297, 361, 396, 408], но в литературе практически не уделяется внимания выявлению и обоснованию биологических эффектов, возникающих в области анастомоза под воздействием препарата. В ряде ра-

бот его продолжают сравнивать по степени первоначальной адгезии с цианакритами, композициями на основе альбумина, коллагена, глутарового альдегида, гидрогеля и желатины [475]. Отечественный опыт применения фибринового адгезива для защиты линии швов пока мал и касается «ТахоКомба» [73, 86, 333].

5.1.1. Использование фибринового клея для обработки линии швов в ургентной хирургии.

Неотложная хирургия предъявляет самые жесткие требования к формированию межкишечных соустьев. В экстренных ситуациях приходится формировать анастомозы между участками кишки разной толщины и диаметра, в условиях перитонита, манипулировать с тканями в условиях глубокой ишемии, травматической контузии, кишечной непроходимости [127, 188, 317]. Именно в неотложной хирургии в преобладающем большинстве случаев применяют ручной шов [129, 236], настойчиво продолжает использоваться преимущественно двухрядный шов, возможно из-за психологической надежды на его большую прочность [99, 124, 127, 129]. Процент несостоятельности анастомозов в неотложной хирургии не имеет тенденции к снижению и достигает 7-30%, то есть на порядки превышает таковую в плановой хирургии [99, 102, 332]. Летальность среди больных, перенесших резекцию кишки по экстренным показаниям, колеблется от 3 до 60% [102, 188].

В дополнение к сказанному ранее об использовании фибринового клея для дополнительного укрепления линии швов межкишечных соустьев, необходимо отметить еще ряд моментов, особенно существенных в классических ситуациях неотложной хирургии.

Все межкишечные анастомозы в большей или меньшей степени заживают вторичным натяжением, проходя все стадии репарации гнойной раны [70]. В области сформированного соустья выделяют разнообразные по степени деструктивных изменений зоны микроциркуляторных расстройств [101, 187, 279]. Границы зон расстройств микроциркуляции и продолжительность стадий репаративного процесса лабильны, на них можно воздействовать с целью оптимального заживления кишечной раны [187].

Способность стенки кишки удерживать швы обусловлена исключительно свойствами подслизистого слоя, фиксация нити происходит за его коллагеновые волокна [101, 132]. В области анастомоза организм должен воссоздать коллагеновую сеть, в неотложных случаях пластические возможности организма нередко на пределе или исчерпаны, а времени

для их восстановления нет [101]. При заживлении ран в условиях гнойного воспаления и изменения трофики нарушается фибрилlogenез, замедляется созревание соединительной ткани и образуется «неполноценная» соединительная ткань [102, 187, 334]. По данным экспериментов в течение первых 3-х суток на фоне прогрессирующего катаболизма, преобладания местных экссудативных реакций прочность шва прогрессивно уменьшается и составляет на 3-и сутки 15% от таковой сразу после операции [102, 187], в эти же сроки микробная проницаемость шва достигает максимума [114, 332, 333]. Именно на 1-2-е сутки возможная несостоятельность швов начинает развиваться как процесс «незаживления» на фоне «победы» катаболизма и микроциркуляторных расстройств [186]. Быстрое нарастание прочности соустья за счет новообразования коллагена начинается с 4-х суток [102, 186]. На фибрилlogenез помимо продукции коллагена влияет патологическое изменение межклеточной среды, связанное с повышенной проницаемостью новообразованных сосудов для белков плазмы и нарушение оптимальной концентрации протеогликанов и гликопептидов [187]. В случае толстокишечных анастомозов особую роль приобретает биологический герметизм в условиях толстокишечной микрофлоры, критические сроки заживления несколько увеличены, однако общие механизмы регенерации те же [129, 182].

Основой для фибриллонеогенеза служит сеть полимеризованного фибрина, который является первоначальной матрицей и регулятором всей последующей репарации [93, 121, 150]. Именно сгусток доброкачественного фибриногена может кардинально изменить ход процессов воспаления и регенерации в области анастомоза в первые сутки после операции. Это показано в эксперименте на животных [421, 430, 435], но биологические основы репарации изучены недостаточно. В отечественной литературе описаны биологические эффекты, возникающие в ране под действием пластины «Тахокомба». Фибрин-коллагеновая пластина не только увеличивает в ранние сроки биологический герметизм анастомоза и его механическую прочность за счет сцепления фибрина, но и снижает воспалительную реакцию, устраняет абсцедирование вокруг лигатур, вызывает раннюю фибробластическую реакцию, стимулирует ангиогенез и ускоряет эпителизацию. Воспаление приобретает характер практически асептического [333].

В отечественной практике «Тахокомб» начинают использовать для укрепления линии швов, преимущественно в плановой хирургии кишечника и для лапароскопического закрытия перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки [40, 86, 333, 335]. Другие препараты фибринового клея практически не применяют для ук-

репления кишечных анастомозов в широкой хирургической практике, тем более в неотложной хирургии.

Моделирование пластины Тахокомба для укрытия линии швов неудобно, особенно в области брыжеечного края кишки, где чаще всего и развивается несостоятельность. Фибрин, нанесенный на коллагеновую основу оказывается снаружи анастомоза, а основная роль в регенерации межкишечного соустья принадлежит камбиальным элементам кишечных крипт [187]. Тем не менее, использование «Тахокомба» подтверждает несомненные преимущества применения фибринового клея при укреплении линии швов в хирургии желудочно-кишечного тракта. Внедрение в широкую практику неотложной хирургии различных видов фибринового клея для укреплении швов анастомозов «высокого риска» является актуальной нерешенной задачей.

Собственные результаты.

Фибриновый клей применили для укреплении линии кишечных швов и анастомозов «высокого риска» у 25 больных (13 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 49 до 75 лет, находившихся на лечении в ГКБ №7 г. Москвы в 2001-2003 гг.

Фибриновый клей использовали при экстренных операциях, выполненных в условиях кровотечения, острой кишечной непроходимости, перитонита. Фибриновый клей при плановых оперативных вмешательствах так же применяли в неблагоприятных, с точки зрения исходного репаративного потенциала организма больного, условиях, в том числе, на фоне ракового поражения, формирования анастомозов с поджелудочной железой. Операции выполнили 6 пациентам, которые поступали в стационар по экстренным показаниям (с явлениями механической желтухи или острой кишечной непроходимости), но консервативными мероприятиями их удалось подготовить к плановой операции.

Таблица 5.1

Результаты применения фибринового клея для укреплении анастомозов ЖКТ

| Вид анастомоза, укрепленного ФК | n=16 |
|--|-------------|
| Тонко-тонкокишечный | 6 |
| Тонко-толстокишечный | 3 |
| Толсто-толстокишечный | 2 |
| Панкреатоеюноанастомоз | 6 |
| Гастронтероанастомоз | 1 |
| Всего анастомозов: | 18 |

16 больным были сформированы 18 анастомозов различных отделов пищеварительной трубки. 9 другим больным, которым не накладывали циркулярных анастомозов, а лишь ушивали области ранения стенки органа, произвели укрепление линии шва (табл. 5.1, 5.2).

Таблица 5.2

*Результаты применения фибринового клея для укрепления
линии кишечного шва*

| Вид линии кишечного шва, укрепленного ФК | n=9 |
|--|-----|
| Швы тонкой кишки | 4 |
| Швы купола слепой кишки | 1 |
| Швы двенадцатиперстной кишки | 3 |
| Швы абдоминального отдела пищевода | 1 |
| Всего: | 9 |

Фибриновый клей в ходе операций наносили поверх линии швов с образованием пленки фибрина, избыточную часть адгезива удаляли из брюшной полости. В экстренных ситуациях использовали двухрядный кишечный шов (первый ряд непрерывный через все слои нитью Vicryl 3/0, второй ряд узловой серозно-мышечной нитью капрон), при плановых операциях однорядный узловой серозно-мышечно-подслизистый шов, нитью Vicryl 3/0 и двухрядный в различных модификациях. При формировании тонко-тонкокишечных анастомозов в неотложной хирургии практически с одинаковой частотой применяли соустья по типу «конец в конец» и «бок в бок», тонко-толстокишечные анастомозы формировали по типу «конец в бок».

В послеоперационном периоде больным проводили комплексную инфузионную терапию основного заболевания. Состояние линии швов в послеоперационном периоде оценивали по скорости разрешения явлений пареза желудочно-кишечного тракта, отсутствию прямых и косвенных признаков возможной несостоятельности сформированных соустьев и явлений анастомозита по данным клинического, рентгенологического, эндоскопического и УЗ исследований.

Варианты применения фибринового клея для укрепления
анастомозов у больных с хирургическими заболеваниями
органов брюшной полости

| ОПЕРАЦИЯ | ДИАГНОЗ | ВИД АНАСТОМОЗА | КОЛИЧЕСТВО НАБЛЮДЕНИЙ |
|---|--|------------------------|-----------------------|
| Панкреато-дуоденальная резекция | Рак головки поджелудочной железы T3N1M0 | Панкреатосюноанастомоз | 4 |
| Резекция тонкой кишки по поводу острой спаечной кишечной непроходимости | Острая спаечная кишечная непроходимость | Тонко-тонкокишечный | 6 |
| Левосторонняя гемиколэктомия | Рак левой половины ободочной кишки T3N1M0 | Толсто-толстокишечный | 2 |
| Правосторонняя гемиколэктомия в условиях острой кишечной непроходимости | Рак правой половины ободочной кишки T3N1M0 с острой кишечной непроходимостью | Тонко-толстокишечный | 3 |
| Ушивание разрыва ДПК и её отключение | Травматический разрыв ДПК | Гастроэтероанастомоз | 1 |
| Резекция головки поджелудочной железы | Хронический подуративный головчатый панкреатит | Панкреатосюноанастомоз | 2 |

По экстренным показаниям были оперированы 13 больных на фоне острой спаечной тонкокишечной и обтурационной толстокишечной непроходимости, панкреонекроза, гастродуоденального кровотечения и перитонита вследствие ранения тонкой кишки, двенадцатиперстной кишки, кровоточащей язвы двенадцатиперстной кишки (табл. 5.3, 5.4).

Таблица 5.4

Варианты применения фибринового клея для укрепления линии швов у больных с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости

| ОПЕРАЦИЯ | ДИАГНОЗ | ВИД ЛИНИИ ШВОВ | КОЛИЧЕСТВО НАБЛЮДЕНИЙ |
|--|---|------------------------------------|-----------------------|
| Ушивание ран тонкой кишки | Колото-резаное ранение, ранения тонкой кишки в условиях перитонита | Швы тонкой кишки | 4 |
| Обструктивная резекция сигмовидной кишки, ушивание диастатических разрывов купола слепой кишки | Рак сигмовидной кишки с острой толстокишечной непроходимостью | Швы купола слепой кишки | 1 |
| Ушивание разрыва ДПК | Травматический разрыв ДПК | Швы ДПК | 1 |
| Иссечение перфоративной язвы ДПК + вариант СПВ | Перфоративная язва ДПК | Швы ДПК | 1 |
| Прошивание кровоточащей язвы ДПК + вариант СПВ | Кровоточащая язва ДПК, ятрогенное повреждение абдоминального отдела пищевода при выполнении СПВ | Швы абдоминального отдела пищевода | 1 |
| Прошивание кровоточащей язвы ДПК + вариант СПВ | Кровоточащая язва ДПК | Швы ДПК | 1 |

Фибриновый клей использовали для укрепления второго ряда линии узловых капроновых швов при ушивании проникающих колото-резанных ранений тонкой кишки в условиях фибринозного перитонита; линии серозно-мышечных швов при ушивании диастатических разрывов купола слепой кишки, развившихся на фоне острой толстокишечной непроходимости при локализации обтурирующей опухоли ($T_3N_1M_0$) в сигмовидной кишке. Фибриновым клеем укрепляли линию второго ряда узловых капроновых швов двенадцатиперстной кишки при её травматических разрывах, иссечении перфоративной и прошивании кровоточащей язвы луковиц двенадцатиперстной кишки, а так же узловые серозно-мышечные швы абдоминального отдела пищевода при его повреждении в ходе выполнения задней стволовой ваготомии (табл. 5.4).

Клинический пример. Больной Г., 64 лет И.Б. № 1809, страдавший системным атеросклерозом, ранее перенесший операцию аортокоронарного шунтирования и 2 острых нарушения мозгового кровообращения, оперирован 10.01.04. по поводу перфорации хронической язвы луковицы двенадцатиперстной кишки размером до 1,5 см с развитием распространенного фибринозного перитонита. Выполнили иссечение язвы с пилоропластикой по Джаду. На 4 сутки после операции у больного развилась клиника перитонита. При релапаротомии был обнаружен участок некроза в области линии швов дуоденопластики размером до 1 см с развитием вялотекущего фибринозного перитонита. Эта область дополнительно ушита серозно-мышечными швами с аппликацией фибринового клея, санация, дренирование брюшной полости.

Послеоперационный период протекал без осложнений, больной выписан для амбулаторного наблюдения.

Применение фибринового клея для укрепления линии швов позволило избежать развития повторной несостоятельности швов двенадцатиперстной кишки и образования несформированного дуоденального свища у больного с системным атеросклерозом, и заведомо сниженным пластическим потенциалом.

В неотложной хирургии фибриновый клей применили для укрепления линии второго ряда швов тонко-тонко- и тонко-толстокишечных анастомозов у 9 пациентов с острой кишечной непроходимостью спаечного и опухолевого генеза в ходе выполнения резекции тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомии (табл. 5.4). Резекцию тонкой кишки выполняли при странгуляционной спаечной тонкокишечной непроходимости с некрозом 50-80 см тонкой кишки. Гемиколэктомию сделали пожилым больным с обтурирующим раком восходящей ободочной кишки III стадии (табл. 57). Во всех случаях отмечено гладкое течение раннего послеоперационного периода, моторика желудочно-кишечного тракта полностью восстанавливалась к 3 суткам после операции. Случаев несостоятельности анастомозов и линий швов, явлений анастомозита, развития ранней спаечной послеоперационной кишечной непроходимости, формирования воспалительных инфильтратов в брюшной полости не выявлено.

В плановом порядке после консервативной терапии 4 пациентам выполнили панкреатодуоденальную резекцию по поводу рака головки поджелудочной железы, 2 пациентам была сделана субкапсулярная резекция головки поджелудочной железы по поводу хронического индуративного панкреатита с формированием панкреатоеюноанастомоза. 2 пациентам выполнили левостороннюю гемиколэктомию по поводу рака левой половины ободочной кишки с формированием первичного двухрядного толсто-толстокишечного анастомоза (табл. 57).

Умерли 2 (8,7%) больных: у одной больной 70 лет после правосторонней гемиколэктомии через 26 дней после операции развился повторный инфаркт миокарда, ставший причиной смерти; у другого пациента смерть наступила вследствие прогрессирования посттравматического панкреонекроза после получения закрытой травмы живота с разрывом двенадцатиперстной кишки. В обоих случаях на аутопсии патологических изменений со стороны анастомозов, обработанных фибриновым клеем, не выявили.

Результаты клинического наблюдения полностью соответствуют данным эксперимента на животных по влиянию фибринового клея на характер и скорость заживления анастомозов желудочно-кишечного тракта как мощного стимулятора регенерации с комплексным биологическим действием. Его применение снижало риск развития несостоятельности межкишечных анастомозов и швов кишечной трубки в самых неблагоприятных для процессов заживления условиях, в том числе, в условиях неотложной хирургии, при сшивании отечных тканей различного диаметра. В неотложной хирургии использование фибринового клея не теряет своей специфической роли при применении новых видов аппаратного шва и разнообразных шовных материалов.

5.1.2. Фибриновый клей для укрепления линии швов пищеводно-дигестивных соустьев.

Проблема несостоятельности пищеводно-дигестивных анастомозов занимает одно из центральных мест в торакоабдоминальной хирургии. Так, частота несостоятельности пищеводно-дигестивного анастомоза на шее колеблется от 12 до 27,4% [311, 313, 330, 467]. Частота несостоятельности пищеводно-кишечного соустья после гастрэктомии находится в пределах 2-10%, составляя в среднем 7-8% [32, 33, 313, 496]. Смертность от этого осложнения колеблется в пределах от 10 до 100%, составляя в среднем 45% [83, 313, 496].

Внедрение все новых видов швов и шовных материалов, применение лазерной и электрохирургической техники, современных сшивающих аппаратов позволила снизить частоту развития несостоятельности, но дальнейшего уменьшения количества этих осложнений не происходит [313, 330]. Высокая частота развития несостоятельности пищеводных анастомозов отмечается не только отечественными, но и европейскими и японскими авторами [496, 355].

Важную роль в развитии несостоятельности анастомозов желудочно-кишечного тракта играют не только технические аспекты формирования анастомозов, но и те биологические условия, в которых происходит его

заживление. Для больных с заболеваниями пищевода и раком желудка, нуждающихся в выполнении операций, связанных с формированием пищеводно-дигестивных соустьев характерны глубокие нарушения обмена веществ и трофического статуса, белково-энергетический и водно-электролитный дефицит, анемия, истощение механизмов естественной резистентности и иммунобиологической защиты, пластических резервов организма [311, 313, 330, 467]. Выполнение обширных операций, даже после тщательной подготовки приводит к истощению пластических резервов организма, что может стать пусковым механизмом развития несостоятельности технически грамотно сформированного анастомоза.

Трансхиатальная экстирпации пищевода с одномоментной пластикой изоперистальтической желудочной трубкой по методу РНЦХ [311] стала вехой в развитии пищеводной хирургии. Эта операция не только позволила существенно снизить уровень интраоперационной травмы, избавила больного от необходимости длительного изнуряющего лечения со многими повторными операциями, но и кардинально изменила течение послеоперационного периода в случае развития несостоятельности шейного анастомоза. После вынесения пищеводного анастомоза на шею его несостоятельность перестала быть фатальной (в отличие от несостоятельности внутриплевральных соустьев) и стала успешно поддаваться консервативной терапии включающей дренирование раны, зондовое и парентеральное питание.

Но процессы вторичного заживления шейного анастомоза в ряде случаев заканчиваются развитием рубцовой стриктуры, которая требует бужирования или реконструктивной операции. Склонность к стенозированию является еще одной существенной особенностью пищеводных анастомозов, влияющей на отдаленные итоги операции. Сам пищевод имеет сегментарное кровоснабжение, которое безусловно ухудшается при его выделении. Желудочный трансплантат имеет лучшее, по сравнению с другими висцеральными материалами, кровоснабжение, но в его дистальной части присутствуют элементы хронической кислородной задолженности тканей, что наряду с имеющимися у больных заболеваниями пищевода нарушениями трофического статуса существенно влияет на ход репарации в области шейного пищеводно-дигестивного анастомоза [32, 310, 311]. В условиях гипоксии резко изменяется активность тканевых макрофагов, что приводит к развитию грубой соединительной ткани [21, 150], это так же способствует развитию стриктуры пищеводного анастомоза.

Применение биологических адгезивов на основе фибриногена, влияющих на род регенерации в области пищеводно-дигестивного соустья позволяет предупредить развитие несостоятель-

ности и рубцовой деформации анастомозов. Но мировой опыт подобного применения фибринового клея мал и касается использования лиофилизированных форм фибриногена в официальных препаратах [389, 455].

Собственные результаты.

Мы применили фибриновый клей при лечении 79 пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода, раком пищевода и желудка. В группу сравнения вошли 50 пациентов, со сходными клиническими ситуациями, в лечении которых ФК не применяли. В основной группе фибриновый клей применяли для укрепления пищеводно-дигестивных анастомозов (табл. 5.5) и линии пищевода шва (табл. 5.6).

Таблица 5.5
Вид основного заболевания у пациентов, которым формировали пищеводно-дигестивные соустья

| Диагноз | Основная группа, n=79 | Группа сравнения, n=50 |
|--|--------------------------|---------------------------|
| Рак желудка | 34 | 30 |
| Доброкачественная стриктура пищевода | 22 | 16 |
| Рак пищевода | 8 | 4 |
| Всего пищеводно-дигестивных анастомозов | 64 | 50 |

Таблица 5.6
Вид основного заболевания у пациентов основной группы, которым укрепляли линию пищевода шва

| Диагноз | Основная группа, n=15 |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Дивертикул пищевода | 11 |
| Стриктура эзофаго-эзофагоанастомоза | 3 |
| Пищеводно-бронхоплевральный свищ | 1 |
| Всего: | 15 |

Общая характеристика пациентов сравниваемых групп представлена в таблице 5.7. Пациенты основной группы и группы сравнения не имели существенных различий по полу, возрасту, тяжести основного и сопутствующего заболеваний, характеру выполненных оперативных вмешательств. Практически у всех пациентов имелись клинически значимые сопутствующие заболевания, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (с тенденцией к суб- и

декомпенсации на фоне болезни пищевода или желудка). В предоперационном периоде всем пациентам проводили вспомогательное или полное парентеральное питание, зондовое питание, коррекцию анемии, белковых и водно-электролитных расстройств, больным с рубцовыми стриктурами пищевода с целью временного улучшения питания «рег ос» выполняли бужирование и пневмодилатацию.

Таблица 5.7

Общая характеристика пациентов, которым формировали пищеводно-дигестивные соустья

| Оцениваемые параметры | Основная группа | Группа сравнения |
|-----------------------|-----------------|------------------|
| | Кол-во человек | Кол-во человек |
| Общее число больных | 79 | 50 |
| мужчины | 49 | 31 |
| женщины | 30 | 19 |
| Возрастной интервал | от 15 до 78 лет | от 20 до 78 лет |
| средний возраст, лет | 41,3±1,4 | 40,9±1,4 |

Применение ФК у больных с заболеваниями пищевода.

ФК использовали у 45 больных с заболеваниями пищевода (основная группа наблюдения), из них у 8 пациентов раком пищевода $T_{3-4}N_1M_0$ (табл. 5.8). 7 больным раком пищевода выполнили одномоментную трансхиатальную экстирпацию пищевода с пластикой желудочным трансплантатом и формированием двух и однорядного эзофагогастроанастомоза. 1 больному раком среднегрудного отдела пищевода $T_4N_1M_1$ паллиативная экстирпация выполнена из трех доступов (торакотомия, лапаротомия и разрез на шее).

Доброкачественные стриктуры пищевода имелись у 22 пациентов основной группы, в том числе ожоговые у 6 и пептические у 9 больных, кардиоспазм или ахалазия кардии IV ст. у 4 пациентов, тяжелый рефлюкс-эзофагит на фоне укорочения пищевода 2 ст. с наличием кардиальной или кардиофундальной грыжи ПОД у 3 больных. Всем этим больным так же выполнили одномоментную трансхиатальную экстирпацию пищевода с пластикой желудочным трансплантатом и формированием шейного анастомоза. Длины желудочного трансплантата во всех случаях хватило для формирования не только 19 пищеводно-желудочных анастомозов, но и создания у 3 пациентов однорядного фарингогастроанастомоза. 1 пациенту с пищеводно-бронхо-плевральным свищом в верхнегрудном отделе пищевода на фоне хронической эмпиемы плевры так же выполнили трансхиатальную экстирпацию пищевода с одномоментной пластикой желудочным трансплантатом (в этом

случае трансплантат «обернули» сохраненной при мобилизации на желудочном стебле прядью большого сальника).

У 15 пациентов фибриновый клей был применен для укрепления линии двухрядного пищеводного шва: 9 пациентов оперированы по поводу дивертикулов пищевода, в том числе 2 эпифренальных из торакотомного доступа, 3 пациентов — по поводу стриктуры эзофагоэзофагоанастомоза с функционирующей гастростомой, 1 больному ушили пищеводно-бронхо-плевральный свищ в нижнегрудном отделе пищевода.

Таблица 5.8

Клиническое применение фибринового клея в хирургии пищевода

| Диагноз | Основная группа (n-45) | | Группа сравнения (n-20) | |
|--|------------------------|---|-------------------------|------------------------|
| | Число операций | Вид анастомоза | Число операций | Вид анастомоза |
| Пищеводно-дигестивный анастомоз | | | | |
| Доброкачественные стриктуры пищевода | 22 | Эзофагогастроанастомоз — 19 б-х, Фаринго-гастроанастомоз — 3 б-х | 16 | Эзофагогастроанастомоз |
| Пищеводно-бронхоплевральные свищи | 1 | Эзофагогастроанастомоз | | |
| Рак пищевода | 8 | Эзофагогастроанастомоз | 4 | Эзофагогастроанастомоз |
| Линия шва пищевода | | | | |
| Стеноз эзофагоэзофагоанастомоза | 3 | — | — | — |
| Пищеводно-бронхоплевральные свищи | 1 | — | — | — |
| Дивертикулы пищевода: | | | | |
| - Ценкеровский | 9 | | | |
| - Эпифренальный | 2 | | | |

В группу сравнения вошли 20 пациентов, из них 16 оперированы по поводу доброкачественных стриктур пищевода и 4 — по поводу рака пищевода T₃N₁M₀ (табл. 5.8).

В основной группе пациентов не было несостоятельности линии швов и сформированных анастомозов. В раннем послеоперационном периоде не выявили сужения соустья, которое проявлялось бы нарушением пассажа контрастного вещества, а в последующем — дисфагией в сроки наблюдения от 6 до 15 месяцев. Во всех случаях колотомическая рана зажила первичным натяжением. Отсутствовали признаки интоксикации, температура тела нормализовалась уже к 3-4 суткам, составляя в среднем 36,7±0,2 °С. Пероральное питание начинали с 5-6 суток после операции. Средняя продолжительность пребывания в стационаре после операции экстирпации пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой составила 15±3 дня.



а)

Рисунок 5.1. Апликация фибринового клея на область сформированного на шее однорядного эзофагогастроанастомоза:

(а) вид до нанесения адгезива;



б)

Рисунок 5.1 (б). Момент нанесения фибринового клея.



В)

Рисунок 5.1 (в). Вид шейного эзофагогастроанастомоза после нанесения фибринового клея.

Клинический пример. Пациентка Р., 15 лет, (ИБ № 600407/2004) находилась на лечении в отделении пересадки почки РНЦХ РАМН с 16.09.2004 г. с диагнозом: Гипоплазия почек. Терминальная стадия ХПН. Состояние после родственной трансплантации почки от матери от 20.01.04 г., состояние при проведении иммуносупрессии. Короткий пищевод, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит тяжелой степени, протяженная пептическая стриктура нижней трети пищевода, анемия.

Из анамнеза: впервые стеноз пищевода диагностирован в сентябре 2003 г. Со слов матери пациентки, проблемы с приемом пищи начались в возрасте 9 лет, когда после длительного лечения по поводу ожогов ног девочка наблюдалась в детской больнице. В это время впервые стала отмечать эпизоды сильной изжоги, при проведении гастроскопии было ранение пищевода эндоскопом с последующим кровотечением.

Во время госпитализации и обследования в РНЦХ РАМН проводилась консервативная терапия в виде бужирования пищевода в период до трансплантации почки. В отдаленном послеоперационном периоде при рецидиве стриктуры пищевода проводились повторные сеансы бужирования (№14 до бужа №40) с последующей ремиссией заболевания. В период с 27 августа до поступления пациентка отмечает ухудшение состояния, нарушение прохождения даже жидкой пищи.

Из особенностей специального анамнеза: За 3 месяца до поступления у больной отмечалась клиника избыточной иммуносупрессии, проявляв-

шавшаяся инфекциями (кандидоз полости рта и герпес 2 типа). Неоднократные эпизоды кровотечения из верхних отделов ЖКТ, источником которого являлась папиллома герпетического происхождения на задней стенке глотки.

Снижение иммуносупрессии привело к развитию острого отторжения трансплантата, оказавшегося резистентным к возвращению циклоспорина и потребовавшего пульс-терапии стероидными препаратами. На момент операции проводилась 2-х компонентная иммуносупрессивная терапия: преднизолон 1,5 таб./сут., Селл-Септ – 1250 мг/сут.

При осмотре обращает на себя внимание, что по физическому развитию пациентка 15 лет соответствует ребенку 8-9 лет.

Эндоскопия. Вход в пищевод на 12 см от резцов, с 18 см слизистая гиперемирована, с 20 см наложения фибрина. С 21 см определяется верхний край стриктуры, проведены бужи до №24. Нижний край стриктуры на 26-27 см от резцов, пищеводно-желудочный переход на 28-29 см, пищеводное отверстие диафрагмы на 30-31 см от резцов.

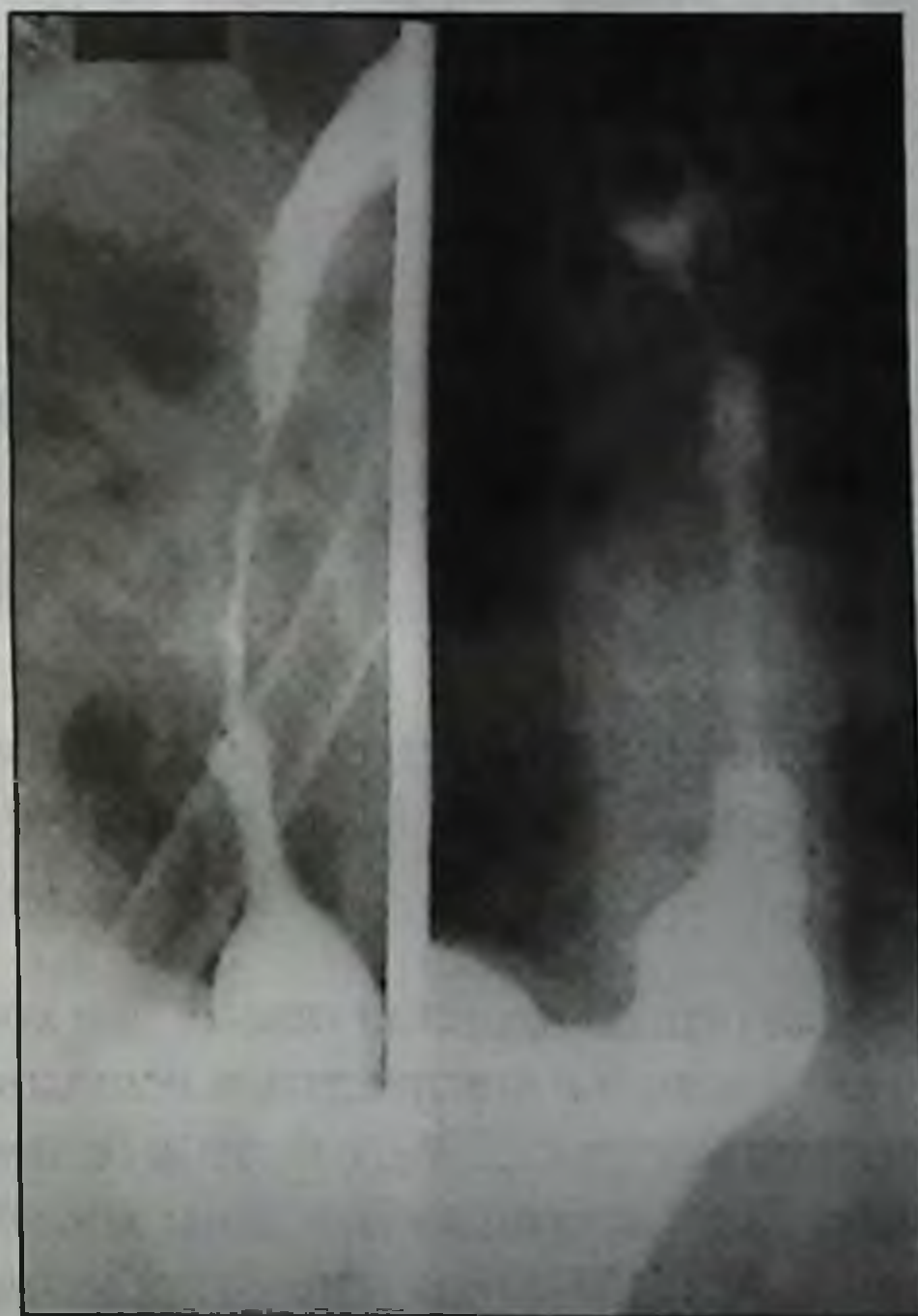


Рисунок 5.2 (а). Пациентка Р. Рентгенконтрастное исследование пищевода до операции (бариевая взвесь). Протяженная пептическая структура, кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит.

При рентгенконтрастном исследовании с барием определяется зона сужения пищевода с уровня Th VIII, протяженностью 3,5 позвонка, шириной 0,5-0,6 см. Определяется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Имеется заброс контраста из желудка в пищевод до его верхней трети (рис. 5.2а).

29.09.2004 г. выполнена операция: экстирпация пищевода с одномоментной пластикой изоперистальтической желудочной трубкой из абдомиоцервикального доступа. Однорядный эзофагогастроанастомоз укреплен путем аппликации фибринового клея.



Рисунок 5.2 (б). Пациентка Р. Рентгенконтрастное исследование эзофагогастроанастомоза, 5-е сутки после операции (водорастворимый контраст).

Послеоперационный период протекал гладко, при контрольном рентгенологическом исследовании с контрастным веществом зона анастомоза проходима, затеков нет (рис. 5.2б), с 6 суток больная стала принимать пищу перорально. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты. 11.11.2004 года пациентка выписана домой.

Применение фибринового клея для дополнительной герметизации линии швов в данном случае позволило предотвратить развитие несостоятельности эзофагогастроанастомоза — анастомоза «высокого риска», у пациентки, в течение 6 лет страдающей стриктурой пищевода, имеющей дефицит массы тела более 10% алиментарного генеза, после родственной

трансплантации почки, получающей двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию, на фоне хронической герпетической инфекции.

В группе сравнения несостоятельность швов пищеводно-желудочного анастомоза выявили у 2 пациентов, оперированных по поводу рака пищевода $T_3N_1M_0$. Возраст пациентов был 54 и 61 год, развитие данного осложнения, несомненно, связано с характером основного заболевания. У этих больных осложнение протекало как местный процесс и было ликвидировано при помощи консервативных мероприятий и зондового питания.

У 1 пациента, оперированного по поводу ожоговой стриктуры пищевода, возникло нагноение колотомической раны. На фоне проводимой консервативной терапии осложнение было ликвидировано.

Стриктуры пищеводного анастомоза на шее через 4-6 месяцев после операции возникли достоверно чаще — у 4 пациентов. 2 из них были оперированы по поводу рака пищевода $T_3N_1M_0$, и 2 — по поводу доброкачественных стриктур пищевода. У одного из них имела место несостоятельность анастомоза на шее в раннем послеоперационном периоде. У всех пациентов осложнение удалось ликвидировать консервативным путем — проведен курс эндоскопического бужирования и (или) баллонной дилатации с хорошим эффектом.

Пероральное питание пациентов группы сравнения начинали с 6-7 суток. Температура тела восстанавливалась до нормальных показателей лишь к 5-6 суткам. Средняя продолжительность стационарного лечения достигала 20 ± 2 суток, что достоверно выше, чем у больных в основной группе ($p < 0,05$).

В основной группе пациентов и в группе сравнения летальных исходов не было. Сравнительная характеристика результатов хирургического лечения пациентов с заболеваниями пищевода приведена в таблице 5.9.

Таблица 5.9

Сравнительная оценка результатов хирургического лечения больных основной группы и группы сравнения с заболеваниями пищевода

| Оцениваемые параметры | Основная группа, n-45 | Группа сравнения n-20 |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Несостоятельность пищеводного анастомоза | 0 | 2* |
| Развитие стриктуры анастомоза | 0 | 4* |
| Нагноение колотомической раны | 0 | 1 |
| Сроки начала питания «per os» (сутки) | 5-6 | 6-7 |
| Число койко-дней | 15 ± 3 | $20 \pm 2^*$ |

* - $p < 0,05$

Таким образом, применение фибринового клея для дополнительной герметизации линии швов анастомозов привело к достоверному снижению развития несостоятельности и стриктур пищеводно-дигестивных анастомозов у больных с доброкачественными заболеваниями и раком пищевода.

Применение фибринового клея у больных раком желудка.

ФК применили в ходе хирургического лечения рака желудка у 34 пациентов, составивших основную группу наблюдения, в группу сравнения вошли 30 больных с аналогичной клинической ситуацией (табл. 5.10), у которых адгезив не использовали.

Таблица 5.10

Общая характеристика больных раком желудка

| Оцениваемые параметры | Основная группа (n=34) | Группа сравнения (n=30) |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|
| Мужчины | 19 | 19 |
| Женщины | 15 | 11 |
| Возрастной интервал | От 30 до 78 лет | От 30 до 70 лет |
| Средний возраст, лет | 41±1,4 | 42,3±1,5 |

Пациенты основной группы и группы сравнения не имели существенных различий по полу, возрасту, гистологическому строению опухоли, стадии процесса, тяжести основного и сопутствующего заболеваний, характеру выполненного оперативного вмешательства (табл. 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.15).

Преобладали больные со II-III стадиями ракового процесса (табл. 5.11).

Таблица 5.11

Стадия заболевания больных раком желудка

| Стадия заболевания | Основная группа, n=34 | Группа сравнения, n=30 |
|---|--------------------------|---------------------------|
| - II ст. (T ₁₋₂ N ₀₋₁ M ₀) | 18 | 16 |
| - III ст. (T ₁₋₃ N ₀₋₂ M ₀) | 12 | 12 |
| - IV ст. (T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁) | 4 | 2 |

Среди гистологической структуры опухоли чаще встречалась умеренно и низкодифференцированная аденокарцинома (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Морфологическая структура опухоли у больных раком желудка

| Морфологическая структура опухоли | Основная группа, n=34 | Группа сравнения, n=30 |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| - дифференцированная аденокарцинома | 27 | 28 |
| - перстневидноклеточный рак | 4 | 2 |
| - недифференцированный рак | 3 | 1 |

Большинство наблюдаемых больных имели в анамнезе тяжелые соматические заболевания (табл. 5.13), состояние многих усугубляли явления анемии на фоне раковой интоксикации.

Таблица 5.13

Характер сопутствующих заболеваний у больных раком желудка

| Сопутствующие заболевания | Основная группа (n=34) | Группа сравнения (n=30) |
|--|---------------------------|----------------------------|
| - ИБС осложненные формы | 15 | 13 |
| - ГБ II-III ФК | | |
| - Сахарный диабет, в стадии субкомпенсации | 5 | 4 |
| - ХПН, терминальная фаза | 1 | - |
| - Выраженная анемия (Hb<80 г/л) | 19 | 21 |
| - ОНМК в анамнезе | 2 | 3 |
| - ХНЗЛ в стадии субкомпенсации | 1 | 2 |

Всем пациентам выполнили гастрэктомию с расширенной лимфаденэктомией в объеме D2 и D3 (табл. 5.14), формировали однорядный пищеводно-кишечного анастомоз с выделенной по Ру петлей тонкой кишки. В основной группе анастомоз укрепляли ФК.

Таблица 5.14

Объем сопровождавшей гастрэктомию лимфаденэктомии

| Объем лимфаденэктомии | Основная группа (n=34) | Группа сравнения (n=30) |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|
| - D2 | 31 | 30 |
| - D3 | 3 | 1 |

Всем пациентам выполнили комбинированные вмешательства, помимо удаления желудка по показаниям выполняли спленэктомию, а в 6 случаях с дистальной резекцией поджелудочной железы, холецистэктомию, резекцию мезоколон, нефрэктомию, резекцию печени (табл. 5.15).

Вид комбинированного вмешательства, сопровождавшего гастрэктомию

| Объем дополнительно удаляемых органов | Основная группа (n=34) | Группа сравнения (n=30) |
|--|---------------------------|----------------------------|
| - спленэктомию | 34 | 30 |
| - холецистэктомию | 20 | 16 |
| - гемигепатэктомию | 4 | 2 |
| - резекция мезоколон | 4 | 4 |
| - дистальная резекция поджелудочной железы | 3 | 3 |
| - нефрэктомия | 1 | - |

Следует отметить, что комбинированные вмешательства являются одним из факторов, повышающих риск оперативного вмешательства. 6 больным выполнили паллиативную гастрэктомию по поводу тотального рака желудка с множественными метастазами, подобная ситуация так же увеличивает риск несостоятельности сформированных соустьев.

Клинический пример. Пациент М., 52 лет. (ИБ № 619124/2005) находился в отделении хирургии пищевода и желудка РНЦХ РАМН с 25.01.2005 по 14.02.2005г. Клинический диагноз: тотальный рак желудка с переходом на пищевод и луковицу двенадцатиперстной кишки, T₄N₂M₁. Множественные метастазы в лимфоузлы забрюшинного пространства и корень брыжейки тонкой кишки. Вторичная железодефицитная анемия.

При поступлении предъявлял жалобы на умеренные тупые ноющие боли в эпигастрии, не связанные с приемом пищи, общую слабость, быструю утомляемость, тошноту, рвоту пищей, съеденной накануне, похудание за 5 месяцев на 7 кг. Вышеуказанные жалобы отмечал в течение 6 месяцев, тошнота и рвота появились около полутора месяцев назад. При обследовании по месту жительства выявлен декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка, госпитализирован в РНЦХ РАМН для дообследования и лечения.

При обследовании выявлено: на рентгенографии желудка с контрастным веществом (рис. 5.3 а) пищевод и кардия проходимы для бариевой взвеси. От кардии циркулярно по всем стенкам желудка и до привратника слизистая желудка ригидна, желудок не перистальтирует, просвет его трубкообразно сужен. Эвакуация из желудка резко замедлена. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, оттеснена кнаружи. Через 4 часа ½ бариевой взвеси остается в желудке.

Эндоскопия. Эндоскоп свободно введен в пищевод. Слизистая его в верхней и средней третях розовой окраски, гладкая, блестящая. В абдоминальном отделе пищевода по вершине одной из складок инфильтрирована. Кардия на 40 см от резцов, открывается широко, сразу ниже нее

и до привратника стенки желудка инфильтрированы, ригидны, плохо расправляются воздухом, просвет желудка сужен, рельеф слизистой перестроен, бугристый, неровный. Осмотреть кардию ретроградно не удастся. При биопсии ткани умеренной плотности, особенно в подслизистом слое, слизистая смещается, но не тянется, рвется. Антральный отдел сужен до 3-4 мм, провести эндоскоп в двенадцатиперстную кишку не удастся. При патогистологическом исследовании — недифференцированный перстневидноклеточный рак.

В предоперационном периоде больному проводилось вспомогательное парентеральное, энтеральное питание сбалансированными смесями, переливание эритромаcсы, уровень гемоглобина поднялся с 74 до 110 г/л.

02.02.2005г. больной был оперирован — выполнена паллиативная гастрэктомия. На операции выявлено: очагового поражения печени и асцита нет, весь желудок занимает плотная скirrрозная опухоль, циркулярно суживающая антральный и пилорический отделы желудка (стеноз) и распространяющаяся по малой кривизне до пищевода с переходом на его правую стенку на 2 см, опухоль прорастала левую медиальную ножку диафрагмы. По ходу левой желудочной артерии, общей печеночной и селезеночной артерий и абдоминального отдела аорты имеются множественные плотные лимфоузлы до 2-3 см в диаметре, сливающиеся в конгломераты. Выполнена паллиативная гастрэктомия, лимфаденэктомия в объеме D2, с формированием однорядного пищеводно-тонкокишечного анастомоза «конец в конец» на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Анастомоз укреплен аппликацией фибринового клея.

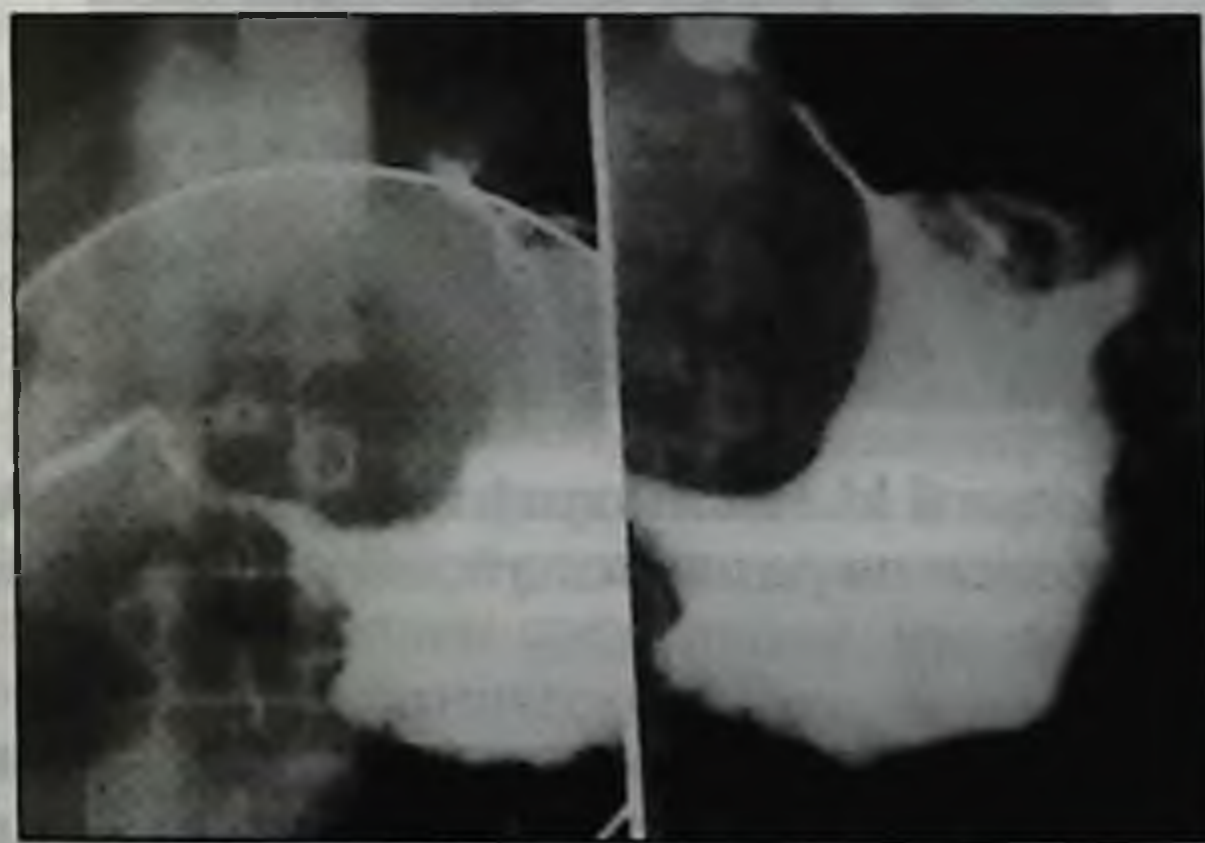


Рисунок 5.3 (а). Больной М. Рентгенография желудка до операции (бариевая взвесь).

Послеоперационный период протекал гладко, лапаротомная рана зажила первичным натяжением. На 4 сутки выполнено рентгенконтрастное исследование пищевода (рис. 5.3 б) — водорастворимый контраст свободно проходит зону пищеводно-тонкокишечного анастомоза, затеков нет. На 6 сутки начато пероральное питание. Проведен курс химиотерапии: интраоперационно (во время лимфодиссекции) введено 500 мг 5-фторурацила, затем по 250 мг в течение 3 дней. На 12 сутки после операции больной выписан из стационара под наблюдение онколога по месту жительства.



Рисунок 5.3 (б). Больной М. Рентгенография пищеводно-кишечного анастомоза, 4-е сутки после операции (водорастворимый контраст).

Данный клинический пример иллюстрирует возможность профилактики несостоятельности пищеводно-кишечных анастомозов «высокого риска» у пациентов с запущенными формами рака желудка III-IV стадии, в том числе с множественными метастазами, на фоне

сопутствующей этому состоянию анемии ($Hb < 90$ г/л), иммунодефицита, белково-дефицитных состояний.

В основной группе наблюдения несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза не было, во всех случаях срединная лапаротомная рана зажила первичным натяжением. Зонд для декомпрессии удаляли на 3 сутки, пероральное питание начинали с 5-6 суток после операции, после контрольного исследования с водорастворимым контрастом. У пациентов основной группы практически отсутствовали признаки интоксикации. Несмотря на расширенную лимфаденэктомию, количество отделяемого по страховочным дренажам было скудным, значительно меньшим, чем в группе сравнения. Средняя продолжительность стационарного лечения после операции составила 14 ± 2 дня. Летальных исходов в основной группе пациентов не было (табл. 5.16).

Таблица 5.16

Сравнительная оценка результатов хирургического лечения рака желудка у больных основной группы и группы сравнения

| Оцениваемые параметры | Основная группа (n-34) | Группа сравнения (n-30) |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Несостоятельность ПКА | 0 | 3* |
| Нагноение лапаротомной раны | 0 | 2* |
| Сроки начала питания «per os», сутки | 5-6 | 6-7 |
| Число койко-дней | 14 ± 2 | $23 \pm 3^*$ |
| Летальные исходы | 0 | 1 |

* - $p < 0,05$

В группе сравнения у 3 пациентов ($p < 0,05$) развилась несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза после выполнения расширенных вмешательств: гастрэктомии с резекцией нижней трети пищевода и спленэктомии — у всех 3 больных, резекции хвоста поджелудочной железы у 2 из них, лимфаденэктомии, выполненной в объёме D3, у 1 больной. Возраст пациентов колебался от 45 до 58 лет. У всех пациентов опухоль (низкодифференцированная аденокарцинома - $T_3N_2M_0$) локализовалась в верхней трети желудка, что потребовало высокой резекции пищевода и формирования анастомоза высоко в заднем средостении, что понятно было связано с определенными техническими трудностями.

Осложнение развивалось на 5-6 сутки после операции. Одним из первых проявлений данного осложнения у всех больных было развитие реактивного левостороннего плеврита. У всех больных несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза была диагностирована с помощью рентгенологического метода. Больным проводили массивную

комплексную терапию. Умер 1 из этих больных, на фоне развития сепсиса и полиорганной недостаточности.

В группе сравнения достоверно чаще ($p < 0,05$) развивалось нагноение лапаротомной раны, у всех пациентов отмечали явления интоксикации, в частности температура тела лишь к 10 суткам опускалась до $36,7 \pm 0,3$ °С. Пероральное питание у больных группы сравнения начинали с 6-7 суток после операции. Средний срок пребывания в стационаре составил 23 ± 3 дня, что достоверно выше, чем в основной группе ($p < 0,05$).

В ближайшем послеоперационном периоде (6-10) месяцев после операции) мы не наблюдали развития стриктур пищеводно-кишечного анастомоза среди всех наблюдавшихся пациентов.

Применение ФК у больных раком желудка, по нашему мнению, способствовало предотвращению несостоятельности эзофагоэно-анастомоза при выполнении расширенных вмешательств у больных с заведомо сниженными репаративными возможностями. Адгезив улучшал общее течение послеоперационного периода, способствовал регрессии симптомов интоксикации, уменьшению объема послеоперационной экссудации из брюшной полости, ускорению процессов послеоперационной реабилитации больных, в частности, к сокращению сроков послеоперационного периода.

Использование ФК для укрепления пищеводно-дигестивных анастомозов продемонстрировало те свойства адгезива, которые были выявлены в эксперименте и подтверждены в других клинических ситуациях. Нанесенный на области пищеводного анастомоза, ФК действовал как стимулятор упорядоченной регенерации, он препятствовал развитию несостоятельности анастомоза и грубому рубцеванию. ФК улучшал общее течение послеоперационного периода после обширных, травматичных вмешательств, выполнявшихся у тяжелых больных.

5.2. Использование фибринового клея для консервативного закрытия несформированных свищей желудочно-кишечного тракта

Лечение больных с несформированными кишечными свищами является одним из самых драматичных разделов современной абдоминальной хирургии, [30, 37, 48, 54, 127]. Совершенствование оперативных вмешательств и внедрение новых технологий не гарантирует от возникновения кишечных свищей. Число подобных больных не уменьшается, результаты лечения этого грозного послеоперационного осложнения неутешительны, по современной статистике умирает более половины пациентов [23, 36, 127, 264].

Разделение кишечных свищей на сформированные и несформированные было сформулировано в классификации Б.А. Вицына и Е.М. Блазгко [54], которая прочно укоренилась в практике [30, 36, 127]. В настоящее время при оперативных вмешательствах по поводу сформированных кишечных свищей летальность достигает 7-9%, хотя их лечение считают достаточно хорошо разработанным разделом хирургии [48, 264]. Более чем у 60% больных свищи являются несформированными, а летальность при их возникновении достигает 25-71% [30, 36, 127]. Непосредственными причинами образования свища являются несостоятельность анастомозов и культи кишки (50%), нераспознанные интраоперационные непроникающие ранения кишечной стенки и нарушение её кровоснабжения, воспалительные процессы в брюшной полости и послеоперационной ране [23, 37, 127, 264], а так же, в ряде случаев, методики открытого ведения лапаротомной раны [22, 20]. Выделяют несколько типов несформированных кишечных свищей: свищ I типа развивается на фоне перитонита; свищ II типа открывается в полость внутрибрюшного недренируемого абсцесса; свищ III типа открывается в полость внутрибрюшного, дренируемого наружу абсцесса; свищ IV типа открывается в гнойную рану брюшной стенки; свищ V типа расположен на эвентрированной кишечной петле в гранулирующей ране. Данная классификация стала основой алгоритма лечения [18, 23, 30, 36, 127].

При отсутствии явлений распространенного перитонита основные проблемы лечения высоких тонкокишечных свищей связаны с тяжелыми патофизиологическими нарушениями, возникающими при потерях больших объемов химуса [36, 37, 127, 230, 238, 336]. При более низких свищах потери кишечного содержимого меньше, однако, сохраняются проблемы, связанные с наличием обширных дефектов мягких тканей на фоне гнойного расплавления и разъедающего действия химуса [36, 137, 230]. Несформированным кишечным свищам нередко сопутствуют явления гнойной интоксикации вследствие некупированных воспалительных процессов в брюшной полости с наличием инфицированных жидкостных скоплений [127, 264].

Больным со свищами I и II типа показана, соответственно, экстренная и срочная релапаротомия [30, 36, 127]. Самым сложным у этих больных является выбор интраоперационной тактики, при технической возможности выполняют резекцию кишки, несущей свищ, или формируют анастомоз для полного или частичного её отключения [30, 127]. Применение фибринового клея в этих ситуациях интраоперационно сводится к защите линии анастомоза. Имеется небольшой опыт применения для этой цели Тахокомба [23]. Описан опыт использования фибринового клея для лечения свищей II типа - эндоскопически при несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза [487] и чрезанально при несостоятельности

низких прямокишечных анастомозов [491, 507], что позволило ограничиться малоинвазивными технологиями, существенно сократить сроки заживления и улучшить таким образом отдаленные результаты лечения. В отечественной литературе подобных публикаций нет.

При свищах, открывающихся на переднюю брюшную стенку при коррегируемом уровне потерь, большинство авторов применяют длительную консервативную терапию с применением обтураторов [18, 30, 36, 230], систем проточно-промывного дренирования [45, 127, 238], местного применения ранозаживляющих средств [36, 230], вариантов полного парентерального питания [336]. Целью консервативной терапии является постепенное закрытие свища или перевод его в трубчатый, требующий планового закрытия через 3 и более месяцев [18, 36, 230].

Наибольшие успехи в лечении этих больных связывают с применением методик активного проточно-промывного дренирования и ранних паллиативных операций по выключению петли несущей свищ [30, 36, 45, 127]. Однако, даже в рамках этих технологий, проблемы больших потерь кишечного отделяемого и обширных участков гнойно-некротической деструкции передней брюшной стенки далеко не всегда успешно преодолеваются.

Предлагаемое рядом авторов [148, 161], раннее оперативное иссечение несущей свищ кишечной петли у пациентов с глубокими нарушениями нутритивного статуса, белковыми и водно-электролитными нарушениями, на фоне выраженных инфильтративно-воспалительных изменений и патологического адгезивного процесса в брюшной полости, является технически сложной, не всегда выполнимой операцией [127].

Распространенные методы местного лечения раны в области свища, основанные на применении неспецифических средств защиты грануляционного вала и опосредованных стимуляторов репарации, малоэффективны не только из-за постоянного воздействия интестинальных ферментов, но и из-за особенностей процессов репарации, происходящих в длительно незаживающей ране, где на фоне патологического повышения концентрации продуктов катаболизма и дисбаланса регуляторных медиаторов истощен пластический и репаративный потенциал [1, 122, 210].

Учитывая влияние фибринового клея на раневой процесс можно было ожидать большую эффективность его использования для лечения свищей III, IV, V типов, однако применение коммерческих препаратов с подобной целью слишком дорого, в доступной нам литературе этот вопрос практически не разработан.

Собственный опыт.

Фибриновый клей применили для консервативного лечения 38 больных (25 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 15 до 90 лет (средний

возраст $55 \pm 2,8$ лет), прооперированных по поводу различных острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, послеоперационный период у которых осложнился образованием несформированных свищей желудочно-кишечного тракта.

Наиболее частыми причинами возникновения несформированных свищей стали осложнения после выполнения операций по поводу острого деструктивного аппендицита, острой кишечной непроходимости с резекцией кишки, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением (табл. 5.17).

Несформированным свищем считали возникший в послеоперационном периоде дефект стенки кишки, открывающийся в гнойную рану, при отсутствии сформированного свищевого хода, что соответствует общепринятым представлениям [127]. В момент начала лечения свища тяжесть состояния больных составляла в среднем $18,9 \pm 0,9$ баллов по шкале АРАСНЕ-II, что свидетельствовало о высокой степени вероятности летального исхода.

Таблица 5.17

Причины возникновения несформированных кишечных свищей

| Операции, после которых образовались свищи | Количество человек |
|---|--------------------|
| Аппендэктомия, санация, дренирование, тампонирование брюшной полости | 7 |
| Устранение спаечной тонкокишечной непроходимости, энтеролиз | 8 |
| Ушивание разрыва области дуоденоеюнального перехода | 1 |
| Ушивание раны поперечной ободочной кишки | 1 |
| Правосторонняя гемиколэктомия | 3 |
| Эксплоративная лапаротомия | 1 |
| Оментобурсостомия, повторная некросеквестрэктомия | 1 |
| Ушивание перфоративной язвы желудка | 1 |
| Холецистэктомия, иссечение холецисто-дуоденального свища, дуоденопластика | 1 |
| Гастрэктомия, лимфаденэктомия D2, D3 | 2 |
| Обструктивная резекция сигмовидной кишки | 2 |
| Гастротомия, прошивание кровоточащих острых язв желудка | 1 |
| Резекция желудка по Б II | 4 |
| Дуоденотомия, прошивание кровоточащей язвы ДПК, пилоропластика | 4 |
| Экстирпация пищевода с одномоментной трансхиатальной пластикой желудочной трубкой | 1 |
| Всего больных | 38 |

В группу наблюдения вошли больные с несформированными свищами практически всех отделов желудочно-кишечного тракта и объемом потерь до 1,5 химуса в сутки (табл. 5.18, 5.19).

Таблица 5.18

Локализация несформированных свищей ЖКТ

| Локализация свища | Количество человек |
|------------------------|--------------------|
| - тонкокишечный | 13 |
| - толстокишечный | 9 |
| - дуоденальный | 8 |
| - желудочный | 4 |
| - эзофагоюнальный | 2 |
| - тонко-толстокишечный | 1 |
| - эзофагогастральный | 1 |
| Всего больных: | 38 |

Таблица 5.19

Объем потерь химуса у больных с несформированными свищами ЖКТ

| Объем потерь: | Количество человек |
|-----------------------|--------------------|
| - до 300 мл | 9 |
| - до 500 мл | 13 |
| - до 800 мл | 5 |
| 1-1,5 литра | 8 |
| Всего больных: | 38 |

Высокие тонкокишечные свищи, в том числе дуоденальные имелись у 15 больных, потери до 0,8-1,5 литра химуса в сутки отмечены у 13 пациентов (табл. 5.19). Эти больные имели выраженную энтеральную недостаточность.

Свищи разделяли в соответствии с классификацией В.И. Белокопева [30], которая позволяла определить лечебную тактику (табл. 5.20):

I тип – прорыв кишечного содержимого в свободную брюшную полость; II тип – свищ открывается в изолированный абсцесс брюшной полости; III тип – свищ открывается в гнойную полость связанную с брюшной стенкой через длинный канал; IV тип – свищ на эвентрированной петле тонкой кишки; V тип – трубчатые и губовидные свищи сформировавшиеся в ходе лечения свищей других типов.

Таблица 5.20

Распределение больных по типу несформированного свища

| Тип свища по И.В.Белокопеву: | Количество человек |
|------------------------------|--------------------|
| - I тип | 5 |
| - II тип | 2 |
| - III тип | 17 |
| - IV тип | 14 |
| Всего больных: | 38 |

При лечении больных со свищами I типа выполняли экстренную релапаротомию, с подведением к области свища неприсасывающихся дренажей и налаживанием активной аспирации по методу Н.Н. Каншина [127], одновременно к области несостоятельности фиксировали гемостатическую губку и тонкий дренаж для введения фибринового клея. К области свища каждые 12-24 часа через дренаж вводили адгезив, его аппликации чередовали с введением жидкого коллагена (производства завода «Белкозин», представитель в Москве фирма «Формед») В последующем (в среднем в течение 10-14 суток), когда свищ переходил в трубчатый V типа, дренажи убирали и фибриновый клей вводили через сформированный свищевой ход. В это время уровень потерь обычно становился менее 500 мл, больному разрешали питаться через рот в полном объеме и начинали дополнительную рыхлую тампонаду свищевой ходы коллагеновой губкой.

При наличии недренируемой гнойной полости (свищи II типа) выполняли ежедневную эндоскопическую санацию полости абсцесса с аппликацией фибринового клея (подобный опыт описан в литературе [487, 490, 507]).

При наличии длинного хода (свищи III типа) налаживали активную аспирацию на неприсасывающемся дренаже с формированием трубчатого свища и последующей аппликацией фибринового клея и введением гемостатической губки, аналогично свищам I типа.

При наличии свища IV типа (на эвентрированной кишечной петле) область свищевой отверстия прикрывали гемостатической губкой, апплицировали фибриновый клей на рану вокруг свища с дополнительным заполнением раны жидким коллагеном желеобразной консистенции. Края раны постепенно сближали, а выворачивающиеся участки слизистой прижигали ляписом.

Во всех случаях фибриновый клей в дозе 2-3 мл наносили ежедневно. По показаниям делали рентгеноконтрастное и УЗИ исследование для динамического определения объема существующей полости, выявления недренируемых затеков, коррекции стояния дренажей.

Всем больным проводили комплексную антибактериальную терапию, инфузионную коррекцию белковых и водно-электролитных расстройств под контролем биохимических показателей крови, динамики изменения массы тела, темпов диуреза, уровня анемии, наличия клинических и лабораторных показателей интоксикации. У всех больных проходимость желудочно-кишечного тракта была сохранена (клинически и рентгенологически - контроль пассажа бария). У больных с дуоденальными свищами, некрозом малой кривизны желудка и несостоятельностью пищеводно-дигестивных анастомозов питание через рот прекращали, налаживали парентеральное и энтеральное

зондовое питание в тощую кишку через заведенный с помощью эндоскопа катетер. В остальных случаях питание через рот не прекращали, однако, ограничивали уровень приема жидкости. Классические obturаторы в ходе лечения не применяли.

Консервативную терапию с применением фибринового клея начинали в сроки от 2-х дней до 1 месяца после последней операции. Длинный свищевой ход был у 21 больного, у 7 пациентов тонкокишечный свищ возник в эвентрированной петле тонкой кишки, у 7 свищ мигрировал к ране из глубины полости внутрибрюшного абсцесса в ходе лечения. Свищи I типа возникли у 5 пациентов с несостоятельностью швов двенадцатиперстной кишки в сроки 3-5 суток после первой операции — больным была выполнена релапаротомия с дополнительным активным дренированием подпеченочного пространства. Свищи II типа возникли у больной с несостоятельностью области ушивания травматического разрыва области дуоденоюнального перехода и больной с несостоятельностью культи прямой кишки с формированием абсцесса тазового дна после обструктивной резекции сигмовидной кишки, их лечили с помощью ежедневных эндоскопических санаций. Активную аспирацию применили у 13 пациентов с потерями более 500 мл. Энтеральное питание через тонкий зонд эндоскопически заведенный ниже свища проводили 19 пациентам.

Клинический пример. Больная Г., 43 лет, И.Б. № 2473, оперирована 26.01.98 по поводу закрытой травмы живота с разрывом нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки с развитием распространенного фибринозного перитонита. Мобилизован дуоденоюнальный переход, ушит разрыв и введен назоинтестинальный зонд. В послеоперационном периоде отмечались явления пареза кишечника, посттравматического панкреатита, выраженной интоксикации, с наличием обширного инфильтрата в эпигастрии. При рентгенологическом исследовании выявлен затек контраста в области ушитой раны двенадцатиперстной кишки с образованием несформированного свища II типа (рис. 5.4). Учитывая быстрое опорожнение затека и сохранность пассажа по двенадцатиперстной кишке больной начата консервативная терапия, ежедневная эндоскопическая санация области свища с аппликацией фибринового клея. Её выполняли с помощью гастроскопа, который проводили в двенадцатиперстную кишку до области несостоятельности. Визуализировали устье свищевых ходов и заводили туда тонкий катетер, по которому промывали свищевой ход антисептиком, а затем вводили фибриновый клей. На фоне проводимого лечения у больной в течение 10 дней купировались явления интоксикации, при эндоскопическом и рентгенологическом контроле свищевой ход полностью закрылся, инфильтрат в эпигастрии практически рассо-

сался в течение 3-х недель — больная выписана в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения.

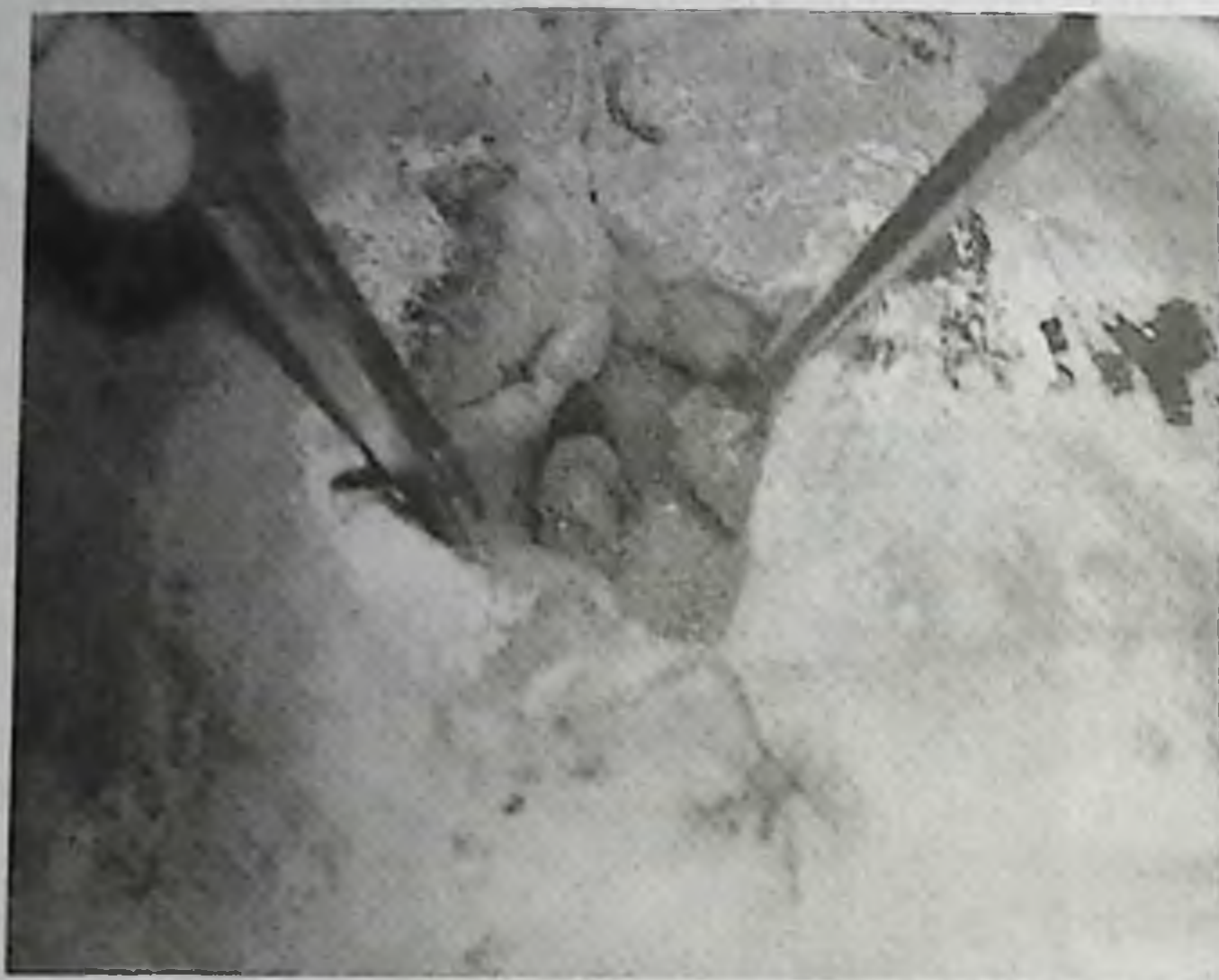
Эндоскопическое применение фибринового клея позволило достигнуть заживления несформированного дуоденального свища, а так же санации и облитерации полости внутрибрюшного абсцесса, в который он открывался. Малоинвазивная технология позволила избежать релапаротомии и отключения двенадцатиперстной кишки, а так же образования несформированного наружного дуоденального свища.



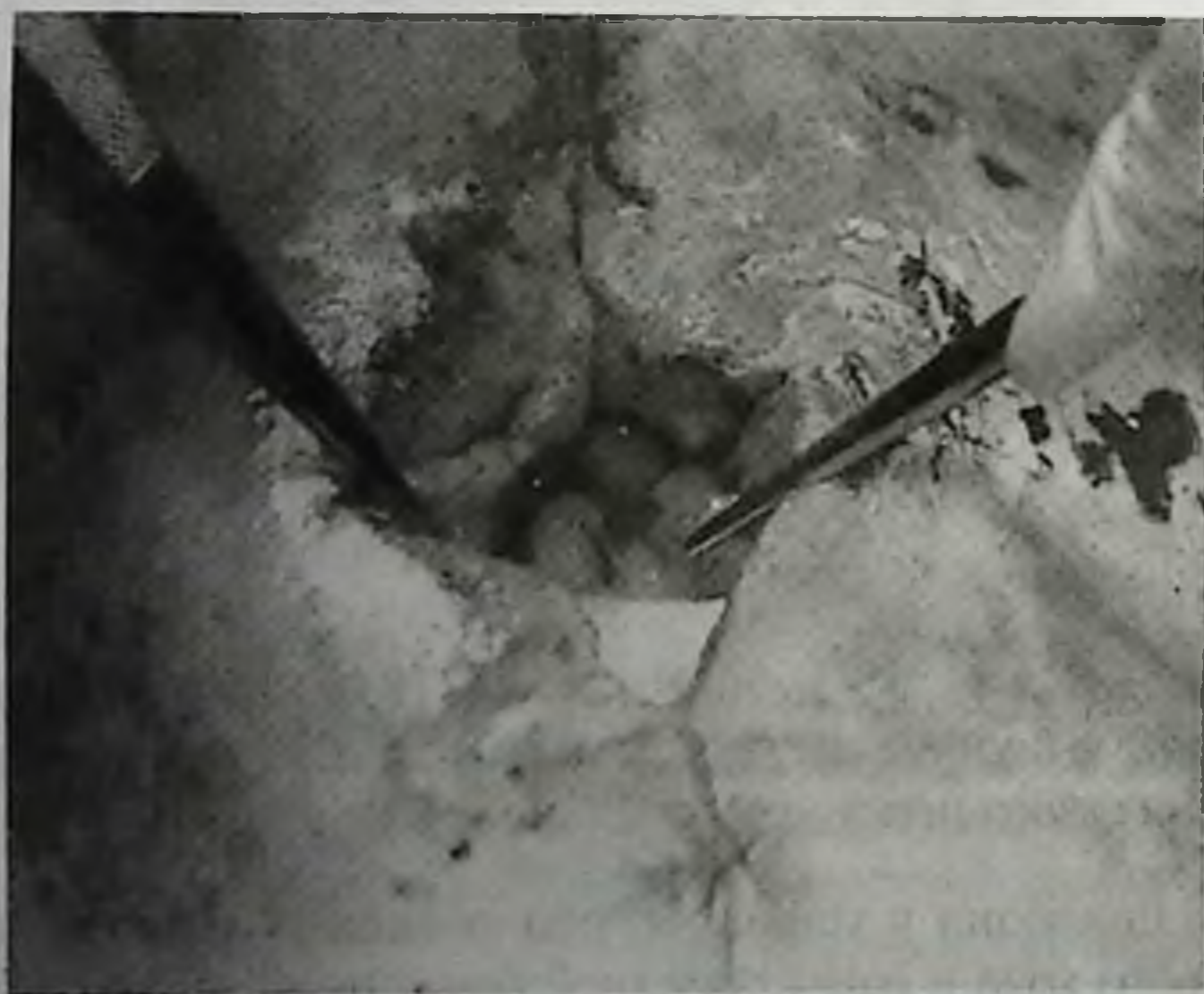
Рисунок 5.4. Б-я Г., 43 лет, И.Б. № 2473. Рентгенконтрастное исследование с барием. Виден выход контраста в области разрыва дуоденоюнального перехода (отмечено стрелкой).

Адгезив приводил к усилению репаративных процессов в области свищевого хода и раны передней брюшной стенки, с уменьшением мацерации и отека, независимо от степени интестинальной недостаточности и диспротеинемии. Бурный рост молодой грануляционной ткани в области стенок свищевого хода приводил к быстрому закрытию свища в среднем в сроки 14-16 суток. ФК не плом-

бирова́л свищевой ход — любые попытки «заткнуть» несформированный свищ неизбежно приводят к увеличению дефекта.



а)



б)

Рисунок 5.5. Этапы лечения несформированного тонкокишечного свища, возникшего из-за несостоятельности культи тонкой кишки после формирования илеотрансверзоанастомоза «бок в бок»:

(а) - гнойная рана до нанесения адгезива; (б) — аппликация фибринового клея и коллагеновой губки на область свища.



в)



г)

Рисунок 5.5. (в) - рана на 10 сутки лечения; (г) - 17 сутки лечения – кишечный свищ закрылся, рана практически зажила.

Консервативная терапия оказалась эффективной у 37 из 38 пациентов. Свищ полностью закрылся у 35 больных, ещё в 2-х случаях фибриновый клей позволил добиться образования сформированного кишечного свища, стабилизировать клиническую ситуацию и подготовить больных к плановому оперативному лечению (табл. 5.21).

Таблица 5.21

Результаты применения фибринового клея для лечения больных с несформированными свищами ЖКТ.

| Результаты консервативного лечения | Количество человек |
|------------------------------------|--------------------|
| Свищ закрыт консервативно | 35 |
| Свищ закрыт планово оперативно | 2 |
| Свищ не закрыт | 1 |
| Всего больных | 38 |

Практически все кишечные свищи закрывались в сроки от 14 до 21 суток после начала аппликаций фибринового клея. Средний срок заживления составил 15 суток, даже у крайне ослабленных пожилых больных.

Клинический пример. Больная К., 90 лет, И.Б. № 3815, поступила в ГКБ № 7 04.07.04 в тяжелом состоянии с клиникой распространенного перитонита, экстренно оперирована после кратковременной инфузионной подготовки. На операции обнаружен гангренозно-перфоративный аппендицит, распространённый перитонит - аппендэктомия, санация, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде несмотря на массивную инфузионную терапию у больной сохранялись явления пареза ЖКТ. 10.07.04 у больной развилась клиника активного гастродуоденального кровотечения из острых язв двенадцатиперстной кишки – консервативная терапия и инъекционный эндоскопический гемостаз не дали стойкого эффекта и больную пришлось повторно оперировать. 11.07.04 релапаротомия, прошиты 2 острые кровоточащие язвы задней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки диаметром до 2см. На 6 сутки после релапаротомии на фоне сохраняющегося пареза ЖКТ у больной констатирована эвентрация и тотальное нагноение срединной раны – повторное сведение раны на спицах после дополнительной санации. 10.07.04 по страховочному дренажу в подпеченочном пространстве стало поступать дуоденальное содержимое, при рентгенконтрастном исследовании (рис. 5.6.), диагностирована несостоятельность швов

двенадцатиперстной кишки с образованием несформированного дуоденального свища.



Рисунок 5.6. Больная К., 90 лет, И.Б. № 3815. Рентгенконтрастное исследование. Выход контраста в области дуоденального свища отмечен стрелкой.

Больной завели назоинтестинальный катетер для питания, была налажена активная аспирация дуоденального содержимого, начата консервативная терапия, включавшая, кроме прочего, инъекции октреатида в дозе 300-500 мг/сутки. Проводимое в течение 1 месяца лечение было без существенного эффекта, у больной на фоне дуоденальных потерь до 1л в сутки прогрессировала кахексия, нарастали водно-электролитные нарушения с присоединением восходящей уроинфекции, нарастанием сердечно-легочной недостаточности. 20.08.04 начата ежедневная аппликация фибринового клея по дренажу к области свища. В течение первых 3-х дней лечения потери по свищу сократились до 500 мл. Был убран страховочный дренаж, дополнительно стали вводить в свищевой ход гемостатическую губку. На 7 сутки потери сократились до 100 мл, больной разрешили пи-

таться через рот, свищ полностью закрылся за 14 суток. В последующем с использованием фибринового клея добились заживления срединной раны, находившейся до этого в состоянии фиксированной эвентрации с поверхностными вялыми грануляциями. В течение 30 дней от начала лечения с использованием фибринового клея состояние больной полностью стабилизировалось, больная в удовлетворительном состоянии выписана для амбулаторного наблюдения.

Фибриновый клей позволил в короткие сроки закрыть высокий дуоденальный свищ с критическим уровнем потерь кишечного содержимого на фоне полного истощения пластических резервов организма больной и постепенно нараставшими явлениями полиорганной недостаточности.

Повторные плановые операции с резекцией кишки, несущей свищ, сделали в сроки порядка 3 месяцев 2 больным: больному 53 лет со сформировавшимся на фоне лечения трубчатым тонкокишечным свищом V типа и больной 60 лет с полным тонкокишечным свищем, сформировавшимся на фоне несостоятельности тонко-тонкокишечного анастомоза.

Клинический пример. Больной К., 48 лет, ИБ № 214, оперирован 03.01.02 по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости (в анамнезе лапаротомия по поводу деструктивного аппендицита), на операции выполнен энтеролиз, устранение непроходимости на фоне выраженного адгезивного процесса, интубирована тонкая кишка, дренирована брюшная полость. На 2 сутки после операции у больного отмечено поступление тонкокишечного содержимого по дренажу из брюшной полости. При релапаротомии обнаружен пролежень стенки тонкой кишки интестинальным зондом на фоне выраженного адгезивного процесса в брюшной полости. Попытка оперативного выключения свища была неэффективна, образовались 2 новых дефекта кишечной стенки — операция закончена заведением неприсасывающихся зондов в отверстия дефектов кишечных стенок. В послеоперационном периоде первоначальные потери тонкокишечного содержимого превышали 1,5 л, проводили полное парентеральное питание, начата ежедневная аппликация фибринового клея на область свищевых отверстий и лапаротомной раны, заживавшей через фиксированную эвентрацию. На фоне проводимого лечения в течение 30 суток у больного полностью закрылись 2 свища на эвентрированных в срединную рану петлях тонкой кишки. Свищ в правом подреберье сформировался в трубчатый с потерями до 100 мл в сутки. Больной начал свободно питаться через рот, прибавлять в весе, в последующем выписан из стационара. Через 3 месяца от момента образования свища пациент радикально оперирован — выполнена резекция кишки, несущей свищ — наступило выздоровление.

Применение фибринового клея позволило добиться консервативного закрытия 2 из 3 существовавших тонкокишечных свищей. Использование адгезива позволило в дальнейшем полностью стабилизировать клиническую ситуацию и подготовить больного к плановой радикальной операции.

В ходе проводимого лечения умерли 3 пациента (табл. 70). 2 больных умерли в сроки более 1 месяца после операции на фоне полного закрытия свищей, что подтверждено данными аутопсии. Причиной их смерти стала прогрессирующая сердечная недостаточность на фоне выраженного коронарокардиосклероза и хронической ишемической болезни сердца с явлениями недостаточности кровообращения. Это больные старше 70 лет: одна - с тонко-толстокишечным свищем (несостоятельность илеотрансверзоанастомоза), возникшим после выполнения экстренной правосторонней гемиколэктомии по поводу обтурирующего рака восходящей ободочной кишки, а другая - с множественными тонкокишечными свищами в эвентрированных петлях тонкой кишки, возникшими в ходе лечения аппендикулярного перитонита с программными санационными релапаротомиями. Один летальный исход непосредственно связан с наличием дуоденального свища и потерями до 1 л на 7 сутки после начала консервативной терапии с аппликацией фибринового клея. Свищ у этого больного 63 лет, имевшего в анамнезе системный атеросклероз, комбинированный порок сердца, и 2 инфаркта миокарда, возник вследствие несостоятельности швов ДПК после ушивания низкой перфоративной язвы в условиях 3-х суточного перитонита. При аутопсии, в брюшной полости отсутствовали признаки перитонита и гнойных затеков, область свища адекватно дренировалась, имелись массивные сращения из молодой грануляционной ткани — формировался трубчатый свищ, причиной смерти стала острая сердечная недостаточность, прогрессирующая на фоне тяжелого сердечного заболевания. Уровень летальности (7,9%) оказался существенно ниже, чем данные, приводимые наиболее авторитетными специалистами [30, 127, 238].

Таким образом, применение фибринового клея позволило осуществить у большинства больных консервативное закрытие несформированных кишечных свищей, снизив уровень хирургической агрессии и сократив сроки лечения в группе крайне тяжелых больных. Клинический эффект аппликаций адгезива у больных с кишечными свищами полностью соответствовал данным эксперимента по влиянию фибринового клея на репарацию в области межкишечных анастомозов.

Помимо клинической оценки влияния ФК на ход заживления несформированных кишечных свищей, мы изучили изменение иммунного стату-

са у 13 пациентов со свищами III-IV типов (объем потерь составлял не менее 500 мл). Развитию вторичного иммунодефицита способствовали тяжелые гнойные процессы в брюшной полости. Дисрегуляция иммунной системы, ослабление активности факторов антимикробной защиты и естественной резистентности, репаративных способностей тканей, как правило, лежат в основе тех деструктивных процессов, которые привели к образованию свища. Важность оценки параметров иммунобиологической защиты у больных с несформированными свищами подтверждает даже тот факт, что степень нутритивной недостаточности (один из основополагающих патогенетических и прогностических факторов у этих больных) может быть оценена по степени лимфопении [337]. Лимфопения как самое общее проявление клеточного иммунодефицита коррелирует с глубиной энергетической и белково-электролитной недостаточности, патологическим напряжением и истощением механизмов стрессовой адаптации всех физиологических систем организма. В литературе изучаются возможности коррекции иммунодефицита у больных сепсисом и политравмой [88, 109, 126, 134, 135, 159]. Вопросы адекватной коррекции иммунодефицита у больных с несформированными кишечными свищами рассматривают лишь некоторые авторы [295, 148].

Оценка выраженности изменений в иммунной системе, в первую очередь клеточного иммунитета и профиля продукции цитокинов, ответственных за активность общих и местных защитных сил организма, позволили изучить основы влияния ФК на механизмы репарации у больных с кишечными свищами. Мы сравнили полученные данные с результатами эксперимента на животных и клиническим применением адгезива у больных с травмой печени и язвенным гастродуоденальным кровотечением. Методы оценки показателей иммунологического статуса были идентичны во всех вышеперечисленных случаях.

До начала использования ФК у всех больных сохранялись общие признаки хронической гнойной интоксикации на фоне парентерально субкомпенсированных водно-электролитных расстройств: токсическая анемия ($Hb \geq 80 \pm 11$ г/л), диспротеинемия с гипоальбуминемией ($36,4 \pm 2,5$ г/л), лейкоцитоз ($15,6 \pm 1,5 \times 10^9$ /л) со сдвигом формулы влево, субфебрильная лихорадка (без наличия не дренированных гнойников в брюшной полости). Дефицит массы тела составлял в среднем $13 \pm 5\%$, что формально соответствует легкой степени нутритивной недостаточности [337], но не менее половины больных исходно имели ожирение II-III степени.

Оценка иммунного статуса больных (табл. 5.22, 5.23, рис. 5.7-9) подтвердила наличие выраженного иммунодефицита с явлениями крайнего напряжения всех механизмов иммунобиологической защи-

ты и естественной резистентности, истощением пластических резервов организма.

У больных выявили тяжелую лимфопению (снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), с преимущественным уменьшением иммунорегуляторных Т-хелперов/индукторов (CD4⁺) на фоне супрессорной реакции (увеличения CD8⁺) и достоверного снижения ИРИ (CD 4/CD 8). Увеличение содержания в периферической крови активированных форм предшественников Т-клеток (CD25⁺) в данной ситуации указывало на угнетение основ кроветворения и пролиферации в поврежденных тканях.

Таблица 5.22

Показатели клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности организма у больных несформированными свищами ЖКТ

| Показатели | Доноры | Сроки после начала антибиотической терапии (n=18) | | | |
|---|-------------|---|---------------|--------------|---------------|
| | | 0 | 3 | 5 | 10 |
| CD3 x 10 ⁹ /л (общий пул Т-лимфоцитов) | 1,793±0,162 | 0,732±0,214** | 0,963±0,091* | 1,076±0,251* | 1,216±0,083** |
| CD4 x 10 ⁹ /л (Т-хелперы / индукторы) | 1,013±0,215 | 0,324±0,032** | 0,412±0,036** | 0,592±0,053* | 0,763±0,074** |
| CD8 x 10 ⁹ /л (Т-цитотоксические/ супрессорные клетки) | 0,528±0,142 | 0,359±0,041 | 0,332±0,034* | 0,315±0,032* | 0,356±0,047 |
| ИИ1 (CD4/CD8) | 1,9 | 0,9±0,1 | 1,2±0,3 | 1,8±0,5* | 2,1±0,6* |
| CD16 ⁺ % (NK-клетки) | 10,2±1,3 | 6,1±1,4* | 8,2±1,3 | 12,4±1,6* | 16,7±2,1** |
| CD20 ⁺ x 10 ⁹ /л (В-лимфоциты) | 0,197±0,061 | 0,174±0,015 | 0,209±0,013 | 0,236±0,009* | 0,251±0,007* |
| CD25 ⁺ % (α-цепь регулятора IL-2) | 4,3±0,5 | 5,1±1,1 | 10,8±1,9* | 13,1±2,4* | 18,6±3,1** |
| CD16 ⁺ CD8 ⁺ % (активир. NK) | 1,0±0,2 | 1,3±0,2* | 3,6±0,2* | 4,8±0,5** | 4,1±0,6* |
| Ig G, г/л | 10,2-14,6 | 7,31±1,24** | 10,05±2,03** | 13,41±2,41* | 18,23±3,15* |
| Ig M, г/л | 0,85-1,55 | 1,98±0,71* | 1,54±0,42* | 1,29±0,3* | 1,1±1,07* |
| Ig A, г/л | 3,00-4,80 | 5,19±1,12** | 4,25±0,96* | 3,18±0,73* | 3,01±0,69** |
| НСГ – спонтанный, % | 4,7±0,8 | 15,7±2,3* | 20,4±3,1* | 23,4±3,6** | 24,9±1,9* |
| НСГ – стимул., % | 25,6±1,3 | 22,6±3,6* | 35,3±3,1* | 39,9±3,8** | 56,1±5,9** |
| Фагоцитоз, % | 61,5±2,3 | 53,9±6,1 | 67,8±5,2 | 78,5±6,3* | 82,7±9,1* |
| Фагоцитируемые клетки, ч.м.т. | 6,7±0,8 | 4,6±0,5 | 7,3±1,9* | 8,3±1,7* | 7,9±1,1* |
| Преобразование S. Aureus, % | 39,8±4,7 | 29,1±1,1 | 37,5±2,5 | 47,9±3,1* | 58,6±4,4* |
| Тип компонента, усл. ед. | 4,25±0,7 | 3,7±0,4 | 4,7±0,6 | 5,1±0,7* | 5,5±0,7* |
| Лизоцим, г/мл | 19,3±0,7 | 3,72±0,5 | 5,9±0,9* | 6,7±1,3* | 12,3±1,2* |
| C-реактивный белок, мг/л | до 2,4 | 26 | 24 | 18 | 43 |

* - p<0,05; ** - p<0,01

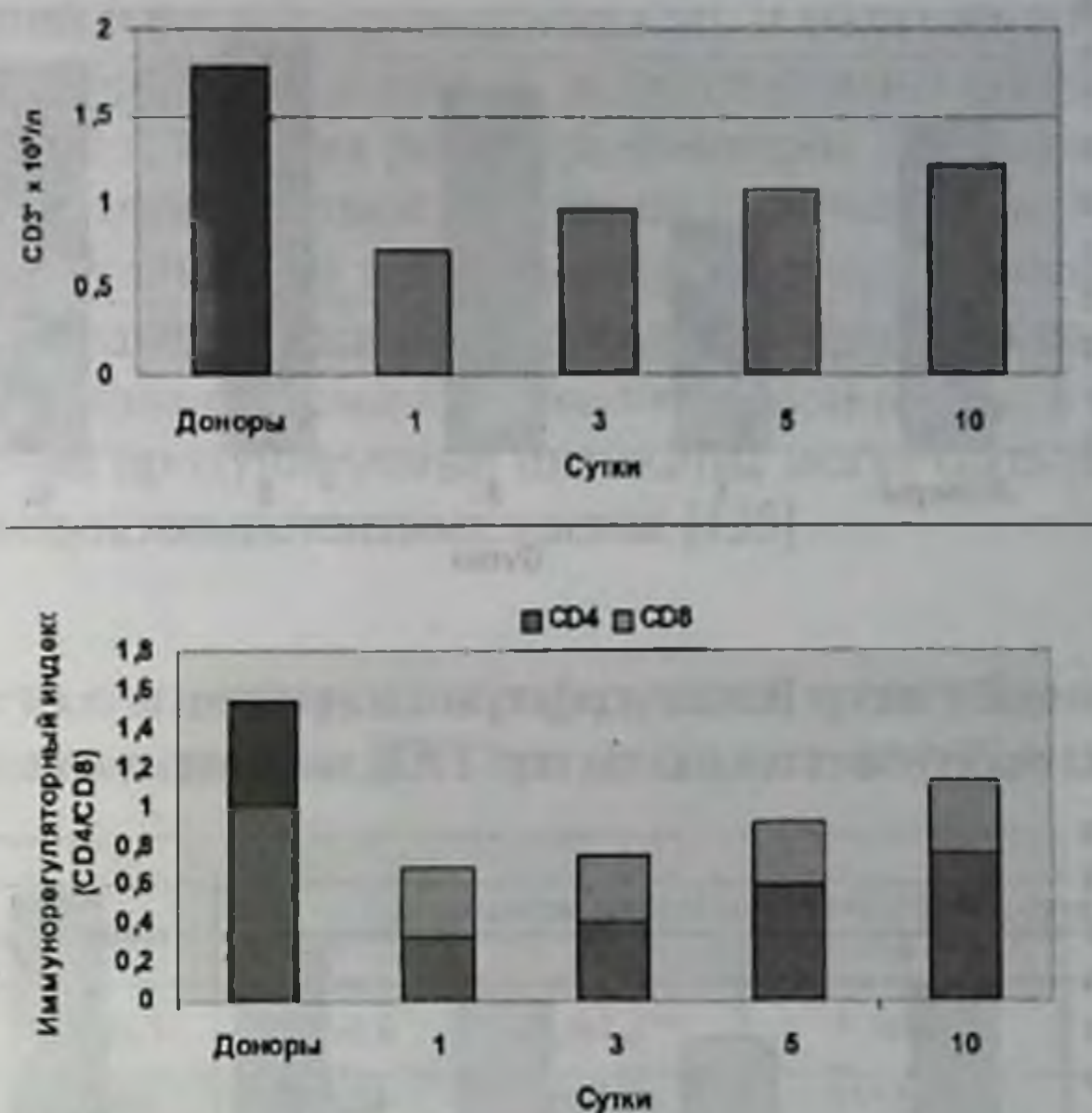


Рисунок 5.7. Динамика общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и иммунорегуляторного индекса ($CD4/CD8$) у больных с несформированными кишечными свищами на фоне применения фибринового клея.

В гуморальном звене иммунитета выявили снижение общего числа В-лимфоцитов ($CD20^+$), сопровождавшееся патологической дисглобулинемией. Увеличение в крови СРБ подтверждало активное длительное течение воспалительной реакции, вместе со снижением титра компонента, что способствовало избыточному формированию ЦИК. Адгезия ЦИК на эндотелиальных структурах является важным пусковым моментом развития системного эндотелиотоксикоза — одного из основных патогенетических факторов септической полиорганной недостаточности [498, 499].

Тяжелые нарушения отметили в функционировании моноцитарно-макрофагального звена иммунитета — основного механизма элиминации микроорганизмов и патологически измененных тканей (табл. 5.22, рис. 5.8). У больных регистрировали снижение общего числа «профессиональных фагоцитов», при параллельном увеличении числа натуральных киллеров - НК ($CD16^+$) и возрастанием количества их активных форм ($CD16^+ CD8^+$).

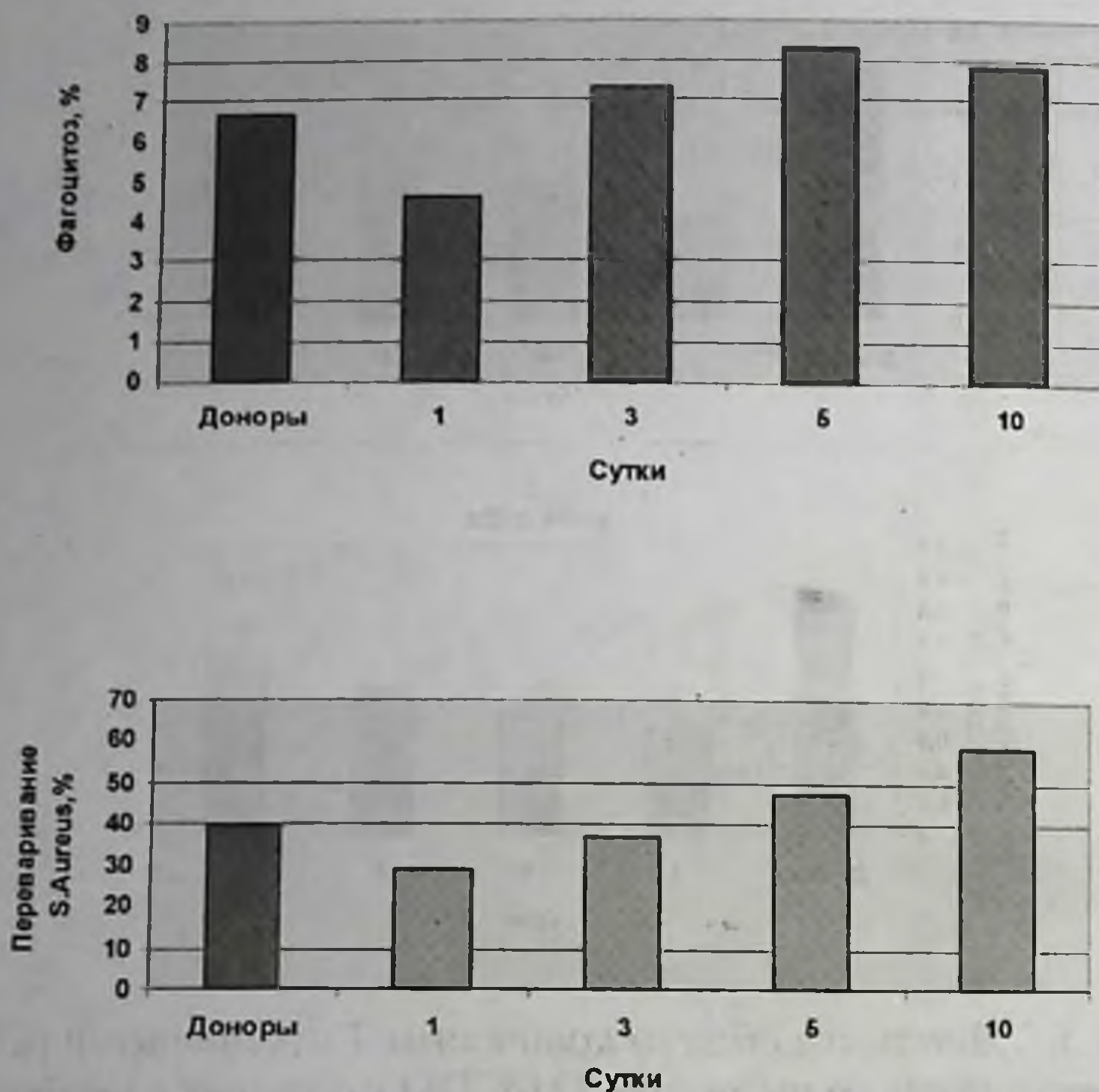


Рисунок 5.8. Изменение фагоцитарной и переваривающей способности нейтрофилов у больных с несформированными кишечными свищами в ходе лечения.

При этом особенно страдала фагоцитарная активность (способность к фагоцитозу и перевариванию микробных тел) на фоне неадекватного изменения оксидазной активности (рис. 5.8). Спонтанная оксидазная активность фагоцитов (спонтанный НСТ-тест) была повышена (накопление избыточного количества свободных кислородных радикалов играет значительную роль в системном поражении эндотелия), а окислительный резерв фагоцитов (стимулированный НСТ-тест) истощен. Об истощении факторов естественной резистентности свидетельствовало так же значительное уменьшение уровня лизоцима в сыворотке крови.

Изменения цитокинового профиля соответствовали, по сути, септическому состоянию (табл. 5.23). Преобладало несогласованное увеличение как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Патологическое увеличение уровня провоспалительных цитокинов, в част-

ности, ФНО α имеет прямое значение в патогенезе многих критических состояний (сепсиса, травматического и ожогового шока, кардиальной и церебральной ишемии, астматического статуса) [88, 190]. Избыток ФНО α , а так же ростовых факторов приводит к парадоксальному угнетению местной репарации и ангиогенеза [123, 171]. Патологическое увеличение противовоспалительных цитокинов вызывает дополнительную дискоординацию деятельности системы фагоцитоза. В условиях системной воспалительной реакции практически все избыточно продуцируемые цитокины могут быть индукторами апоптоза иммунокомпетентных клеток [135].

Таблица 5.23

Изменение уровня цитокинов в периферической крови у больных с несформированными свищами ЖКТ при использовании фибринового клея

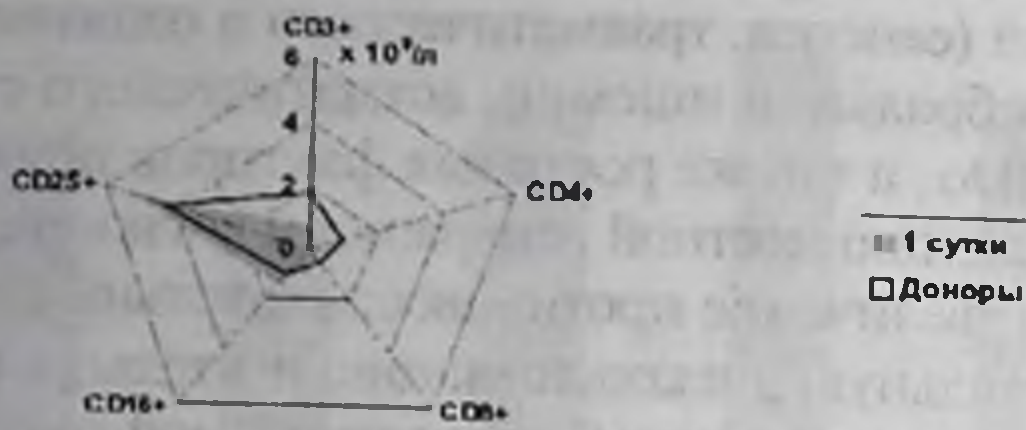
| Показатели | Доноры | Сроки после начала аппликаций ФК, сутки (n=18) | | | |
|-----------------------|-------------------|--|---------------------|------------------------|------------------------|
| | | 0 | 3 | 5 | 10 |
| ИЛ-1 β , пкг/мл | 3,4 \pm 0,5 | 5,0 \pm 0,6 | 12,3 \pm 1,2** | 9,1 \pm 0,8* | 7,3 \pm 1,1 |
| ИЛ-2, МЕ/мл | 417,6 \pm 135,5 | 735,2 \pm 171,1 | 1068,2 \pm 292,3* | 15971,4 \pm 3612,1** | 12271,6 \pm 2215,9** |
| ИЛ-6, пкг/мл | 6,3 \pm 1,4 | 8,9 \pm 1,6 | 14,7 \pm 1,9* | 12,3 \pm 0,8* | 9,1 \pm 1,7 |
| ИЛ-8, пкг/мл | 48,4 \pm 2,7 | 84,1 \pm 7,2 | 112,1 \pm 9,6* | 81,2 \pm 16,9 | 63,4 \pm 12,1 |
| ФНО α , пкг/мл | 5,7 \pm 0,9 | 21,2 \pm 1,4 | 79,3 \pm 10,8** | 52,7 \pm 6,1** | 19,8 \pm 3,6 |

* - $p < 0,5$; ** - $p < 0,01$

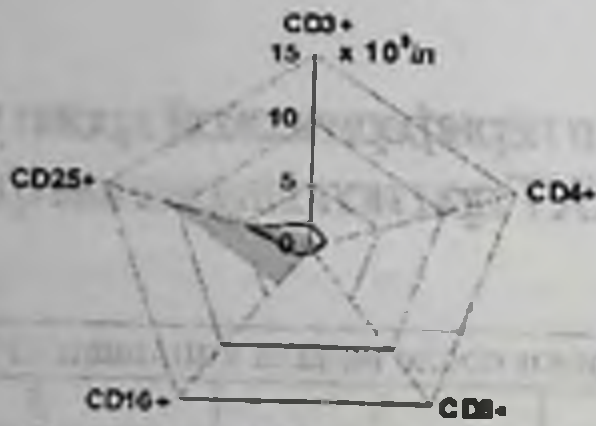
Таким образом, функциональное истощение во всех звеньях иммунобиологической защиты и естественной резистентности организма сопровождалось дискоординацией всех звеньев защиты, подобная рассогласованность функционирования системы иммунитета является одновременно и пусковым звеном и фактором поддержания и патологического прогрессирования неуправляемого гнойно-воспалительного процесса вплоть до развития сепсиса [88, 134, 207, 135].

Фибриновый клей с первых же суток его применения позволял не только добиться уменьшения потерь химуса и активизации процессов заживления в тканях свищевого хода, но и приводил к согласованной активации иммунобиологических реакций (табл. 5.22, 5.3, рис. 5.7-9).

У больных к 3-5 суткам после применения адгезива достоверно увеличивалось общее количество лимфоцитов, в том числе индукторов и эффекторов, количество активированных натуральных киллеров.



■ 1 сутки
□ Доноры



■ 3 сутки
□ Доноры



■ 5 сутки
□ Доноры



■ 10 сутки
□ Доноры

Рисунок 5.9. Динамика Т-клеточного иммунитета у больных с несформированными кишечными свищами в фоне применения ФК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибриновый клей является одним из наиболее перспективных биологических адгезивов, он позволяет остановить капиллярное кровотечение и укрепить линию шва, не только не нанося дополнительно повреждения тканям, но и существенно активизируя процессы заживления.

Интерес к его использованию в хирургии при наличии целого спектра средств аппаратного гемостаза и соединения тканей, появления новых видов шовного материала и разнообразных адгезивов связан с уникальностью биологического действия этого препарата.

Фибриновый клей не является мощным гемостатиком и адгезивом, но он сохраняет свои свойства даже в условиях истощения системы свертывания крови и глубокого дефицита пластического материала, что связано с наличием в нем ключевых факторов коагуляционного каскада, в частности фибриногена и фибринстабилизирующих факторов. Фибриноген является материальной основой сгустка, фибриновая сеть становится матрицей для последующей репарации, поэтому фибриновый клей занимает особое место среди других биологических гемостатиков и адгезивов, являющихся опосредованными стимуляторами свертывающей системы и репарации.

Фибриновый клей полученный методом криопреципитации, помимо общеизвестных факторов коагуляционного ряда содержит значительно большее количество биологически активных острофазных медиаторов разнонаправленного действия, чем плазма крови, являясь, таким образом, проводником в очаг повреждения биологически активных иммунорегуляторных агентов. Этот вариант фибринового клея становится комплексным иммунорегуляторным агентом и стимулятором регенерации, являясь одновременно источником и индуктором синтеза разнонаправленных медиаторов и первичным пластическим материалом, что составляет существенную часть основы его биологического воздействия.

Полученные результаты позволяют сформулировать новую концепцию использования фибринового клея как стимулятора иммунобиологических процессов и регулятора хода репарации. Именно активное прямое участие фибринового клея в репаративных процессах и его влияние на параметры иммунобиологической защиты опреде-

ляют его место в арсенале современной хирургии. Его применение наиболее целесообразно в ситуациях заведомо предсуществующего истощения пластических резервов организма больного, на фоне выраженного иммунодефицита, нарушения системы свертывания крови, рассогласования функций системы посттравматической репарации. При нанесении на поврежденную ткань, фибриновый клей, помимо гемостатических и адгезивных свойств оказывает выраженное местное и системное иммунорегуляторное действие, связанное с активацией сначала про-, а затем противовоспалительных и иммунорегуляторных механизмов, факторов антимикробной защиты, что приводит к быстрой элиминации продуктов распада, преобладанию макрофагально-моноцитарного воспаления над нейтрофильным и, в результате, к ускоренной регенерации с сохранением физиологического соотношения клеточных элементов поврежденной ткани, исключая избыточное развитие соединительной ткани.

Фибриновый клей может успешно использоваться вместе с вариантами аппаратного гемостаза и с соединения тканей, не теряя при этом своей специфической роли иммунорегуляторного агента и стимулятора упорядоченной регенерации. Он позволяет не только сократить время достижения окончательно гемостаза, но и нивелировать неблагоприятное воздействие коагуляционного струпа на последующую репарацию. Разработанный вариант фибринового клея удобен для эндоскопического применения, на основе его использования возможно создание целого ряда малоинвазивных технологий.

При нанесении на рану паренхиматозного органа фибриновый клей позволяет остановить диффузное кровотечение и избежать развития его рецидива в послеоперационном периоде, препятствует образованию остаточных полостей и местных гнойно-воспалительных осложнений. Нанесение его на рану печени способствует интенсивному восстановлению структуры и функциональной активности печеночной паренхимы, позволяя, в частности, стабилизировать колебания коагуляционного потенциала и предотвратить развитие гипокоагуляции.

Фибриновый клей позволяет расширить возможности органосохраняющих операций при травме селезенки, в том числе, при её ятрогенных повреждениях, когда спленэктомия крайне нежелательна.

Фибриновый клей является перспективным средством эндоскопической остановки гастроудоденального кровотечения различной этиологии как адекватный, несмотря на выраженную анемию и гипокоагуляцию, гемостатический агент, пригодный для многократ-

ного применения в комбинации с другими способами эндоскопического гемостаза. Он создает условия для выполнения прецизионного инъекционного или коагуляционного гемостаза и предотвращает прогрессирующую язвенную деструкцию и рецидив кровотечения. Основанный на его применении метод пролонгированного комбинированного эндоскопического гемостаза позволяет существенно уменьшить количество вынужденных операций и добиться выздоровления в группе больных с неблагоприятным прогнозом.

Фибриновый клей в эксперименте и клинике позволяет уменьшить риск развития несостоятельности анастомозов «высокого риска». Его местное применение приводит к ускоренной регенерации с быстрым восстановлением биологического герметизма и механической прочности анастомоза, препятствует развитию гнойно-деструктивных процессов и стенозирования сформированного соустья, что особенно ярко проявляется при формировании пищеводно-дигестивных анастомозов. Понятно, что он не способен исправить дефекты хирургической техники, но прерывает дислокацию микроорганизмов в область соустья.

Фибриновый клей, являясь мощным стимулятором регенерации, позволяет добиться консервативного заживления несформированных кишечных свищей независимо от их локализации, дефицита нутритивного статуса и объема потерь без оперативного отключения и применения классической обтурации, что позволяет сократить сроки лечения и улучшить его результаты в группе больных с самым неблагоприятным прогнозом. Адгезив не пломбирует свищ, активация репарации в области свищевого хода приводит к его закрытию грануляционной тканью.

Вариант фибринового клея, не уступающий по биологической эффективности коммерческим образцам, доступен для получения в условиях типового многопрофильного стационара, без нарушения действующего регламента. Получаемый адгезив прост в приготовлении и использовании, доступен экономически, что обеспечивает его широкое применение и дальнейшее накопление научно обоснованного опыта его рационального использования. В плановой хирургии возможно приготовление аутопрепарата, что полностью устраняет риск вирусной контаминации и тканевой несовместимости.

Фибриновый клей не является панацеей, он не может предотвратить последствия дефектов хирургической техники и лечебной тактики, но он оказывается незаменимым в целом ряде трудных клинических ситуаций. В частности, наш опыт, не вошедший в основные разделы этой книги, включает применение полученного

варианта фибринового клея для дополнительно гемостаза тканей грудины, сердца, аорты, коронарных сосудов в кардиохирургии, дополнительного гемо- и аэростаза легкого, эндоскопической пломбировки бронхоплевральных свищей в условиях эмпиемы плевры, для дополнительно гемостаза в ходе операций на головном мозге, для остановки кровотечения из мягких тканей у больных с тяжелой гемофилией и аганулоцитозом, для остановки кровотечения из тканей влагалища после гинекологических манипуляций, для дополнительного укрепления линии швов после выполнения кесарева сечения, для закрытия мочевых свищей и длительно незаживающих ран у больных с терминальной стадией ХПН на фоне гемодиализа или иммуносупрессивной терапии, для предотвращения лимфорееи после грыжесечения с пластикой проленовой сеткой по поводу обширных вентральных грыж. Фибриновый аутоклей успешно используется нами для дополнительно гемостаза при формировании сосудистых анастомозов у больных с системным атеросклерозом. Разработка специфических вариантов применения фибринового клея в различных областях хирургии требует дальнейшего изучения.

Применение фибринового клея создает новое направление использования биологических адгезивов на основе компонентов крови человека в хирургии, открывает большие возможности для создания целого ряда малоинвазивных технологий, позволяющих резко снизить уровень вынужденной хирургической агрессии и улучшить результаты лечения в группе больных с наибольшим риском развития неблагоприятного исхода.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Изменение числа эритроцитов в брюшной полости у мышей после различных видов гемостаза (Мёт)

| Срок наблюдения | Число эритроцитов в брюшной полости | | |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| | Эксплоративная лапаротомия | Клеевой гемостаз | Гемостаз прошиванием |
| Интактные животные | 1-2 в 3 п/з | --- | --- |
| 2 часа | $(2,98 \pm 0,12) \times 10^4$ | $(5,86 \pm 0,63) \times 10^{4**}$ | $(2,93 \pm 0,19) \times 10^4$ |
| 4 часа | $(2,70 \pm 0,09) \times 10^4$ | $(3,21 \pm 0,26) \times 10^{4**}$ | $(1,91 \pm 0,36) \times 10^4$ |
| 6 часов | $(1,23 \pm 0,07) \times 10^3$ | $(6,13 \pm 0,31) \times 10^{3**}$ | $(1,23 \pm 0,42) \times 10^3$ |
| 12 часов | $(1,72 \pm 0,50) \times 10^3$ | $(1,09 \pm 0,2) \times 10^{3**}$ | $(0,38 \pm 0,09) \times 10^3$ |
| 24 часа | $(1,05 \pm 0,23) \times 10^3$ | $(7,98 \pm 1,06) \times 10^{2**}$ | $(0,54 \pm 0,12) \times 10^3$ |
| 2 суток | $(0,37 \pm 0,06) \times 10^3$ | 20-25 в 3 п/з** | $(1,06 \pm 0,3) \times 10^2$ |
| 3 суток | $(0,82 \pm 0,02) \times 10^3$ | 10-12 в 3 п/з** | $(0,34 \pm 0,11) \times 10^4$ |
| 5 суток | $(0,24 \pm 0,01) \times 10^2$ | 2-3 в 3 п/з** | $(2,30 \pm 0,13) \times 10^1$ |
| 7 суток | 13-15 в 3 п/з | 1-2 в 3 п/з* | $(0,42 \pm 0,07) \times 10^2$ |
| 9 суток | 3-5 в 3 п/з | 1-2 в 3 п/з* | 20-30 в 3 п/з |
| 11 суток | 1-2 в 3 п/з | 1-2 в 3 п/з | 5-7 в 3 п/з |
| 21 сутки | 1-2 в 3 п/з | 1-2 в 3 п/з | 1-2 в 3 п/з |

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$

Таблица 2

Бактериальная загрязненность брюшной полости и микробная проницаемость толстокишечного анастомоза на фоне экспериментального перитонита (Мёт; КОЕ/мл)

| Срок, сутки | Смыв с анастомоза | | Достоверность, р | Брюшная полость | | Достоверность, р | Брюшная полость Эксплоративная лапаротомия (контроль) |
|-------------|----------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|---|
| | Шов | Шов+ФК | | Шов | Шов+ФК | | |
| 1 | $1,3 \times 10^4 \pm 0,13$ | $5,1 \times 10^4 \pm 0,4$ | $< 0,01$ | $4,7 \times 10^4 \pm 0,4$ | $2,9 \times 10^4 \pm 0,2$ | $< 0,03$ | $1,1 \times 10^4 \pm 0,3$ |
| 3 | $7,1 \times 10^2 \pm 0,5$ | $3,2 \times 10^3 \pm 0,3$ | $< 0,02$ | $4,2 \times 10^4 \pm 0,4$ | $1,3 \times 10^4 \pm 0,2$ | $< 0,04$ | $1,2 \times 10^2 \pm 0,2$ |
| 5 | $3,2 \times 10^2 \pm 0,2$ | $1,3 \times 10^2 \pm 0,1$ | $< 0,05$ | $1,3 \times 10^2 \pm 0,3$ | $0,7 \times 10^2 \pm 0,1$ | $< 0,05$ | $0,5 \times 10^2 \pm 0,1$ |
| 7 | $0,5 \times 10^2 \pm 0,1$ | нет роста | | $0,6 \times 10^2 \pm 0,2$ | нет роста | | нет роста |
| 10 | $0,1 \times 10^2 \pm 0,02$ | нет роста | | нет роста | нет роста | | нет роста |
| 14 | нет роста | нет роста | | нет роста | нет роста | | нет роста |
| 21 | нет роста | нет роста | | нет роста | нет роста | | нет роста |

Таблица 3

Изменения количественного и качественного состава клеток в брюшной полости у кроликов с толстотолстокишечным анастомозом, сформированным на фоне экспериментального перитонита у животных основной и контрольной групп

| Сутки | Шов - контроль | | | | Шов + фибриновый клей | | | |
|-------|---------------------------|---------------|--------------|-------------|---------------------------|---------------|--------------|-------------|
| | Лейкоциты 10 ⁶ | Нейтрофилы, % | Лимфоциты, % | Моноциты, % | Лейкоциты 10 ⁶ | Нейтрофилы, % | Лимфоциты, % | Моноциты, % |
| 1 | 5,3 | 85 | 2 | 13 | 12,3* | 43* | 6 | 15 |
| 3 | 10,3 | 59 | 3 | 45 | 9,8 | 29* | 2,1 | 68* |
| 5 | 9,1 | 39 | 4,6 | 56 | 1,6* | 17* | 3,6 | 79* |
| 7 | 7,9 | 41 | 2,4 | 56 | 2,3* | 18* | 1 | 81* |
| 10 | 3,1 | 2,1 | 3,1 | 72 | 2,1 | 4,7 | 0,1 | 91,1 |
| 14 | 1,1 | 8,8 | 1,1 | 89 | 2,9 | 6 | 0,35 | 93 |
| 21 | 2,9 | 6 | 0,35 | 93 | 1,9 | 1,4* | 0,3 | 97 |

* - $p < 0,05$

Таблица 4

Динамика оксидантной активности ПЯЛ в крови и брюшной полости у кроликов с толстотолстокишечным анастомозом, сформированным в условиях экспериментального перитонита ($M \pm m$; %)

| Способ зашиты анастомоза | Препарат | Источник клеток | Средн. после операции, сутки | | | | | | | |
|--------------------------|----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| Эксплорация лапаротомия | НСТ-спонтанный | Кровь | 3,71± 0,92 | 5,39± 1,12* | 8,14± 1,25* | 6,23± 1,36* | 4,09± 0,81 | 3,52± 0,73 | 2,97± 0,81 | 3,12± 0,96 |
| | | Бр. полость | 16,91± 1,62 | | | 3,21± 0,52 | | | | |
| | НСТ-стимуляри | Кровь | 6,29± 1,34 | 10,62± 1,56* | 14,01± 1,92* | 11,74± 1,69* | 8,24± 1,37 | 6,12± 1,46 | 6,75± 1,53 | 6,29± 1,27 |
| | | Бр. полость | 39,63± 2,96 | | | 6,87± 1,13 | | | | |
| Пюн | НСТ-спонтанный | Кровь | 10,31± 1,64 | 15,69± 2,73 | 14,83± 1,97 | 12,51± 1,96 | 11,87± 1,69 | 10,83± 1,77 | 5,61± 1,43 | 3,95± 1,23 |
| | | Бр. полость | 16,59± 2,36 | 34,52± 3,14 | 32,81± 2,64 | 30,71± 2,79 | 24,52± 2,64 | 18,73± 1,95 | 11,65± 1,93 | 6,73± 1,54 |
| | НСТ-стимуляри | Кровь | 17,62± 1,93 | 22,53± 2,17 | 20,61± 1,84 | 19,17± 1,76 | 19,53± 1,64 | 15,28± 1,43 | 7,83± 1,32 | 4,51± 1,01 |
| | | Бр. пол. | 29,62± 2,15 | 48,73± 2,9 | 49,45± 1,95 | 29,26± 2,1 | 28,78± 2,2 | 22,19± 1,2 | 18,14± 1,5 | 12,68± 1,1 |
| Шов + ФК | НСТ-спонтанный | Кровь | 16,32± 1,63* | 20,18± 1,42 | 24,19± 1,58* | 10,85± 1,23 | 8,62± 1,47 | 5,83± 1,23* | 3,11± 1,12* | 2,93± 0,96 |
| | | Бр. полость | 21,32± 2,56 | 40,81± 3,17* | 39,96± 2,74 | 26,83± 2,56* | 14,12± 1,78* | 8,83± 1,24* | 5,69± 1,05* | 3,26± 0,84* |
| | НСТ-стимуляри | Кровь | 23,52± 1,74* | 26,83± 1,85 | 28,71± 1,56* | 14,28± 1,35* | 10,52± 1,28* | 7,68± 1,36* | 6,53± 1,21 | 5,74± 1,22 |
| | | Бр. пол. | 43,16± 2,41** | 61,31± 3,19* | 58,42± 3,76* | 29,73± 2,52 | 10,21± 1,96** | 9,03± 1,45** | 6,18± 1,24** | 6,37± 1,42* |

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Таблица 5

Динамика изменения С-реактивного белка у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом, сформированным на фоне экспериментального перитонита ($M \pm m$; мг/л)

| Способ зашиты анастомоза. | Сроки после операции, сутки | | | |
|----------------------------|-----------------------------|------------|-------------|-------------|
| | 1 | 7 | 14 | 21 |
| Эксплоративная лапаротомия | | 0,712±0,13 | | |
| Шов | 17,36±1,42 | 50,39±6,83 | 27,02±3,62 | 3,53±1,28 |
| Шов + ФК | 35,92±2,64* | 56,83±4,91 | 2,36±0,83** | 0,21±0,05** |

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$

Таблица 6

Динамика синтеза провоспалительных цитокинов в брюшной полости у кроликов с толсто-толстокишечным анастомозом, сформированным на фоне экспериментального перитонита ($M \pm m$; пкг/мл)

| Цитокины | Сроки после операции, сутки | | | | | |
|--------------|-----------------------------|-------------|-------------|----------------|---------------|---------------|
| | Шовный анастомоз | | | Анастомоз + ФК | | |
| | 1 | 3 | 5 | 1 | 3 | 5 |
| ФНО α | 126,72±13,5 | 159,61±26,4 | 153,48±19,9 | 243,71±21,4* | 496,52±36,83* | 246,79±32,41* |
| IL-1 β | 53,23±9,82 | 79,46±11,74 | 71,59±12,04 | 139,41±31,53* | 273,67±29,81* | 107,56±34,18 |
| IL-6 | 4,24±0,83 | 2,53±0,71 | 2,76±0,94 | 4,17±0,96 | 6,58±1,24* | 24,51±2,73* |

* - $p < 0,05$

Таблица 7

Динамика продукции цитокинов в периферической крови кроликов с тактильным токишечным анастомозом, сформированным в условиях экспериментального перитонита ($M \pm m$; пкг/мл)

| Страна защиты эпители- маля | Цито- кины, пкг/мл | Сроки наблюдения, сутки | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 | 14 | 21 | 60 |
| Экспериментальная лагиротомия | ФНО α | 10,11 \pm 0,53 [*] | | | 6,73 \pm 0,37 [*] | | | | | |
| | IL-1 β | 4,31 \pm 0,85 | | | 2,32 \pm 0,41 | | | | | |
| | IL-6 | 1,95 \pm 0,09 | | | 3,73 \pm 0,54 | | | | | |
| | IL-1 | 4,73 \pm 1,32 | | | 6,18 \pm 0,99 | | | | | |
| | IL-2, МЕ/мл | 2,64 \pm 0,94 | | | 3,14 \pm 0,68 | | | | | |
| Шов | ФНО α | 97,63 \pm 12,32 | 163,84 \pm 11,82 | 179,7 \pm 18,33 | 186,54 \pm 14,61 | 159,8 \pm 18,73 | 93,65 \pm 13,84 | 55,63 \pm 11,62 | 36,71 \pm 8,51 | 56,92 |
| | IL-1 β | 61,28 \pm 9,15 | 96,52 \pm 10,12 | 106,38 \pm 12,71 | 93,62 \pm 7,62 | 97,51 \pm 9,14 | 82,74 \pm 8,12 | 31,28 \pm 7,32 | 11,19 \pm 2,97 | 3,48 |
| | IL-6 | 1,24 \pm 0,13 | 1,96 \pm 0,25 | 2,11 \pm 0,57 | 4,82 \pm 0,73 | 16,54 \pm 2,17 | 11,32 \pm 2,15 | 5,32 \pm 0,96 | 3,52 \pm 0,61 | 3,29 |
| | IL-4 | 2,91 \pm 0,72 | 3,26 \pm 0,84 | 4,32 \pm 0,79 | 10,62 \pm 1,16 | 12,54 \pm 1,75 | 10,46 \pm 1,84 | 7,24 \pm 1,54 | 5,38 \pm 0,73 | 4,12 |
| | IL-2, МЕ/мл | 1,58 \pm 0,36 | 3,96 \pm 0,71 | 4,82 \pm 0,92 | 4,65 \pm 0,86 | 4,96 \pm 0,63 | 5,84 \pm 1,13 | 10,62 \pm 2,42 | 11,71 \pm 1,74 | 2,56 |
| Шов+ ФК | ФНО α | 123,59 \pm 14,81 | 583,59 \pm 53,18 ^{**} | 679,48 \pm 61,89 ^{**} | 429,31 \pm 39,45 ^{**} | 219,26 \pm 16,54 [*] | 72,59 \pm 12,47 | 19,62 \pm 2,33 [*] | 11,94 \pm 1,26 [*] | 7,18 |
| | IL-1 β | 76,82 \pm 9,16 | 154,48 \pm 11,38 [*] | 246,15 \pm 21,49 ^{**} | 179,68 \pm 13,74 [*] | 62,84 \pm 9,57 | 41,96 \pm 9,32 [*] | 21,53 \pm 2,68 | 9,76 \pm 1,49 | 5,12 |
| | IL-6 | 8,41 \pm 1,59 ^{**} | 12,35 \pm 1,49 ^{**} | 21,56 \pm 3,14 ^{**} | 30,53 \pm 4,96 ^{**} | 26,81 \pm 4,53 [*] | 19,91 \pm 3,17 [*] | 8,95 \pm 1,46 | 5,32 \pm 1,03 | 4,19 |
| | IL-4 | 12,72 \pm 1,68 ^{**} | 18,09 \pm 2,16 ^{**} | 29,42 \pm 4,86 ^{**} | 43,71 \pm 3,62 ^{**} | 34,26 \pm 4,17 ^{**} | 28,42 \pm 2,51 [*] | 11,76 \pm 1,32 | 8,46 \pm 1,45 | 7,23 |
| | IL2, МЕ/мл | 3,47 \pm 1,26 [*] | 5,32 \pm 1,19 [*] | 9,59 \pm 1,62 [*] | 22,81 \pm 2,48 ^{**} | 34,28 \pm 2,56 ^{**} | 43,06 \pm 3,36 [*] | 36,82 \pm 3,89 [*] | 18,73 \pm 2,53 | 3,76 |

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$

Таблица 8

*Изменение клинико-биохимических показателей у больных с
поверхностными повреждениями печени*

| Показатели | Доноры, n=25 | Сроки обследования, сутки | | | |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------|------------|------------|
| | | 1 | 3 | 5 | 9 |
| Апликация ФК, n=26 | | | | | |
| Гемоглобин, г/л | 151,4 (125,0 - 160,0) | 113,4±7,2* | 134,9±10,2 | 142,4±9,8 | 140,6±8,4 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,7 (3,9-4,9) | 3,4±0,7* | 3,9±0,9 | 4,0±1,0 | 4,2±1,1 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,3 (3,9-8,7) | 12,3±1,4* | 9,4±0,7 | 8,2±1,1 | 7,4±1,3 |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л | 1,7 (1,3-3,0) | 1,4±0,3 | 1,5±0,2 | 1,6±0,4 | 1,9±0,5 |
| СОЭ, мм/ч | 6,9 (2 - 15) | 32,8±2,4* | 25,6±3,1 | 19,6±2,1 | 17,6±4,8 |
| АЛТ, МЕ при 37° | 28,4 (3 - 40) | 72,4±8,2 | 63,5±3,8* | 54,2±4,6 | 49,7±5,1 |
| АСТ, МЕ при 37° | 21,8 (2 - 36) | 87,6±4,2 | 59,4±5,6* | 47,8±3,1 | 45,8±4,7 |
| ГГТП, ед. | 31,4 (8 - 47) | 137,8±9,7* | 89,6±7,4 | 69,8±8,4 | 53,8±6,1 |
| С-реактивный белок, мкг/л | 1,1 (0,1-2,5) | 43,4±3,8* | 35,4±4,1 | 29,1±5,6 | 12,8±3,4 |
| Общий белок, г/л | 72,4 (68-83) | 59,3±5,4 | 62,4±5,9 | 69,7±6,3 | 71,4±9,2 |
| Альбумин, г/л | 43,5 (38-49) | 36,1±2,7* | 39,4±3,4 | 38,9±4,1 | 40,5±5,2 |
| Шовный гемостаз, n=16 | | | | | |
| Гемоглобин, г/л | 151,4 (125,0 - 160,0) | 109,7±9,2* | 114,5±7,4* | 131,5±16,3 | 149,4±14,5 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,7 (3,9-4,9) | 3,1±0,3* | 3,6±0,2* | 4,2±0,5 | 4,4±0,7 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,3 (3,9-8,7) | 9,7±1,3* | 9,1±0,4* | 7,5±0,9 | 6,9±1,1 |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л | 1,7 (1,3-3,0) | 1,1±0,2* | 1,5±0,3 | 1,5±0,4 | 1,6±0,5 |
| СОЭ, мм/ч | 6,9 (2 - 15) | 24,9±1,5* | 29,4±2,1* | 27,6±3,9* | 16,3±5,4 |
| АЛТ, МЕ при 37° | 28,4 (3 - 40) | 61,5±5,8* | 83,4±9,1* | 73,6±4,1* | 69,4±6,8 |
| АСТ, МЕ при 37° | 21,8 (2 - 36) | 93,8±7,2* | 85,1±9,1* | 62,4±8,6* | 51,4±12,8 |
| ГГТП, ед. | 31,4 (8 - 47) | 153,8±12,4* | 143,17±15,6* | 107,6±21,4 | 56,4±12,3 |
| С-реактивный белок, мкг/л | 1,1 (0,1 - 2,5) | 21,8±2,1* | 43,9±5,3* | 40,8±6,1* | 31,6±8,4* |
| Общий белок, г/л | 72,4 (68-83) | 52,8±6,1 | 59,4±8,9 | 63,7±5,4 | 69,8±10,1 |
| Альбумин, г/л | 43,5 (38-49) | 21,5±2,7* | 36,7±4,1 | 39,9±5,6 | 38,4±6,5 |

* - p<0,05.

Таблица 9

Изменения клинико-биохимических показателей у лиц с язвенной болезнью желудка в стадии обострения и при язвенном кровотечении в разных возрастных группах (М \pm м)

| Показатели | Больные моложе 60 лет | |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------|
| | Обострение, n=39 | Кровотечение, n=15 |
| Гемоглобин, г/л | 142,4 \pm 8,9 | 113,5 \pm 7,4* |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,3 \pm 0,7 | 3,4 \pm 0,4* |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 9,7 \pm 0,8 | 10,7 \pm 0,6* |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л | 2,4 \pm 0,5 | 1,9 \pm 0,3* |
| СОЭ, мм/ч | 19,3 \pm 1,1 | 24,3 \pm 1,7 |
| АЛТ, МЕ при 37 ⁰ | 37,2 \pm 2,4 | 39,4 \pm 3,1 |
| АСТ, МЕ при 37 ⁰ | 39,4 \pm 3,1 | 36,5 \pm 4,6 |
| Амилаза, мг/с – л | 176,9 \pm 24,5 | 203,4 \pm 19,1* |
| ГГТФ, ед. | 49,4 \pm 5,1 | 73,5 \pm 3,17 |
| Общий белок, г/л | 63,7 \pm 4,9 | 55,4 \pm 5,3 |
| Альбумин, г/л | 36,7 \pm 3,1 | 32,3 \pm 2,1 |
| С-реактивный белок, мкг/л | 12,4 \pm 0,8 | 19,3 \pm 2,3* |
| | Больные старше 65 лет | |
| | Обострение, n=13 | Кровотечение, n=12 |
| Гемоглобин, г/л | 98,4 \pm 4,1* | 52,4 \pm 9,7** |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 3,1 \pm 0,9 | 2,7 \pm 0,3* |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 4,4 \pm 0,7* | 5,1 \pm 0,9 |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л | 1,9 \pm 0,4 | 1,6 \pm 0,3* |
| СОЭ, мм/ч | 15,3 \pm 0,7* | 16,4 \pm 0,4* |
| АЛТ, МЕ при 37 ⁰ | 53,4 \pm 1,3 | 43,5 \pm 2,6 |
| АСТ, МЕ при 37 ⁰ | 59,2 \pm 2,6 | 46,3 \pm 3,1 |
| Амилаза, мг/с – л | 242,4 \pm 4,7** | 236,5 \pm 9,7 |
| ГГТФ, ед. | 63,4 \pm 4,9* | 71,8 \pm 6,3 |
| Общий белок, г/л | 52,7 \pm 2,9* | 36,7 \pm 3,3* |
| Альбумин, г/л | 28,6 \pm 2,3* | 20,3 \pm 2,7* |
| С-реактивный белок, мкг/л | 6,9 \pm 0,3** | 8,9 \pm 1,6* |

*— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абаев Ю.К.* Расстройства заживления ран и методы их коррекции // Вест. хирургии.- 2005.- Т.164.- № 1. - С.111-113.
2. *Абакумов М.М., Владимирова Е.С., Ермолова И.В. и др.* Выбор метода гемостаза при повреждениях селезенки // Хирургия.- 1998.- № 2. - С.31-34.
3. *Абакумов М.М., Даниелян Ш.Н., Булава Г.В.* Применение цитокинов в комплексном лечении посттравматической эмпиемы плевры // Хирургия.- 2005.- № 2.- С. 4-8.
4. *Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малярчук В.И.* Диагностика и лечение повреждений живота // Хирургия.- 2001.- № 6. - С.24-28.
5. *Абжуева О.В.* Получение, биологическое и лечебные свойства нового отечественного фибринового клея. // Дис. □ канд. мед. наук.- М., 2002.-119 С.
6. *Адамян А. А., Кашперский Ю.П., Добыш С.В.* Местные гемостатические препараты из естественных компонентов свертывающей системы /сообщение 1/ // Хирургия.-1993.-№ 11.- С.81-85.
7. *Адамян Л.В., Мынбаев О.А., Джахан И.* Применение фибринового клея в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология.-1991.-№ 11.С.3-4.
8. *Акилов Х.А., Девятов А.В., Ибадов Р.А. и др.* Применение клеевой композиции «Тахокомб» при формировании портосистемного анастомоза // Вест. хирургии.- 2001.- Т. 160.- № 2.- С.87-89.
9. *Акопян А.М.* Герметизация и гемостаз легких фибриновым клеем // Автореф. дисс... канд. мед. наук.- М., 1990. - 23 с.
10. *Алекберадзе А.В., Липницкий Е.М.* Эндоскопический гемостаз у больных с кровоточащей пептической язвой // Хирургия. - 2004. - №6.- С.63-65.
11. *Александров В.Б.* Рак прямой кишки.- М.: Вузовская книга.- 2001.- 208 с.
12. *Александров Г.В., Анциферова М.А., Варюшина Е.А., Казаков А.А.* Изучение ранозаживляющего действия рекомбинантного IL-1β человека на модели с осложненным течением раневого процесса // Цитокины и воспаление. - 2002.- Т.1.- № 2.- С.158.
13. *Алимов А.Н., Исаев А.Ф., Сафронов Э.П. и др.* Оптимизация органосохраняющих операций на поврежденной селезенке при сочетанной и изолированной травме живота с точки зрения эндохи-

- рургии //В кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2005.- С.7-9.
14. *Альперович Б.И.* Хирургия печени /избранные главы/. - Томск, 1983. - 350 с.
 15. *Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С.* Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза //Мед. иммунология. - 2003.- Т. 5.- № 5-6.- С.493-506.
 16. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения.- СПб.: Наука, 2003.- 468 с.
 17. *Антонов А.Н.* Роль биологической стимуляции регенерации в защите кишечных анастомозов //Автореф. дис. □ канд. мед. наук.- М., 1993.- 21 с.
 18. *Атаманов В.В.* Лечение больных с несформированными кишечными свищами // Автореф. дис. □ д-ра мед. наук. М., 1985.- 38 с.
 19. *Ахаладзе Г.Г.* Применение препаратов фибринового клея в гепатопанкреатобилиарной хирургии //Consilium medicum.- 2004.- № 6.- С.320-322.
 20. *Бабаджанов Б.Р., Тешаев О.Р., Бекетов Г.И.* Новые подходы к лечению послеоперационных перитонитов //Вест. хирургии.- 2002.- Т. 161.- № 4.- С. 25-28.
 21. *Бабаева А.Г.* Регенерация и система иммуногенеза.- М.: Медицина, 1985.- 148 с.
 22. *Багдасарова Е.А., Абагян А.Э., Иванников В.А., Тавадов А.В.* Полуоткрытая лапаростомия в лечении больных распространенным перитонитом //Анналы хирургии.- 2004.- № 1.- С.61-65.
 23. *Базаяев А.В., Овчинников В.А., Соловьев В.А., Пузанов А.В.* Результаты лечения наружных кишечных свищей //Хирургия.- 2004.- № 1.- С.30-33.
 24. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы.- М., 1988.-528 с.
 25. *Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В.* Иммунологические проблемы апоптоза. - М., 2002.- 317 с.
 26. *Бебуришвили А.Г., Мандриков В.В., Акинчин А.Н.* Методы эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // В кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2005.- С.35- 37.
 27. *Белицер Н.В. и др.* Роль экзогенного фибриногена в процессах деградации тромбоцитов, стимулированных тромбином. Ультроструктурное исследование с применением фибриногена, меченного коллоидным золотом //Цитология и генетика.-1992.-Т.26-№1.-С.3-8.

28. *Белозеров Г.Е.* Рентгено-эндоваскулярный гемостаз в неотложной хирургии // В кн.: Материалы международного форума «Неотложная медицина в мегаполисе». - М., 2004.- С. 31-32.
29. *Белозерская Г.Г., Макаров В.А., Абоянц Р.К. и др.* Апликационное средство гемостаза при капиллярно-паренхиматозном кровотечении // Хирургия.- 2004.- № 9.- С.55-59.
30. *Белоконев В.И., Измайлов Е.П.* Клинические варианты свищей желудочно-кишечного тракта и их лечение // Хирургия.- 2000.- № 12.- С.8-11.
31. *Белокуров Ю.Б. Гужков О.Н.* Релапаротомия. Ярославль, 1998.- 120 с.
32. *Белоусов Е.В., Байтингер В.П.* Причины несостоятельности пищеводно-кишечных анастомозов на шее // Хирургия.- 1984.- №10.- С. 70-76.
33. *Березов Ю.Е.* Хирургия рака желудка. - М.: Медицина, 1976. -352 с.
34. *Бирюков Ю.В., Волков О.В., Раджабов А.С. и др.* Неоперативное лечение поверхностных повреждений печени // Хирургия.- 1999.- № 3.- С.7-11.
35. *Блюгер А.Ф.* Тайны и парадоксы печени.- М., 1988.-224 с.
36. *Богданов А.В.* Свищи пищеварительного тракта в практике общего хирурга. -М.: ИМ., 2001.- 196 с.
37. *Богницкая Т.Н.* Наружные кишечные свищи при острых хирургических заболеваниях и повреждениях органов брюшной полости // Автореф. дис. □ д-ра мед. наук.- М., 1977.- 40 с.
38. *Боженов О.Ю., Новиков А.Ф., Костина О.А. и др.* Роль системы гемостаза в развитии язвенных гастродуоденальных кровотечений // РЖГГК.- 2004.- Т. XIV.- № 5.- С.22.
39. *Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Межнева В.В. и др.* Клиническое применение нового биологического клея «Биоклей-ЛАБ» при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения // Хирургия.- 2005.- № 1.- С. 18-20.
40. *Бондарев В.И., Бондарев Р.В., Орехов А.А.* Технические аспекты лапароскопического ушивания перфоративных гастродуоденальных язв // В кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2005.- С.44-46.
41. *Борисов А.Е., Глушков Н.И., Михайлов А.П., Кубачев К.Г.* Диагностика и объем операции при сочетанной травме печени // Анналы хир. гепатологии.- 1998.- Т.3.- № 3.-С.181.
42. *Боровков С.А.* Закрытые травмы печени.- Махачкала, 1980.- 149 с.

43. *Брехов Е.И., Тартынский С.Э., Чудяев Д.Б.* Комплексное решение проблемы гемостаза в хирургии печени // Новые технологии в хирургической гепатологии. - СПб., 1995. - С. 98-99.
44. *Бунатян А.Г., Завенян З.С., Багмет Н.Н. и др.* Проблемы гемостаза и герметизма при резекциях печени с использованием фибрин-коллагеновой субстанции // Хирургия. - 2003. - № 9. - С. 18-23.
45. *Быстрицкий А.Л., Николаев А.В.* Опыт аспирационно-промывного лечения абсцессов брюшной полости, сообщающихся с просветом полых органов – внутренних кишечных свищей // В кн.: Диагностика и лечение несформированных тонкокишечных свищей: Материалы городского семинара. - Том 122. - М.: НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, 1998. - С. 24-28.
46. *Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Терсенов О.А.* Регуляция коагуляционных превращений фибриногена. - Свердловск, 1987. - 56 с.
47. *Вагнер Е.А., Урман М.Г., Фрейнд Г.Г. и др.* Органосохраняющие вмешательства при травматических повреждениях селезенки // В кн.: Актуальные вопросы неотложной хирургии. Материалы пленума проблемной комиссии по неотложной хирургии. - Ярославль, 1994. - Москва, 1994. - С. 201-204.
48. *Ванцян Э.Н.* Наружные и внутренние свищи в хирургической клинике: 2-е изд. - М.: Медицина, 1990. - 278 с.
49. *Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курьгин А.А.* Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение: Руководство для врачей. - СПб.: Политехника, 2004. - 242 с.
50. *Веремеенко К.Н., Варецкая Т.В., Кизим А.И. и др.* Получение концентрата фибриногена из небольших количеств плазмы аутогенной крови человека и его краткая характеристика // Вопросы мед. химии. - 1991. - Т. 37. - № 1. - С. 44-46.
51. *Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Мошковский Г.Ю. и др.* Применение композиций фибрина в хирургии // Клин. хирургия. - 1989. - № 10. - С. 48-52.
52. *Веронский Г.И., Штофин С.Г.* Применение нового окклюзирующего материала «Рабром» в лечении хронического панкреатита. Материалы 5 конференции хирургов-гепатологов // Анналы хир. гепатологии 1997. - Т. 2. - Прил. - С. 80-81.
53. *Винокуров М.М., Бушков П.Н., Дьячковский Н.С. и др.* Эндоскопическая диагностика и лечение гастродуоденальных кровотечений. - В кн.: 6-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2002. - С. 86-88.

54. *Вицын Б.А., Блажитко Е.М.* Сформированные и несформированные наружные кишечные свищи. - Новосибирск: Наука, 1983.- 141 с.
55. *Вишневский В.А., Магомедов М.Г.* Ультразвуковые аппараты для хирургической мобилизации (Auto Sonix, Harmonic Scalpel, Sono Surg) //Эндоскоп. хирургия.- 2003.- № 1.- С.43-45.
56. *Владимирская Е.С., Ильинская Т.И., Донова Л.В.* Новые аспекты оценки травмы печени у пострадавших с сочетанными повреждениями // В кн.: Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. - СПб., 1992. - С. 96-103.
57. *Войташевская Н.В., Федоров А.Г., Давыдова С.В. и др.* Сравнительная оценка методов эндоскопического гемостаза при язвенных кровотечениях //В кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2005.- С.75-77.
58. *Волков О.В.* Повреждения печени. Клиника. Диагностика. Лечение, //Автореф. дисс. □ д-ра. мед. наук.- М.,1992.- 40 с.
59. *Волков С.В., Борисов Д.Н., Сордия Д.Г.* Эндоскопический гемостаз у больных с синдромом Меллори-Вейсса. - В кн.: 4-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2000.- С. 48-49.
60. *Волынчик К.Е.* Показания к хирургическому лечению хронических язв желудка как предракового состояния: Дис. □ канд. мед. наук. - М., 2003.
61. *Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Васильев С.В.* Острая массивная кровопотеря. - М.: Г ЭОТАР-МЕД, 2001.- 176 с.
62. *Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Жученко А.П. и др.* Опыт применения ультразвукового скальпеля в колоректальной хирургии //Анналы хирургии.- 2001.- № 2.- С.61-64.
63. *Гаврилов О.К.* Проблемы и гипотезы в учении о свертываемости крови.-М.,1981.-228 с.
64. *Галанкин В.Н., Вишневский А.А., Головня А.И.* Особенности заживления ран, нанесенных разными хирургическими инструментами // Арх. пат.-1979.-Т.41.-Вып.4.-С.49-55.
65. *Галлингер Ю.И., Годжело Э.А., Хрусталева М.В., Нурманова М.Ж.* Диагностическая и лечебная эндоскопия при гастродуоденальных кровотечениях после операций на сердце и аорте //Эндоскоп. хирургия.- 2004.- № 6.- С.39-43.
66. *Гальперин Э.И.* Актуальные вопросы резекции печени //Хирургия. -1980.-№1.-С.49-57.

67. Гапанович В.Я. Аутогенный фибрин - активный стимулятор регенерации //Тезисы докладов III съезда оториноларингологов Республики Беларусь.-Минск, 1992.-С.65-66.
68. Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. и др. Применение активированного протеина С в лечении больных с тяжелым сепсисом //Инфекции в хирургии.- 2004.- Т. 2.- № 1.- С.20-27.
69. Гигаури В.С., Мовчун А.А., Готье СВ. Применение фибринового клея при операциях на паренхиматозных органах //Хирургия.-1989.-№4.-С.89-93.
70. Годлевский А.И. Шов толстой кишки и пути повышения его герметичности // Автореф. дис. □ канд. мед. наук. - М., 1978.- 23 с.
71. Головин В.П. Функционально-биохимический анализ сывороточных иммуномедиаторов, регулирующих миграцию фагоцитов //Автореф. дис. □ канд. биол. наук. - М., 1992.-21 с.
72. Горбачевский В.Н. Хирургическое лечение деформаций перегородки носа с применением аутофибринового клея //Тезисы докладов III съезда оториноларингологов Республики Беларусь.- Минск, 1992.-С.78.
73. Горский В.А. Использование фибрин-коллагеновых пластин в абдоминальной хирургии //Вест. хирургии.- 2001.- Т. 160.- № 2.- С.77-81.
74. Горский В.А., Шуркалин Б.К., Кригер А.Г. и др. Техника эндоскопической аппликации биополимера «ТахоКомб» //Анналы хир. гепатологии.- 2004.- Т. 9.- № 3.- С.164-171.
75. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // Хирургия. - 2004. - №5. -С.46-51.
76. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Рецидив острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // Хирургия. - 2003. - №7. - С.43-49.
77. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике. - М.: Анта-Эко, 2005. - 352 с.
78. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Мезрабян Р.А. и др. Осложнения эндоскопического гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях. // В.кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2005.- С.97-99.
79. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит.- М.: Медицина, 1992.- 224 с.
80. Государственная фармакопея СССР.- 11-е издание.- М.: Медицина, 1987, 1989.- Вып. 1,2.
81. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание.- М.: Минздрав России, Фонд Фармацевтической информации, 2000.

82. *Готье С.В., Меликсетян Е.З. и др.* Остановка кровотечения из ран печени // Акт. вопросы хирургии. - Тбилиси, 1975.- С. 15-16.
83. *Григорьев А.Ф.* Сравнительная оценка результатов гастрэктомии при различных вариантах пищеводно-кишечных анастомозов // Автореф. дисс. канд. мед. наук.- М.,- 1994.- 24 с.
84. *Гринберг А.А., Затевахин И.И., Щеголев А.А.* Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. - М., 1996. - 149 с.
85. *Гринберг А.А., Гусятин С.Н., Синайко В.В.* Наш опыт лечения травмы печени // Анналы хир. гепатологии.- 1998.- Т.3.- № 3.- С. 185-186.
86. *Гринберг А.А., Шаповальянц С.Г., Мударисов Р.Р.* Лапароскопическое ушивание перфоративных дуоденальных язв // 3-й Московск. Междунар. Конгресс по эндоскопической хирургии: Тез. докл. - М., 1999.-С. 89-91.
87. *Гринблант А.И.* Практические вопросы легочной хирургии (5000 внутригрудных операций). - СПб.: Лань, 1999.- 96 с.
88. *Гринева М.В., Громов М.И., Камраков В.Е.* Хирургический сепсис.- СПб.-М.:, 2001.- 315 с.
89. *Грицаенко Д.П., Лапшин А.С., Шарова О.Л. и др.* Морфологическая оценка физических способов диссекции и коагуляции при операциях на желудке // Вест. хирургии.- 2004.- Т. 163.- № 5.- С.35-38.
90. *Грубник Ю.В., Московченко И.В., Фоменко В.А.* Использование сочетанного эндолапароскопического гемостаза у больных с язвенными кровотечениями // РЖГГК.- 2002.- Т. XII.- № 5.- С.145.
91. *Грубник Ю.В., Московченко И.В., Фоменко В.А., и др.* Локальный эндоскопический гемостаз в лечении больных пожилого возраста с желудочно-кишечными кровотечениями // 6-й Московский Международный Конгресс по эндоскопической хирургии.- М.,-2002.- С.123-124.
92. *Грубник Ю.В., Фоменко В.А., Пилипенко А.С.* Осложнения локального эндоскопического гемостаза у больных с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // 4-й Московский конгресс по эндоскопической хирургии. - М., 2000.- С. 79-80.
93. *Гусейнов Ч.С., Хундадзе С.Ш., Лагутина Н.Я.* Фибриноген /физиология, биохимия, патология и клиническое применение/.- Тбилиси, 1975. -207 с.
94. *Давыдов А.А., Крапивин Б.В., Скляр В.Ф. и др.* Электротермические повреждения при лапароскопической холецистэктомии // В кн.: Осложнения эндоскопической хирургии. Материалы Российского симпозиума.- М., 1996.- С. 54-56.

95. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П. Атлас операций на печени. - М., 1975.-200 с.
96. Дзамунашвили Г.И. Компрессионный электрохирургический метод рассечения тканей в абдоминальной хирургии //Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 1991.- 23 с.
97. Евсеев А.Ф., Салажников М.А., Погодина А.Н., Паршин В.П. Закрытые и открытые повреждения печени //В кн.: Травма живота. Сборник трудов НИИ им. Н.В.Склифосовского. - М., 1986. - С.52-55.
98. Евтихов Р.М., Журавлев В.А., Шулутко А.М. и др. Острая абдоминальная хирургическая патология (избранное). - М., 2000. - 455 с.
99. Еглев В.Н., Маскин С.С., Егоров В.И., Воскресенский П.К. Однорядный непрерывный шов анастомозов в абдоминальной хирургии.- М.: Медпрактика-М, 2002.-100 с.
100. Еглев В.Н. Волшебный мир сшивающих аппаратов.- М.: Центр, 1995.- 176 с.
101. Егоров В.И., Счастливец И.В., Турусов Р.А. и др. Механические напряжения под нитью кишечного шва как причина нарушений микроциркуляции в области соустья //Анналы хир.- 2002.-№3.-С. 66-73.
102. Егоров В.И., Турусов Р.А., Счастливец И.В., Баранов А.О. Кишечные анастомозы. Физико-химические аспекты.- М.: Изд. Дом Видар-М, 2004.- 304 с.
103. Ермолов А.С. Основные принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы //В кн.: 50 лекций по хирургии. Под ред. В.С.Савельева. - М.: Медиа Медика, 2003.- С. 292-295.
104. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Владимирова Е.С. Травма печени.- М.: Медицина, 2003.- 192 с.
105. Ермолов А.С. О состоянии экстренной хирургической помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости в Москве за 1999-2003 гг. - М.: НИИ СМП им. Н.В.Склифосовского, 2003.- 19 с.
106. Ермолов А.С., Тверитнева Л.Ф., Пахомова Г.В. и др. Гастродуоденальные кровотечения при критических состояниях //Хирургия. -2004.- № 8.- С.41-45.
107. Ермолов А.С., Удовский Е.Е., Григорян А.Р., Алиев А.К. Реанимация и интенсивная терапия на разных этапах ведения больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости // В кн.: Реанимация и интенсивная терапия в неотложной хирургии.- М., 1987.- С.15-22.
108. Ермаков И.А., Гаврилин С.В., Немченко Н.С. и др. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме //Вест. хирургии.- 2001.- Т. 160. - № 5.- С.120-124.

109. *Ерлюхин И.А., Шляпников С.А.* Экстремальное состояние организма. СПб.- 1997.- 156 с.
110. *Ефименко Н.А.* Лечение огнестрельных ранений живота. В кн.: 50 лекций по хирургии. Под ред. В.С.Савельева. М.: Медиа Медика, 2003.- С. 296-305.
111. *Ефименко Н.А., Розанов В.Е., Кудрявчев В.П., Заикин А.И.* Современные технологии гемостаза при операциях на печени // *Анналы хир. гепатологии.*- 1998.- Т. 3.- № 3.- С.189.
112. *Ефименко Н.А., Розанов В.Е., Юдин В.Е., Кильдяшов А.В.* Неотложная лапароскопия при сочетанной травме живота // *Эндоскоп. хирургия.*- 2004., № 1.- С. 55.
113. *Жанталинова Н.А.* Выбор хирургической тактики при гигантских язвах желудка и двенадцатиперстной кишки // *Хирургия.* - 2005. - № 12. - С. 30-32.
114. *Запорожец А.А.* Механизм возникновения и профилактика перитонита после операций на желудочно-кишечном тракте // *Дис. д-ра. мед. наук.-Минск, 1984.- 343 с.*
115. *Заривчацкий М.Ф., Гаврилов О.В., Пирожников О.Ю и др.* Хирургическая тактика при повреждениях печени // *Анналы хир. гепатологии.*- 2003.- Т. 8.- № 2.- С.145.
116. *Затевихин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е.* /Новые технологии в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. М., 2001.- 166 с.
117. *Затолкина А.Д.* Морфологические изменения в печени после различных видов резекции и пластики её раневой поверхности биологическими и синтетическими материалами // *Автореф. дисс... канд. биол. наук.- М., 1990.- 22 с.*
118. *Захараш М.П., Мельник В.М., Пойда А.И., и др.* Выбор метода восстановления непрерывности пищеварительного тракта // *Хирургия.*-2002.-№11.-С. 73-79.
119. *Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М.* Универсальный модулятор цитокинов $\alpha 2$ -макроглобулин // *Иммунология.*- 2004.- № 5.- С.302-304.
120. *Зубаиров Д.М.* Биохимия свертывания крови. - М., 1978.- 174с.
121. *Иванов Е.И.* Руководство по гемостазиологии. - Минск, 1991.-302 с.
122. *Иванов А.А., Федоров Д.Н., Васильев А.В.* Роль EGF-стимулированного эпидермиса в регуляции заживления ран // *Арх. пат.*- 2002.- № 1.- С.11-14.
123. *Иващенко Ю.Ю., Быкорез А.И.* Полипептидные факторы роста и канцерогенез. - Киев, 1990.-192 с.
124. *Истомин Н.П., Ратов В.Г.* Низкоинтенсивное лазерное излучение в желудочно-кишечной хирургии. - М.: Техника, 2000. - 61 с.

125. *Калинин А.В.* Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь //РЖГГК. - 2004. - №3. - С.22-31.
126. *Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А. и др.* Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление. - 2005. - Т. 4. - № 1. - С.28-35.
127. *Каншин Н.Н.* Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит.- М.: Биоинформсервис, 1999.- 115 с.
128. *Каншин Н.Н., Валенко А.В., Валенко Р.А.* Компрессионные анастомозы и формирование их аппаратами АСК в эксперименте и клинике // Хирургия. - 2004. - №5. - С. 79-81.
129. *Кечеруков А.И., Чернов И.А., Алиев Ф.Ш. и др.* Проблема хирургического шва толстой кишки // Хирургия. - 2003. - №9. - С. 68-73.
130. *Кипель В.С.* Динамика инфицирования брюшной полости через тонкие кишки // Здоровоохр. Белоруссия. - 1985. - №5. - С. 45-48.
131. *Киричук В.Ф., Шапкин Ю.Г., Масляков В.В.* Изменение реологических свойств крови у больных, оперированных при травме селезенки, в отдаленном послеоперационном периоде //Вест. хирургии.- 2003.- Т. 162.- № 6.- С.33-34.
132. *Кирпатовский И.Д.* Кишечный шов и его теоретические основы.-М., 1964. - 176 с.
133. *Козаюк А.С., Анисимова Л.А., Шройт И.Г.* Методы оценки неспецифической резистентности // Иммунологические методы в гигиенических исследованиях. - Кишинев, 1987. - С. 18-45.
134. *Козлов В.К.* Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса. - СПб.: Ясный свет, 2002.- 48 с.
135. *Козлов В.К.* Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики //Цитокины и воспаление. - 2006. - Т.5. - № . - С.15-28.
136. *Козлов К.К., Шаляпин В.Г., Мамонтов В.В и др.* Применение импульсной плазменной струи при травме печени //Вест. хирургии.- 2003.- Т.162. - № 2. - С.42-45.
137. *Колченогов П.Д.* Наружные кишечные свищи и их лечение.- М.: Медицина, 1964. - 236 с.
138. *Комаров Б.Д., Чекмазов И.А., Гришин С.Г. и др.* К лечению желудочно-кишечных кровотечений //Экспер. и клин. гастроэнтерология.- 2005.- № 5. - С.62-68.
139. *Короткевич А.Г., Антонов Ю.А., Лобыкин Ф.И., Кузнецов В.В.* Сравнительная оценка эндоскопического гемостаза при состоявшемся язвенном кровотечении //Эндоскоп. хирургия.- 2004.- № 4. - С.41-44.

140. *Коротков Н.И., Ефремов А.В., Бойцов Н.И.* Сравнительная оценка современных шовных материалов при резекции желудка // Хирургия.-2002. - №11. - С. 27-31.
141. *Корякина А.Я., Леонтьев А.Г., Гаербехов А.Ш.* Клинико-анатомические аспекты герметизации толстокишечного анастомоза // В кн.: Актуальные вопросы современной морфологии. - Ростов-на-Дону, 2004. - С.16-17.
142. *Котаев А.Ю.* Тактика хирургического лечения у больных с пептическими язвами, осложненными кровотечением // Автореф. дис. □ д-ра. мед наук. - М., 1999.- 40 с.
143. *Котляров И.И.* Метод получения и клинического применения свежих аутофибриновых пленок // В кн.: Сборник научных трудов по клинической биохимии.- Красноярск, 1966. - С.39-47.
144. *Крапивин Б.В., Давыдов А.А., Орлов Д.А., Мукобенев С.Х.* Эндохирург, помни, что электротермическое повреждение – это самое тяжелое осложнение лапароскопической холецистэктомии // В кн.: 7-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2003. - С. 182-184.
145. *Крылов Н.Н.* Качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после хирургического лечения. – Автореф. дис. □ д-ра. мед наук. – М., 1977. – 37 с.
146. *Крючков И.М.* Компрессионный анастомоз толстой кишки имплантатами с памятью формы (экспериментальное клиническое исследование) // Дис. □ канд. мед. наук.- Тюмень, 1992.-149 с.
147. *Кубышкин В.А., Шишин К.В.* Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Consilium medicum. - 2004.- Прил. № 1.- С.29-32.
148. *Куджева Ф.А.* Активная хирургическая тактика в комплексном лечении несформированных тонкокишечных свищей // Автореф. дис. □ канд. мед. наук. - Ставрополь, 2004.-21 с.
149. *Кузин М.И., Постолов П.М., Кузин Н.М.* Техника расширенной селективной проксимальной ваготомии // Хирургия. – 1980. - №2 – С.3-9.
150. *Кузин М.И., Шимкевич Л.Л.* Патогенез раневого процесса // В кн.: Раны и раневая инфекция. - М., 1990. - С.90-124.
151. *Кузнецов М.М., Пенский Ю.Р.* О способах резекции печени. – СПб., 1894.-163 с.
152. *Кузнецов Н.А.* Современные технологии лечения острой кровопотери // В кн.: 50 лекций по хирургии. Под ред. В.С.Савельева. - М.: Медиа Медика, 2003. - С.269-280.

153. *Кужихов Е.В., Герасименко А.А., Микуняк Р.В.* Применение медицинского клея КЛ-3 при травматических повреждениях печени // В кн.: Хирургическое лечение портальной гипертензии, заболеваний и травм печени. - Харьков, 1986. - С. 114-115.
154. *Кульберг А.Я.* Иммуноглобулины как биологические регуляторы. - М.: Медицина, 1975. - 199 с.
155. *Курыгин А.А., Румянцев В.В.* Ваготомия в хирургической гастроэнтерологии. - СПб.: Гиппократ, 1992. - 304 с.
156. *Курыгин А.А., Скрябин О.Н.* Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы. - СПб.: Сфинкс, 1996. - 370 с.
157. *Курыгин А.А., Лебедев Н.Н., Багненко С.Ф., Курыгин Ал.А.* Послеоперационные желудочно-кишечные язвы. - СПб.: Политехника, 2004. - 168 с.
158. Лазеры в хирургии // Под ред. Скобелкина О.К. - М., 1989. - 245 с.
159. *Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В.* Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции // Вест. хирургии. - 2002. - Т. 161. - № 4. - С. 85-90.
160. *Левчик Е.Ю.* Совершенствование методов оперативного лечения наружных кишечных свищей // Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Екатеринбург, 2004. - 39 с.
161. *Левчик Е.Ю., Абоянц Р.К., Истранов Л.П.* Способ защиты швов на желудке и кишечнике // Хирургия. - 1999. - № 9. - С. 13-15.
162. *Либерман - Мефферт Д., Уайт Х.* Большой сальник. - М., 1989. - 336 с.
163. *Липницкий Е.М., Кургузов О.П., Алекбаридзе А.В. и др.* «Тромбокол» ускоряет заживление язв у больных с состоявшимся кровотечением // В кн.: 8-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2004. - С. 176-177.
164. *Литвин А.А., Цыбуляк Г.Н.* Местный гемостаз при повреждениях печени и селезенки // Хирургия. - 2000. - № 4. - С. 74-76.
165. *Лохвицкий С.В., Афендулов С.Д.* Повреждения селезенки при хирургических операциях // Хирургия. - 1990. - № 12. - С. 121-124.
166. *Луцевич О.Э.* Комплексный метод биологической защиты кишечного анастомоза (экспериментально-клиническое исследование) // Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 1984. - 22 с.
167. *Луцевич Э.В., Белов И.Н., Праздников Э.Н.* Диагностика и лечение гастродуоденальных кровотечений // В кн.: 50 лекций по хирургии. Под ред. В.С. Савельева. - М.: Медиа Медика, 2003. - С. 260-263.
168. *Луцевич Э.В.* Неязвенные желудочно-кишечные кровотечения // Автореф. дис. д-ра. мед. наук. М., 1971. - 39 с.

169. Луцквич Э.В., Горбунов В.Н., Назмов Б.А., Гуськова И.И. Острые изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (обзор литературы) // Хирургия, 1990. - № 2. - С.149-154.
170. Луцквич Э.В., Праздников Э.Н., Семенов М.В. Сочетанные лапарофиброэндоскопические (биэндоскопические) вмешательства при кровоточащих гастродуоденальных язвах // 7-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2003. - С.219-221.
171. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т.3. - № 3. - С. 48-53.
172. Ляпина Л.Я., Ульянов А.М., Житникова Е.С. Способ получения фибрин-мономера // Лаб. дело. - 1979. - С.186-188.
173. Майстренко Н.А., Курьгин А.А., Беляков А.В. Ваготомия при хронической дуоденальной язве, осложненной кровотечением // Вест. хирургии. - 2003. - Том.162. - №4. - С.108-111.
174. Макаров А.И. Способ формирования компрессионного анастомоза в желудочно-кишечной хирургии при помощи устройства с памятью формы // Автореф. дис. □ канд. мед. наук. - Томск, 1987.-20 с.
175. Мариев А.И., Ревской А.К. Хирургия травм печени. -Томск, 1993.-144 с.
176. Мартынов А.Н., Гурьянов В.А., Гельфанд Б.Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Инфекции в хирургии. - 2004. - Т. 2 - № 1. - С. 28-30.
177. Матвеев Н.Л., Панченков Д.Н., Зайцев А.В., Магомедов М.Г. Эволюция методов соединения тканей в лапароскопической хирургии органов пищеварительного тракта // Эндоскоп. хирургия. - 2003. - № 2. - С.34-48.
178. Машкин А.М., Ефанов А.В., Хойрыш А.А. Применение эндоскопической аргонплазменной коагуляции в лечении острых гастродуоденальных кровотечений // В. кн.: 9-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2005. - С. 204-206.
179. Маянская Н.Н., Щербаков В.Н., Панин Л.Е., Маянский Д.Н. Изменение состояния лизосом в изолированных купферовских клетках и гепатоцитах в процессе репаративной регенерации печени // Цитология. - 1978. - Т.20.-Вып.9. - С.146-151.
180. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. -Новосибирск: Наука, 1983. - 256 с.

181. *Маянский Д.Н.* Клетка Купфера и система моноклеарных фагоцитов. - Новосибирск: Наука.- Сибирское отд., 1981. - 169 с.
182. *Мельник В.М., Пойда А.И.* Диагностика, лечение и профилактика осложнений, связанных с формированием анастомозов на толстой кишке // Хирургия. - 2003. - №8. - С. 69-74.
183. *Мидленко В.И., Белоногов Н.И., Смолкина А.В.* Лечебно-диагностическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. - 2005. - № 10. - С.64-67.
184. *Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Шехтер А.Б. и др.* Использование фибринового клея для укрытия микрохирургических аутотрансплантатов свободной расщепленной кожей // Хирургия. - 2004. - № 12. - С.4-9.
185. *Милонов О.Б., Тоскин К.В., Жебровский В.В.* Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. - М.: Медицина, 1990. - 560 с.
186. *Милюков В.Е., Сапин М.Р.* Гемомикроциркуляторные нарушения в патогенезе несостоятельности энтероэнтероанастомоза // Хирургия.-2003. - №8. - С. 35-38.
187. *Милюков В.Е., Сапин М.Р.* Динамика процессов репарации в области кишечной раны при формировании различных видов энтеро-энтероанастомозов // Хирургия. - 2004. - №4. - С. 34-38.
188. *Милюков В.Е., Сапин М.Р., Ефименко Н.А.* Морфофункциональные особенности заживления кишечной раны при формировании различных энтероэнтероанастомозов // Хирургия. - 2004. - №1. - С. 387-391.
189. *Мирингоф А.Л., Антюхин К.Э.* Опыт применения биполярной папиллосфинктеротомии в клинике. - В кн.: 7-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2003.- С. 239-240.
190. *Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др.* Сепсис: Клинико-патологические аспекты интенсивной терапии: Рук. для врачей.- Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. - 291 с.
191. *Мочалов А.М.* Пути улучшения результатов при обширных резекциях печени // Автореф. дис.... канд. мед. наук.- М., 1986.- 22 с.
192. *Муратов И.Д., Кузьмичев П.П., Костенко В.Н.* Аутотрансплантация селезеночной ткани после спленэктомии // Хирургия.- 1999.- № 9.- С.67-69.
193. *Мустафин А.Х.* Совершенствование хирургического лечения заболеваний и повреждений печени (клинико-экспериментальное исследование) // Дис. ... канд. мед. наук.- Уфа, 2000.-121 с.

194. Мясников А.Д., Колесников С.А. Герниология. Для врачей общехирургических стационаров. – Белгород, 2005. – 348 с.
195. Назыров Ф.К., Девятов А.В., Акилов Х.А. Гемостаз раневой поверхности при травме печени и селезенки // Анналы хир. гепатологии. - 1998. - Т. 3. - №3. - С. 198-199.
196. Нарезкин Д.В. Хирургическая тактика при осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных пожилого и старческого возраста // Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Смоленск, 2003. - 40 с.
197. Наумов Б.А., Котаев А.Ю. Хирургическое лечение осложненных пилорических и препилорических язв желудка. - М., 1994. – 144 с.
198. Неворотин А.И. Введение в лазерную хирургию. - СПб.: СпецЛит, 2000. - 175 с.
199. Неотложная хирургическая гастроэнтерология: руководство для врачей / Под ред. А.А. Курыгина, Ю.М. Стойко, С.Ф. Багненко. – СПб: Питер. 2001. – 480 с.
200. Нечай А.И., Костюк Г.А., Ильхамов Ф.А. Возможности заживления ран желудка, кишки и печени при воздействии плазменного скальпеля // Вест. хирургии. - 1989. - № 10. - С.7-12.
201. Никишаев В.И., Головин С.Г., Бойко В.В., Лемко И.И. Сравнительная характеристика методов эндоскопического гемостаза при острых явных кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // В.кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2005. - С. 234-235
202. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: Пособие для врачей. - СПб.: Изд. СПб ун-та, 2002.- 40 с.
203. Новиков А.В., Красильников О.М. Влияние клея МК-6 на объем кровопотери при резекции сегмента печени // В кн.: Физиология и патология система гемостаза. - Чита, 1980. - С.742.
204. Новиков Д.К., Новикова В.Д. Оценка иммунного статуса – М., Витебск, 1996. - 282 с.
205. Оноприев В.И. Этюды функциональной хирургии язвенной болезни. – Краснодар. – 1995. – 296 с.
206. Оспанов О.Б. Формирование компрессионных тонкокишечных анастомозов при помощи устройства с памятью формы (экспериментальное исследование) // Хирургия. -1999. - №2. - С. 39-43.
207. Останин А.А., Зайнутдинов Ю.Г., Стрельцова Е.И. и др. Хирургический сепсис. Часть I. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции // Вест. хирургии. - 2002. - Т. 161. - № 3. - С.101-107.

208. *Останин А.А., Зайнутдинов Ю.Г., Стрельцова Е.И. и др.* Хирургический сепсис. Сообщение 2. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 // Вест. Хирургии.- 2002.- Т. 161.- № 4. - С. 79-84.
209. Острый разлитой перитонит / Под ред. А.И. Струкова, В.И. Петрова, В.С.Паукова; АМН СССР. - М.: Медицина, 1987.- 288 с.
210. *Пальцев М.А.* Медицина XXI века в свете клеточной биологии // Материалы XII (76) сессии общего собрания Российской Академии Медицинских Наук «Клеточные технологии в медицине». - М., 2004. - С.3-11
211. *Панцырев Ю.М.* Патологические синдромы после резекции желудка и гастрэктомии (диагностика и лечение). — М.: Медицина, 1973. — 328 с.
212. *Панцырев Ю.М., Сидоренко В.И., Федоров Е.Д.* Роль оперативной эндоскопии в диагностике и лечении острых язвенных желудочно-кишечных кровотечений // Мед. помощь. - 1995. - №4. - С.14-17.
213. *Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д. и др.* Эндоскопический гемостаз с использованием аргонплазменной коагуляции при острых желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии // В.кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2005. - С. 250-252.
214. *Пархисенко Ю.А., Филипцова Л.А., Филипов А.В.* Опыт проведения эндоскопических мероприятий при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта //6-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. М., 2002. - С.259-260.
215. *Пархоменко Ю.Г.* Ультраструктура клеток печени после лазерного воздействия //В кн.: Ультраструктура патологии печени. - Рига, 1984. -С. 124-127.
216. *Передников Е.Ф., Любых Е.Н., Смолянинов Е.А., Баткаев А.Р.* Новые миниинвазивные технологии: опыт лечения острых гастродуоденальных кровотечений //В.кн.: 7-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2003. - С. 285-286.
217. *Перельман М.И., Зыков А.С., Кононенко С.Н., и др.* Современные клеевые композиции в торакальной хирургии //Хирургия. - 2002. - № 2. - С. 47-49.
218. *Петров В.И., Гальперин Э.И., Караголян СР. и др.* Применение физических методов гемостаза и стимуляторов регенерации при резекции печени //В кн.: Вопросы восстановительной хирургии. - М., 1984.- С.55-60.

219. *Петров В.П., Осипов В.В.* Эффективность консервативного и хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // РЖГГК - 2003. - №3. - С. 14-18.
220. *Петров Ю.И., Ермаков Е.А., Попов П.В., Лиценко А.Н.* Комплексное эндоскопическое лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // В кн.: 8-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2004. - С. 254-255.
221. *Петровский Б.В.* Остановка кровотечения /гемостаз/ в процессе операции //Хирургия.-1983.-№3.-С.3-7.
222. *Пиковский Л.Д.* Философия экстренной хирургии. М.: Триада-Х.- 2001. - 224 с.
223. *Плетнев С.Д., Абдуразаков М.Ш.* Сравнительная характеристика операций, произведенных при помощи луча лазера, электроножа и хирургического скальпеля в эксперименте //Эксп. хир. и анест. - 1976.-№5. - С.4-6.
224. *Позднякова Т.М.* Роль фибриногена в агрегации тромбоцитов // В кн.: Биохимия животных и человека. - Киев, 1991. - С.64-66.
225. *Полус Ю.М.* Применение полимеров в хирургии печени //В кн.: Хирургическое лечение портальной гипертензии, заболеваний и травм печени. - Харьков, 1986. - С.123-124.
226. *Попова А.Л., Бородач А.В., Толстых Г.Н. и др.* Применение эндоскопических и хирургических мероприятий при кровотечении после эндоскопической папиллотомии. - В кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2005.- С. 272-274.
227. Приказ МЗ РФ №282 от 29/ХІ-93 г. "О государственном контроле качества препаратов крови, кровезаменителей и консервирующих растворов».
228. Приказ МЗ РФ от 07.05.03. № 193 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы.
229. Приказ МЗ СССР №846 от 23/ХІ-71 г. «Об утверждении Положения о технологических регламентах изготовления препаратов крови и кровезаменителей».
230. *Прохоров Г.П.* Выбор лечебно-хирургической тактики при высоких несформированных кишечных свищах // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2001. - 22 с.
231. *Пучков К.В., Иванов В.В., Мартынова Г.В., Барсуков В.А.* Морфологические основы эффективности новой электротермической системы — аппарата «Ligasure» при оперативных вмешательствах // КлиниТек. - 2005. - № 3(4). - С.16.

232. *Разумовский Н.К.* Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных пожилого и старческого возраста // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М.-2000.- 20 с.
233. Рак прямой и слепой кишки / под ред. В.И.Кныша.- М: Медицина, 1997.- 304 с.
234. *Резякин В.И., Оганесян Л.Е.* Эффективность эндоскопических методов лечения больных с синдромом Меллори-Вейсса. - В кн.: 4-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2000.- С.248-249.
235. *Розанов В.Е., Ефименко Н.А., Сухоруков А.Л. и др.* Малоинвазивные методы лечения осложнений сочетанной травмы печени // Анналы хир. гепатологии.- 2003.- Т. 8.- № 2.- С.154-155.
236. *Розанов В.Е., Снегур А.В., Славянский О.М.* Диагностическая и лечебная видеолапароскопия при закрытой травме органов брюшной полости. Материалы VIII Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии //Эндоскоп. хирургия. - 2005. - № 1. - С. 115.
237. *Романенко А.М., Дранник Г.Н., Ена Я.М.* Фибронектин, его роль в процессах тканевой дифференцировки и опухолевой трансформации //Экспер. онкол. - 1987. - Т.9 - №4. - С.8-14.
238. *Рудин Э.П., Ермолов А.С., Богданов А.В., Миронов А.С.* Несформированные высокие кишечные свищи как актуальная проблема современной хирургии //Хирургия. - 2004. - № 12. - С.15-17.
239. Руководство по хирургии желчных путей / под ред. Э.И.Гальперина, П.С.Ветшева. - М.: Издательский дом Видар-М, 2006. - 568 с.
240. *Ручкин В.И., Плотников В.В., Чернов В.Ф. и др.* Применение никлид-титановых имплантантов в абдоминальной хирургии //В кн.: Материалы международного хирургического конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии». - М., 2003. - С. 272.
241. *Рыжов Е.А., Боровицкий В.А.* Некоторые аспекты эндоскопического гемостаза у детей // В.кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М, 2005. - С. 313-314.
242. *Савельев В.С., Серых Л.А. и др.* Перспективы использования плазменного скальпеля в хирургии //Вест. хир. - 1986. - № 1. - С.7-10.
243. *Савельев В.С., Исаков Ю.Ф., Лопаткин Н.А. и др.* Руководство по клинической эндоскопии.- М.: Медицина, 1985. - 544 с.
244. *Савельев В.С.* Хирургия на рубеже тысячелетий //Русск. мед. журнал.- 2002. - Т.10. - № 26. - С. 1200- 1203.
245. *Сажин В.П., Савельев В.М., Грыженко С.В., Лисина Е.Г., Коган Т.А.* Дифференцированное применение эндоскопического гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях. - В кн.: 6-й Московский

Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М., 2002.- С. 320-322.

246. *Сажин В.П., Грыженко С.В., Сажин А.В. и др.* Эндоскопический комбинированный внутрижелудочный гемостаз при язвенной болезни, осложненной кровотечением //Эндоскоп. хирургия.- 2004.- № 4.- С.36-40.
247. *Сало В.Н.* Криоультрозвуковые операции на печени //Автореф. дис. ... канд. мед наук. - Томск, 1991. - 20 с.
248. *Сасенбаева А.С.* Факторы риска осложнений (кровотечений) при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки //Экспер. и клин. гастроэнтерология. - 2005. - № 5. - С.15-20.
249. *Сафронов Э.П.* Органосохраняющие операции при травме селезенки // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 1991. - 20 с.
250. *Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю.* Система объективной оценки степени тяжести больных. Часть I //Хирургия. - 2002. - № 9. - С.51-57.
251. *Селезнев Ю.П., Иванов С.В., Темирбулатов В.И. и др.* Эффективность коллагенопластики в комплексном лечении ограниченного пиопневмоторакса //Вест. хирургии.- 2004. - Т. 163. - №. 6. - С. 76-78.
252. *Селиванова И.М.* Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка.: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 2006. - 140 с.
253. *Серов В.В., Шехтер А.Б.* Соединительная ткань.- М: Медицина, 1981.- 312 с.
254. *Сивков В.В.* Особенности течения раннего послеоперационного периода после хирургических вмешательств на печени // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1993.- 21 с.
255. *Сидоренко В.И., Будзинский А.А., Садоков В.М., Петров С.Н.* Современное лечение больных с желудочно-кишечными кровотечениями язвенной природы //В кн.: 8-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2004. - С. 322-323.
256. *Симбирцев А.С.* Новые подходы к клиническому применению рекомбинантного интерлейкина-1 β человека //Иммунология. - 1998. - № 6. - С.44-48.
257. *Синев Ю.В., Утешев Н.С., Соломатин А.Д., и др.* Опыт применения эндоскопических клеевых инъекций при гастродуоденальных кровотечениях неопухолевой этиологии //Вест. хирургии. - 1989. - №4.-С.108-110.
258. *Скитенко О.Г., Шатверян Г.А., Мовчун А.А., Ерамишанцев А.К.* Применение раневого покрытия «Тахокомб» при хирургических вмешательствах на печени и поджелудочной железе //Хирургия. - 1998. - № 1. - С. 11-14.

259. *Смалькина А.В.* Локальное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений у лиц пожилого и старческого возраста // Дис. ... канд. мед. наук. - Ульяновск, 2000. - 120 с.
260. *Саловьев Г.М., Габескирия Р.Я., Чернов В.А. и др.* Шовно-клеевые соединения тканей в хирургии сердца и сосудов // В кн.: Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, новое в хирургии и соединении тканей. - Астрахань, 1968. - С.166-167.
261. *Саловьев Г.М., Полякова А.М., Млынчик В.Е. и др.* Модификации клея циакрина и возможности его применения в хирургии // Хирургия. - 1971. - №1. - С. 129-133.
262. *Соловьев Г.М., Радзивил Г.Г.* Кровопотеря и регуляция кровообращения в хирургии. - М., 1973. - 265 с.
263. *Сордия Д.Г., Круглов В.А.* Комбинированное лечение желудочно-кишечных кровотечений эндоскопической инфильтрацией адреналина и этанола. - В кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2005. - С. 359-360.
264. *Старков Ю.Г., Вишневский В.А., Шишин К.В. и др.* Криохирургия очаговых поражений печени // Анналы хир. гепатологии. - 2002. - Т.7. - № 2. - С.28-34.
265. *Степанов Э.А., Смирнов А.Н., Беляева И.Д. и др.* Предоперационная подготовка и хирургическое лечение тонкокишечных свищей у детей // Хирургия. - 2003. - № 1. - С.45-47.
266. *Стефаниш Д.В., Вельтищев Ю.Е.* Иммунология и иммунопатология детского возраста. - М.: Медицина, 1996. - 407 с.
267. *Стрекаловский В.П., Шишин К.В., Старков Ю.Г., Домарев Л.В.* Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах брюшной полости // Хирургия. - 2004. - № 8. - С.76-79.
268. *Стяжкин Е.Н.* Применение аргонплазменной коагуляции при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПбМАПО, 2003. - 22 с.
269. *Сухопара Ю.М., Майстренко Н.А., Тришин В.М.* Основы неотложной лапароскопической хирургии. - СПб., 2003. - 192 с.
270. *Тамарин И.В.* Мононуклеарный фагоцитоз, система гемостаза и синдром внутрисосудистого свертывания крови // Тер. арх. - 1986. - №9. - С. 130-137.
271. *Твалишвили Г.А.* Применение фибринового клея в хирургии паренхиматозных органов // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1989. - 21 с.

272. *Тверитнева Л.Ф., Ермолов А.С., Утешев Н.С., Миронюк А.В.* Лечение гастродуоденальных язвенных кровотечений в условиях многопрофильного стационара неотложной помощи // Хирургия. - 2003. - №12. - С.44-47.
273. *Тверитнева Л.Ф., Пахомова Г.В., Крылов В.В., и др.* Лечение острых изъязвлений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных нейрореанимационного профиля // Вест. хирургии. - 2002. - Т.161. - №2. - С.22-25.
274. *Тепфер Г., Томаш Р., Цивта Б.* Специфические белки в клинической лабораторной диагностике: вопросы и ответы. - М., 2001. - 96 с.
275. *Тимен Л.Я., Шерцингер А.Г., Кутенов Г.И. и др.* Эндоскопический гемостаз и возможности неоперативного лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, осложненными геморрагическим шоком // Клин. консультация. - 2001. - № 1. - С.10-25.
276. *Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Садритдинов М.А. и др.* Значение ишемии-реперфузии в возникновении эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны // Анналы хирургии. - 2003. - №3. - С.49-53.
277. *Тимербулатов В.М., Мехдиев Д.И., Каланов Р.Г. и др.* Использование генераторов LigaSure при геморроидэктомии // Хирургия. - 2004. - № 9. - С. 44-46.
278. *Тимербулатов М.В., Хасанов А.Г., Фаязов Р.Р., Каюмов Ф.А.* Органосохраняющая и миниинвазивная хирургия селезенки. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 224 с.
279. *Тимошин А.Д., Хрусталева М.В.* Малоинвазивное лечение желчнокаменной болезни, осложненной заболеванием общего желчно протока. - В кн.: А.Д.Тимошина, А.Л.Шестакова, А.В.Юрасова Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии. - М.: Триада-Х, 2003 - С.136-164.
280. *Тихонов И.А., Басуров Д.В.* Способы формирования межкишечных анастомозов в колоректальной хирургии // Хирургия. - 2002. - №12. - С. 64-67.
281. *Тоголян А.А.* Иммунологические эффекты ронколейкина *in vivo* и *in vitro* // Иммунология. - 1998. - № 6. - С.45-49.
282. *Трухан Р.Г., Журавлев С.В., Шлейер В.В.* Опыт применения клипирования при выполнении эндоскопического гемостаза. - В кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов.- М, 2005.- С.394-395.

283. *Трушкина Т.В., Булага В.В.* Расстройства системы свертывания крови при травме печени //В кн.: Хирургическое лечение портальной гипертензии, заболеваний и травм печени. - Харьков, 1986. - С.128-130.
284. *Трушкина Т.В., Голобородько Н.К.* Особенности расстройства системы свертывания крови при травме паренхиматозных и полых органов живота //В кн.: Травма живота. Сборник трудов НИИ им. Н.В.Склифосовского.- М., 1986. - С.43-46.
285. *Тушикин Л.В.* Медицинские клеевые композиции в обеспечении аэростаза и облитерации плевральной полости //Автореф. дис... канд. мед. наук. - М., 1993.- 22 с.
286. *Усеинов Э.Б., Исаев А.Ф., Киселевский М.В., Алимов А.Н.* Проблема послеоперационных гнойно-септических осложнений при травме животе с повреждением селезенки в свете иммунных нарушений //Хирургия. - 2006. - № 2. - С.69-72.
287. *Уточкин А.П.* Перспективы применения многоцелевого криотеплового коагулотома в хирургии печени //В кн.: Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тезисы докл. науч. конф. - Тюмень, 1987. - С. 57-58.
288. *Федоров В.Д., Ривкин В.Л., Морозов Н.В. и др.* Фибринный клей в хирургии /Обзор литературы/ //Хирургия. - 1988. - № 11. - С. 122-124.
289. *Федоров Е.Д., Михалев А.И., Орлов С.Ю. и др.* Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта с использованием эндоскопических вмешательств //Методические рекомендации №2001/144. Под ред. Ю.М. Гандирева. - М., 2001. - 48 с.
290. *Федоров И.В., Никитин А.Т.* Клиническая электрохирургия. - М.: ГЭОТАР - М., 1977. - 97 с.
291. *Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., и др.* Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. - М.: Поммедэк, 1999. - 320 с.
292. *Фомин П.Д., Никишаев В.И., Головин С.Г. и др.* Сравнительная характеристика методов эндоскопического гемостаза при острых неварикозных кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта //РЖГГК, 2002. - Т. XII. - № 5. - С.152.
293. *Фрейдлин И.С.* Система мононуклеарных фагоцитов. М: Медицина, 1984. - 272 с.
294. *Фримель Г.* Иммунологические методы. - М.: Медицина, 1987. - 472 с.
295. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии //Иммунология. - 2001. - № 4. - С.4-6.

296. Ханевич М.Д., Долгих Р.Н., Шаикалин М.А. Иммунокоррекция у больных скелетомы и свищами // Вест. хирургии. - 2005. - Т. 164. - №3. - С.27-29.
297. Харченко В.П., Силев Ю.В., Наседкин Г.К. Эндоскопический радиоволновой гемостаз в комплексном лечении гастродуоденальных язв, осложненных кровотечением // Хирургия. - 2003. - №10. - С. 33-34.
298. Хоробрых Т.В. Лечение травматических повреждений печени с использованием аналога фибринового клея.: Дис. канд. мед. наук. - М., 1995. - 133 с.
299. Хоробрых Т.В. Фибриновый клей в неотложной абдоминальной хирургии.: Дис. док. мед. наук. - М., 2005. - 81 с.
300. Хрупкин В.И., Ханевич М.Д., Зубрицкий В.Ф., Тиканадзе А.Д. Неотложная эндоваскулярная хирургия гастродуоденальных кровотечений.- Петрозаводск, 2002. - 87 с.
301. Цацаниди К.Н. Модификация инвагинационного пищеводно-кишечного и пищеводно-желудочного анастомоза после гастрэктомии резекции кардии. - Автореф дис. ... канд. мед. наук. - М., 1965.
302. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. - М.: Анахарсис, 2003. - 96 с.
303. Цибилов Н.Н. Мононуклеарные фагоциты - связующие звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом // Успехи физиол. наук.-1983. - Т.14. - №4. - С.114-123.
304. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь (Очерки клинической гастроэнтерологии). Выпуск первый.- Пермь: Перм. Гос. мед. академия, 2000. - 256 с.
305. Цыбуляк Г.Н., Шеянов С.Д. Ранения и травмы живота: современная диагностика и новые подходы в лечении // Вест. хирургии. - 2001. - Т. 160.- № 5. - С.81-87
306. Чайлахян Р.К. Дифференцировочные потенции стромальных фибробластов кровеносных и лимфоидных органов и их роль в формировании гемопозитического и иммунологического микроокружения // Автореф. дис... док. мед. наук. - М., 1993. - 40 с.
307. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Абидов М.Т и др. Морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток при воспалительных процессах в печени // Иммунология. - 2004. - № 4. - С.204-206
308. Черног Л.А. Некоторые аспекты применения цианакрилового клея МК-2 при операциях на сердце // Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1969.-181 с.
309. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1996. - 56 с.

310. Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л. //Селективная проксимальная ваготомия. - М: ИздАТ, 1999. - 136 с.
311. Черноусов Ф.А. Сравнительная оценка методов формирования ручных пищеводно-желудочных анастомозов на шее при пластике пищевода //Дис. .. канд. мед. наук. - М., 1999.-130 с.
312. Черноусов А.Ф., Бодопальский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода: Руководство для врачей. -М.: Медицина, 2000. -352 с.
313. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжелло Э.А. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка. - М.Ж ИздАТ, 2002. - 256 с.
314. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. - М.: ИздАТ, 2004. - 316 с.
315. Черных Е.Р., Лепилина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Феномен Т-клеточной анергии при хирургическом сепсисе //Мед. иммунология.- 2003.- Т. 5. - № 5-6. - С. 529-538.
316. Чикотеев С.П., Корнилов Н.Г., Сонголов Г.И., Плеханов А.Н. Оперативная гепатология. - Иркутск, 2001. - 200 с.
317. Чисов В.И., Вашакмадзе Л.А. Рак желудка. - В кн.: Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. Чисова В.И., и Дарьяловой С.Л. - М., 2000. - С.389-419.
318. Шайн М. Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии / Пер сангл. и ред Б.Д Савчука.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 272 с.
319. Шалимов А.А. Хирургия печени и желчных протоков. - Киев, 1975. -407 с.
320. Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э., Гумеров Р.Р. и др. Миниинвазивный метод в лечении осложнений травм печени // Хирургия. - 2002. - № 2. - С.23-27.
321. Шапкин В.С., Гриненко Ж.А. Закрытые и открытые повреждения печени //М., 1977. - 183 с.
322. Шапкин Ю.Г., Капралов С.В., Матвеева Е.Н., и др. Активная тактика в лечении кровоточащей язвы // Хирургия. - 2004. - №9. - С.29-31.
323. Шапкин Ю.Г., Капралов С.В., Урядов С.Е. Лазерокоагуляция кровоточащей язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // В кн.: 9-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов. - М., 2005. - С. 442-444.
324. Шапкин Ю.Г., Потахин С.Н., Беликов А.В., и др. Диагностика прецидивного синдрома при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки //Вестник хирургии.-2004.- Т.163.-№1.-С.43-46.

325. Шапкин Ю.Г., Чалык И.В., Шанина Н.Ю., и др. Иммунологические аспекты прогнозирования язвенных гастродуоденальных кровотечений // *Анналы хирургия*. - 2002. - №5. - С. 43-46.
326. Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Трушин А.А. Некоторые нерешенные вопросы хирургического лечения травм печени // *Анналы хир. гепатологии*. - 2003. - Т. 8. - № 2. - С. 163-169.
327. Шапошников А.В., Москаленко Е.П., Матвеев Н.В. Клинико-иммунологические аспекты хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Клин. хирургия*. - 1994. - № 8. - С. 9- 11.
328. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н. Иммунология сепсиса // *Иммунодефицитные состояния*. - СПб.: Фолиант, 2000. - С. 394-409.
329. Шехтер А.Б., Берченко Г.Н., Николаев А.В. Грануляционная ткань: воспаление и регенерация // *Арх. патологии*. - 1984. - Т.46. - № 2. - С.20-28.
330. Шинкаренко А.А. Особенности взаимодействия полиэтиленгликоля с белками плазмы крови и возможности использования этого полимера для их фракционирования // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. - Киев, 1972. - 20 с.
331. Шипулин П.П., Байдан В.В., Мартынюк В.А., Байдан В.И. и др. Хирургическое лечение рака и рубцовых стриктур пищевода и кардиального отдела желудка // *Хирургия*. - 2004. - №11. - С. 36-40.
332. Шорох Г.П., Ляндерс И.Г., Назаренко П.М. Лазеры, плазменный скальпель в неотложной абдоминальной хирургии. - Мн.: Навука і тэхніа, 1993. - 253 с.
333. Шотт А.В., Запорожец А.А., Клинецвич В.Ю. Кишечный шов. - Минск: Белорусь, 1983. - 158 с.
334. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Воленко А.В. и др. Возможности, результаты и перспективы укрепления кишечных швов фибрин-коллагеновой субстанцией ТахоКомб // *Хирургия*. - 2004. - №2. - С. 53-55.
335. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Леоненко И.В. Проблема надежности кишечного шва // *Consilium medicum*. - 2004. - Т. - 6. - № 6. - С. 442-446.
336. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Эттингер А.П. Можно ли не ушивать перфоративную язву? // *Вестн. хир.* - 2001. - Т.160. - №2. - С. 81-86.
337. Щербакова Г.Н., Рагимов А.А. Парентеральное питание в клинике. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002. - 40 с.
338. Щербакова Г.Н., Андрианов В.А., Лишов Д.Е. Роль парентерального питания в лечении больных с тонкокишечными фистулами // *Вест. интенсивной терапии*. - 2004. - № 1. - С.45-49.
339. Юзефович И.С. Комплексное лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки с применением гелеви-

на у пациентов пожилого и старческого возраста // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Воронеж, 2000. - 21 с.

340. Юшкин С.Ю., Майстренко Н.А., Андреев А.Л. Физические способы диссекции и коагуляции в хирургии // Хирургия. - 2003. - № 1. - С.48-53.
341. Ямпольская В.Д., Громова Л.С., Полякова Л.М. Склеивающие вещества в хирургии // В кн.: Актуальные вопросы легочной хирургии. - М., 1974. - С.59-61.
342. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М.: Медицина. - 1999. - 608 с.
343. Amrani D.L., Dionio J.P., Delmotte Y. Wound healing. Role of commercial fibrin sealants. // Ann.N.Y. Acad. Sci. - 2001. - Vol. 936. - P.566-79.
344. Baer U., Diermann J., Erbe C. Surgical treatment of bleeding stomach and duodenal ulcer - retrospective analysis of five-year period // Zentralbl. Chir., 1993. - Vol.118. - № 1. - P.30-35.
345. Baillie J. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol.340. - P.751-756.
346. Barton B., Moor E.E., Pearce W.H. Fibrin glue as a biologic vascular patch. A comparative study // J. Surg. Res. - 1986. - Vol.40. - N5. - P.510-513.
347. Basu S., Marini C.P., Bauman F.G. et al. Comparative study of biological glues: cryoprecipitate glue, two-component fibrin sealant, and «French» glue // Ann. Thorac. Surg. - 1995. - Vol.19. - P.1255-1262.
348. Beal S.L., Trunkey D.D. Splenic injury. In Blaisdell F.W., Trunkey D.D. Abdominal trauma. - New York, 1993. - P. 230-249.
349. Beejae U., Wolfe M.M. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit // Gastroenterology Clinics. - 2000. - Vol. 29. - N 2. - P. 1-20.
350. Berg P.L., Barina W., Born P. Endoscopic injection of fibrin glue versus polidocanol in peptic ulcer hemorrhage: a pilot study // Endoscopy. - 1994. - Vol.26. - N6. - P.528-30.
351. Bergel S. Liber wirkunden des fibrins // Dtsch. Med. Woc-henschr. - 1909. - Bd.35. - S.663-665.
352. Berguer R., Staerkel R.L., Moore F.A. et al. Warning: fatal reaction to the use of fibrin glue in deep hepatic wounds. Case reports // Trauma. - 1991. - Vol.31. - N.3. - P.408-11.
353. Blocker S.H., Ternberg J.L. Traumatic liver laceration in the newborn repair with fibrin glue // J. Pediatr. Surg. - 1986. - Vol.21. - P.369-371.
354. Blumen G., Spinker G., Erhardt W. Anwendungsgebiete für den Fibrin-Kleber in der Leber- und Milz-Chirurgie-Klinische und experimentelle Untersuchungen // Langenbecks Arch.Chir. - 1981. - Vol.35. - P.533.

355. Bone R. Let's agree on terminology: definition of sepsis // *Crit. Care Med.* - 1991. - Vol. - 19. - N 7. - P.973-976.
356. Bonenkamp J.J., Songun I., Hermans J., et al. Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients // *Lancet.* - 1995. - Vol. 345. - P. 745-748.
357. Bove J.R. Fibrinogen - is the benefit worth the risk? // *Transfusion.* - 1978. - Vol.19. - P.129-136.
358. Brotman Sh., Oliver G., Cowley A. The treatment of 179 blunt traumainduced liver injuries in a Statewide Trauma Center // *Am. Surgeon.* - 1984. - Vol.50. - N.11. - P.603-608.
359. Bulajie P. Role of autologous fibrin tissue adhesive in abdominal surgery // *Acta Chir. Iugosl.* - 1999. - Vol.46. - P.43-5.
360. Burnouf-Radosevich M. et al. Biochemical and physical properties of a solvent-detergent-treated fibrin glue // *Vox. Sang.* - 1990. - V.58. - N2. - P.77-84.
361. Bulter S.P., van Cott K., Subrumain A. et al. Current progress in the production of recombinant fibrinogen in the milk of transgenic animals // *Thromb. Haemost.* - 1977. - Vol.78. - P. 537-542.
362. Byrne D.J., Hardy J., Wood RAB et al. Effect of fibrin glues on the mechanical properties of healing wounds // *Br. J. Surg.* - 1991. - Vol.78. - P.841-843.
363. Carini M., Scelzi S., Lapini A et al. The use of fibrin sealing in urologic surgery. - In: Update and future trending in fibrin sealing in surgical and nonsurgical fields. - Vienna. - 1992. - P. 15-18. - abstract no. 143.
364. Carmona R., Lim R., Clare G. Morbidity and Mortality in hepatic trauma // *Am. J. Surg.* - 1982. - Vol.144. - N.2. - P.88-94.
365. Carr M.F. et al. Influence of factor XIII and fibronectin on fiber size and density in trombin-induced fibrin gels // *J. Lab. Clin. Med.* - 1987. - Vol.110. - N.6. - P.747-752.
366. Chakrovorty R.C. et al. Autologous fibrin glue in full thickness skin grafting // *Ann. Plast. Surg.* - 1989. - Vol.23. - N6. - P.488-491.
367. Chapman W.C., Clavien P., Fung J.J. et al. Managing hepatic bleeding with autologous plasma/collagen-based fibrin sealant // *Arch. Surg.* - 2001. - Vol.136. - N.8. - P.967.
368. Chen R.J., Fang J.F. Lin B.C. et al. Selective application of laparoscopy and fibrin glue in the failure of nonoperative management of blunt hepatic trauma // *Trauma.* - 1998. - Vol.44. - P.691-695.
369. Clover W., Chavis T.V., Daniel T.M. et al. Fibrin glue application through the flexible fiberoptic bronchoscope, close of bronchopleural fistulas // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1987. - Vol.93. - N3. - P.470-473.

370. Cohen M., Bahoric A., Clarke H.M. Acrosolization of epidermal cells with fibrin glue for the epithelialization of porcine wounds with unfavourable topography // *Plast Reconstr. Surg.* - 2001. - Vol.15. - N107(5). - P.1208-1215.
371. Cochran T.A. Bleeding peptic ulcer: surgical therapy // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* - 1993. - Vol.22. - N4. - P.751-778.
372. Cohn S.M., Cross J.H., Ivy M.E. et al. Fibrin glue terminates massive bleeding arter complex hepatic injury // *Trauma.* -1998. -Vol.45. - N4. - P.666-672.
373. Coover H.W., Jainex F.B., Sheares W.H., Wicker T.H. Chemistry and performance of cuanocrylate adhesive // *J. Soc. Phastic. Engineers.* - 1959.- Vol.15. - P.413-414.
374. Crey E.G. Fibrin as hemostatic in cerebral surgery // *Surg. Ginec. Obst.*-1915. - Vol.21. - P.452-454.
375. Currie L.J., Sharpe J.R., Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review // *Plast. & Reconstr. Surg.* -2001. - Vol. 108. - N6. - P. 1713-1726
376. Cuscherie A. Tissue adhesives in endosurgery// *Sem. Laparoscop. Surg.*-2001. - N8. - P.63-68.
377. Detweiler M.B., Detweiler J.G., Fenton J. Sutureless and reduced suture anastomosis of hollow vessels fibrin glue: a review // *Invest. Surg.* -1999. -Vol.12. - N5. - P.245-62.
378. Dinsmore R.C., Harris J.A., Gustafson R.J. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage after modified radical mastectomy: a prospective randomized trial // *Am.Surgeon.* - 2001. - Vol.66. - N10. - P.982-985.
379. Donkerwolcke M., Burny F., Muster D. Tissues and bone adhesives-historical aspects // *Biomaterials.* - 1998. - Vol.19. - P.1461-1466.
380. Dresdale A., Rose E.A., Jeevanandan V. et al. Preparation of fibrin glue from singl-donor fresh-frozen plasma // *Surgery.* - 1985. - Vol.97. - N 6. - P. 750-755.
381. Dulchavsky S.A., Geller E.R., Maurer J. et al. Autologous fibrin gel: bactericidal properties in contaminate hepatic injury // *Trauma.* - 1991. -Vol.31. - N7. - P.994-1005.
382. Elfeldt R., Leuze A., Thiede. et al. Experimental animal studies of the stability of colon anastomoses after supplementary fibrin glue sealing // *Exp. Chir. Transplant. Kunstliche. Organe.* - 1990. - Vol.23. - P.47-50.
383. Enoki C., Higashi S., Oohata M. et al. A case of acute erythroblastic anemia due to infection with human parvovirus B19 after coronary artery bypass grafting // *Kyobu Geka.* - 2002. - Vol.55. - N2. - P.116-9.
384. Epstein G.H., Zwillenberg S., Weisman R.A., Schreiber A.D. A new autologous fibrinogen-based adhesive for otologic surgery // *Ann. Otol. Surg.*-1986. -Vol.95. - N1. - Pt.1. - P.40-45.

385. Ertel W. Multiple system organ failure // *Annals of surgery*. - 1991. - Vol.214. - N 2. - P. 141-148.
386. Fasol R., Schemacher B., Schaudraff K. et al. Experimental use of a modified fibrin glue to induce site directed angiogenesis from the aorta to the heat // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1994. - Vol. 107. - P. 1432-1439.
387. Fastenau D.R., Wagenknecht D.R., Hormuth. et al. Left ventricular assist system recipients exposed to bovine thrombin preparations have a higher frequency of antiphospholipid antibodies than nonexposed recipients // *ASAIO*. - 2001. - Vol.47. - N 5. - P.537-540.
388. Feinstein A.J., Varela J.E., Cohn S.M. et al. Fibrin glue eliminates the need for packing after complex liver injuries // *Yale J. Biol. Med.* - 2001. - Vol.74, N5. - P.315-321.
389. Feldman M.D., Sataloff R.T., Choi H.Y., Ballas S.K. Compatibility of autologous fibrin adhesive with implant materials // *Arch. Otolaryng. Head. Neck. Surg.* - 1988. - Vol.114. - P.182-185.
390. Fernandez L.F., Tejero E., Tieso A. Randomized trial of fibrin glue to seal mechanical oesophagojejunal anastomosis // *Br. J. Surg.* - 1996. - Vol.83. - P.40-41.
391. Fischer G. Endourological sealing of urinary fistulas. - In: Update and future trending in fibrin sealing in surgical and nonsurgical fields. - Vienna. - 1992. - P. 15-18. - abstract no. 148.
392. Forrest J.A., Finlayson N.D., Sherman D.J.C. Endoscopy in gastrointestinal bleeding // *Lancet*. - 1974. - Vol. II. - P.394-397.
393. Friedrichs O. Subulcerous fibrin gluing represents a further effective endoscopic therapy for the treatment of bleeding ulcer // *Hepatogastroenterology*. - 1995. - Vol.42. - N1. - P.80.
394. Frost-Arner L., Spotnitz W.D., Rodeheaver G.T. et al. Comparison of the thrombogenicity of internationally available fibrin sealants in an established microsurgical model // *Plast. Reconstr. Surg.* - 2001. - Vol.108. - N6. - P.1655-1660.
395. Gartner M.H., Shearer J.D., Bereiter D.F. et al. Wound fluid amino acid concentrations regulate the effect of epidermal growth factor on fibroblast replication // *Surgery*. - 1991. - Vol.110. - P.448-456.
396. Gaunthier L. et al. Use of fibrin glue /Tissucol/ for treating perforated or preperforated corneal ulcer // *J. Fr. Ophtalmol.* - 1989. - Vol.12. - N6-7. - P.469-476.
397. Gibble G.H., Hess P.M. Fibrin glue: the perfect operative sealant // *Transfusion*. - 1990. - Vol.30. - N 8. - P.741-747.
398. Giovannaci L., Renggli J.C., Eugster T. et al. Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue: preliminary results of a randomized study // *Ann. Vasc. Surg.* - 2001. - N15. - P.182-185.

399. Glakoustidis E., Drosinopoulos P., Agouridakis K., Galanis N. Surgical treatment of liver injuries by application of fibrinklebar //World J. Surg. - 1985. -Vol.9 - P.144-148.
400. Glockman M., Gheissari A., Money S. et al. A polymeric sealant inhibits anastomotic suture hole bleeding more rapidly than gelfoam/thrombin: results of a randomized controlled trial //Arch. Surg. - 2002. - Vol.137. - No.3. - P.326-331. - Discussion 332.
401. Gorodetsky R., Vexler A., Jianqiang A. et al. Haptotactic and growth stimulatory effects of fibrin (ogen) and thrombin on cultured fibroblasts //J. of Lab. Clin. Med. - 1998. - Vol.131. - N3. - P.269-280.
402. Goudarzi Y.M. Segmental resection of the spleen as function-preserving therapy in pediatric rupture of the spleen. Sealing of the resected surface with fibrin glue, collagen fleece and dextron net // Aktuelle Traumatol. - 1986. -Vol.16. - P.186-189.
403. Hall R.R. Hemostatic incision of the liver: carbon-dioxide laser compared with surgical diathermy // Br. J. Surg. - 1971. - Vol.58. - P.538-540.
404. Hangtgan R. et al. Fibrin assembly //Ann. NY Acad. Sci. -1983. - Vol.408. -P.344-366.
405. Hansen M.K. et al. Spontaneous pneumothorax and fibrin glue sealant during thoracoscopy //Eur. J. Cardiothorac. Surg. -1989.- Vol.3.-N6.-P.512-514.
406. Hansen M.K. Fibronectin and coagulation factor XIII increases blood platelet adhesion to fibrin //Tromb. - 1984. - Vol.34. - N6. - P.551-556.
407. Harris D.M., Siedentop K.H., Keven R.H. et al.- Autologous fibrin tissue adhesive biodegradation and systemic effects //Laryngoscope. - 1987. - Vol.97. -N10. - P.1114-1142.
408. Harvey S.C. The use of fibrin paper and forms in surgery //Boston Med. Surg. J. - 1916. - Vol.174. - P.658-659.
409. Hedeling H., Lundholm K., Teger-Nillson A.C. et al. Influence of local fibrin deposition on granulation tissue formation //Eur. Surg. Res. - 2003.-Vol.15. - P.312.
410. Henning K., Rauchenwald K., Urlesberger H. Changing indication for fibrin sealing in kidney surgery: An overview from 1975 to present. - In: Update and future trending in fibrin sealing in surgical and nonsurgical fields. - Vienna. - 1992. - P. 15-18. - abstract no. 144.
411. Henrick K., Kjaergard T. Suture support: Is it advantageous? // Am. J. Surg.-2001. - Vol.182. - N2. - Supplement 1. - P. 15-20.
412. Herold G., Preclick G., Stange F., Gastroduodenal ulcer hemorrhage: endoscopic injection there using a fibrin sealant //Hepatogastroenterology.-1994. - Vol.41. - N2. - P.116-119.

413. Hisashi O., Harrison R.C., Burhenue A.J. Effect of biologic glue on the leakage rate of experimental rectal anastomoses //Am. J. Surg. - 1982. - Vol.143. - N5. - P.561-566.
414. Hodelin H., Lundholm K., Teger-Nilsson A.C. et al. Influence of local fibrin deposition on granulation tissue formation //Eur. Surg. Res. - 1983. - Vol.15. - P.312.
415. Hodgson W.J.B., Delgluercio L.R.M. Preliminary experience in liver surgery using the ultrasonic scalpel //Surgery. - 1984. - Vol.95. - P.230-234.
416. Holcomb J.B., McClain J.M., Pusateri A.E. et al. Fibrin sealant foam sprayed directly on liver injuries decreases blood loss in resuscitated rats //Trauma. - 2000. - Vol.49. - N2. - P.246-250.
417. Holcomb J.B., Pusateri A.E., Harris R.A. et al. Effect of dry fibrin sealant dressings versus gauze packing on blood loss in grade V liver injuries in resuscitated swine //Trauma. - 1999. - Vol.46. - P.49-57.
418. Holcomb J.B., Pusateri A.E., Hess J.R. et al. Implications of new dry fibrin sealant technology for trauma surgery //Surg. Clin. North. Am. - 1997. - Vol.77. - P.943-952.
419. Holleri G. Versorgung der verletzten Milz mittels FibrinKlebung, infraretkontaktkoagulation und Laserkoagulation //Acta Chir. Austr. - 1981. - Bd.37. - Supp.-S.5-38.
420. Honig J.F., Merten H.A. Surgical removal of intra- and extraoral cavernous lymphangiomas using intraoperative-assisted intralesional fibrin glue infections//J. Craniofacial Surg. - 1994 - N11. - P.42-45.
421. Hoortrup A., Nordkild P., Kjaergaard I. et al. Fibrin adhesive versus sutured anastomosis: a comparative in vivo studies in small intestine of pigs //Br. J. Surg. - 1986. - Vol.73. - N9. - P.760-762.
422. Houston K.A., Rotstein O.D. Fibrinsealant in high-risk colonic anastomoses //Arch. Surg. - 1985. - Vol.50. - P.1250-1256.
423. Hwang T.L., Chen M.F. Randomized trial of fibrin tissue glue for low output enterocutaneous fistula //Br. J. Surg. - 1996. - Vol.83. - N1. - P.112.
424. Ishitani M.B., McGahren E.D., Sibley. et al. Laparoscopically applied fibrin glue in experimental liver trauma //Pediatr. Surg. - 1989. - Vol.24. - N9. - P.867-71.
425. Jackson M.R. Tissue sealants; current status, future potential //Nature Med. - 1996. - Vol.2. - P.637-638.
426. Jackson M.R., Taher M.M., Burge J.R. et al. Hemostatic efficacy of a fibrin sealant dressing in an animal model of kidney injury //Trauma. - 1998. - Vol.45. - P.662-665.

427. Jackson M.R. New and potential uses of fibrin sealants as an adjunct to surgical hemostasis //Am. J. Surg.-2001. - Vol.182. - N2. - Supplement 1. - P.36-39.
428. Jahoda A.E., Albala D.M., Dries D.J. et al. Fibrin sealant inhibits connective tissue deposition in a murine model of peritoneal adhesion formation //Surgery. - 1999. - Vol.125. - P.53-59.
429. Jessen C., Sharm P. Use of fibrin glue in thoracic surgery //Ann. Thorac. Surg. - 1985. - Vol.39. - N6. - P.521-524.
430. Kajiwarra K. Repair of a leaking bled with fibrin glue //Am. J. Ophthalmol.-1990. - Vol.109. - N5. - P.599-600.
431. Kanellos I., Mantzoros I., Demetriades H. et al. Healing of colon anastomoses with fibrin glue after immediate postoperative intraperitoneal administration of 5-fluorouracil //Dis. Colon Rectum. - 2004. - Vol.47. - N4. -P.510-515.
432. Kaseda S., Aoki T., Hangai N. et al. One hundred consecutive treatments with holmium:yag laser for pulmonary bullae: aspecially in cinjunction with gelatin-resorcinol formaldehyde-glutaraldehyde glue adhesion //Lasers Surg.Med. - 2001. - N28. - P.-255-258.
433. Katkhouda N., Mavor E., Friedlander M.H. et al. Use of fibrin sealant for prosthetic mesh fixation in laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair //Ann. Surg. - 2001. - Vol.233. - P.18-25.
434. Kennedy J.G., Saunders R.L. Use of cryoprecipitate coagulum to control tumor-bed bleeding //J. Neurosurg. - 1984. - Vol.60. - N5. - P.1099-1100.
435. Kerasak J., Varga E., Bergo T. Combined injection/endoscopic sclerotherapy of upper gastrointestinal peptic ulcer hemorrhage //Orv. Hetil.-1997. - Vol.12. - N138(41). - P.2593-2607.
436. Kimberly A. Fibrin sealant in high-risk colonic anastomoses //Arch. Surg. -1988. - Vol.123. - P.230.
437. Kirsch M., Ginat M., Lecerf L. et al. Aortic wall alteration after use of gelatin-resorcinol formalin glue //Ann. Thorac. Surg. - 2002. - Vol.73. - P. 642-644.
438. Kjaergaard J., Nordkild P., Sjontoft E. et al. Non-sutured fibrin adhesine versus sutured anastomosis //Acta. Chir. Scand. - 1987. - Vol.153. - N10. - P.599-601.
439. Klopper P.J. Collagen in surgical research //Europ. Surg. Res. -1986. -Vol.18. - N3-4. - P. 218-223.
440. Knaus W., Drapper E., Wagner D. et al. APACYE II: A severity of disease classification system //Crit. Care Med. - 1985. - N 13. - P.818.
441. Knighton D.R., Thomas K.H., Thakral K.K. et al. Role of plates and fibrin in heal in sequence //Ann. Surg - 1982. - Vol.196. - N 4. - P.379-388.

442. Knudson M.M., Lim R.C., Dkes D.D. et al. Nonoperative management of blunt liver injuries in adults: the need for continued surveillance // *J. Trauma* 1990. - Vol. 30. - P. 41-46.
443. Komatsu F., Yoshida S. Large volume apheresis of autologous plasma and preparation of autologous fibrin glue from the plasma // *Ther. Apher.* - 2001. - Vol.5. - N.1. - P.12-6.
444. Kram H.B., Nathan R.C., Mackabee J.R. et al. Clinical use of non-autologous fibrin glue // *Am. Surg.* - 1988. - Vol.54. - N9. - P.570-574.
445. Kram H.B., Reubben B.I., Fleming A.M., Shomaker W.S. Use of fibrin glue in hepatic trauma // *N. Trauma.* - 1988. - Vol.28. - P.1195-1201.
446. Kram H.B., Shoemaker W.C., Hino S.T. et al. Splenic salvage using biologic glue // *Arch. Surg.* - 1984. - Vol.119. - P.1309-1311.
447. Lam C.M., Lo C.M., Liu C.L. et al. Biliary complications during liver resection // *World J. Surg.* - 2001. - Vol.25. - N.10. - P.1273-1276.
448. Lin T.Y. Results in 107 hepatic lobectomies with a preliminary report on the use of a c Lamp to reduce blood loss // *Ann. Surg.* - 1973. - Vol.177. - P.413-421.
449. Loewy R. Greffes peritoneales.-C. R. Biol. /Paris/. - 1990. - P. 52-94.
450. Lord S.T., Strickland E., Jayck E. Strateg of recombinant multichain protein synthesis: fibrinogen B chain variants as trombin substrates // *Biocemistry* 1996. - Vol. 35. - P. 2342-2348.
451. Lupinetti F.M., Stoney W.S., Alford W.C. Cryoprecipitate topical trombin glue. Initial experience in patients undergoing cardiac operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1985. - Vol.90. - P.502-505.
452. Marczell A., Dufek H., Hold H. Erfahrungen bei der blutstillung mittels Fibrinklebers in der abdominalen chirurgie // *Wien. Klin. Wochenschr.* - 1980. - Vol.92. - P.807.
453. Marshall S. Commercial fibrinogen, autogenous plasma, whole blood and citroprecipitate for coagulum pyelolithotomy: a comparative study // *J. Urol.* - 1978. - Vol.119. - N3. - P.310-311.
454. Matras H., Dinges H.P., Lassmann J. et al. Zur nahtlosen interfazikularen nerventransplantation in tierexperiment // *Wien. Med. Wochenschr.* - 1972. - Vol.122. - P.517-523.
455. Mayer H.J., Haverkamp K. Experimental study of partial liver resection with combined CO₂ and Nd-YAD laser // *Lasers Surg. Med.* - 1982. - Vol.2. - P.149-154.
456. McCarty P.M., Trastek Y.F., Schaff W.V. Esophagogastric anastomoses: the value of fibrin glue in prevention leakage // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1987. - Vol.93. - N2. - P.234-239.

457. Meek K., de Virgilio C., Murrel Z. et al. Inhibition of intra-abdominal adhesions: a comparison of hemaseel APR and cryoprecipitate fibrin glue // *Invest. Surg.* - 2001. - Vol.14 - N.4. - P.227-33.
458. Mentha G., Pretre R., Huber O. et al. Traumatismes hepaticques // *Ann. Chir.* - 1988. - Vol.42. - N6. - P.381-388.
459. Mintz P.D., Mayers L., Avery N. et al. Fibrin sealant: clinical use and the development of the University of Virginia Tissue Adhesive Center // *Ann. Clin. Lab. Sci.* - 2001. - Vol.31 - N1. - P.108-118.
460. Moore E.E., Cerghill T.H., Jurkovich G.J. et al. Organ injury scaling: Spleen and liver (1994 revision) // *J. Trauma.* - 1995. - Vol.38. - P. 323.
461. Moretz W.H.Jr., Emmett J.R., Shea J.J. A simple autologous fibrin glue for otologic surgery // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 1986. - V.95. - P.122-124.
462. Morikawa T. Tissue sealing // *Am. J. Surg.* - 2001. - Vol.182. - N2. - Supplement 1 - P.S29-S35.
463. Moront M.G., Katz N.M., O'Connell J., Hoy G.R. The use of topical fibrin glue at cannulation sites in neonates // *Surg. Gynec. Obstet.* - 1988. - Vol.166. - N.4. - P.358-359.
464. Muthe-Kass A.C., Berg T., Seglen P.O., Seljelid R. Mass isolation aid in different types of rat Kupffer cells // *J. Exp. Med.* - 1975. - Vol.141. - N1. - P.1-10.
465. Niskanen R.O., Ristkari S.R., Mokka R.E. The use of resorbable polyglycolic acid mesh in treatment of splenic injuries - a report of two cases // *Ann. Chir. Gynaecol.* 1987. - Vol. 76. - N6. - P. 330-332.
466. Ochsner M.G., Maniscalco-Theberge M.E., Champion H.R. Fibrin glue as a hemostatic agent in hepatic and splenic trauma // *Trauma.* - 1990. - Vol.30. - N.7. - P.884-887.
467. Ohman C., Imhof M., Roher H. Trends in peptic ulcer bleeding and surgical treatment // *World J. Surg.* - 2000. - Vol.24 - N3. - P.284-293.
468. Orringer M.B., Marshall B., Tannettoni M.D. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease // *World J. Surg.* - 2001. - Vol. 25. - N2. - P. 196-203.
469. Palmer K.R. Ulcers and nonvariceal bleeding // *Endoscopy.* - 2000. - Vol.32. - N2. - P.118-123.
470. Pankaj S., Mankad M.B.B.S., Massimiliano C. The role of fibrin sealants in hemostasis // *Am. J. Surg.* - 2001. - Vol.182. - N2. - Supplement 1. - P. 21-28.
471. Pescatore P., Jornod P., Borovicka J. et al. Epinephrine versus epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial // *Gastrointest. Endosc.* - 2002. - Vol.55. - N3. - P.348-353.

472. Pescatore P., Verbeke C., Harle M. et al. Fibrin sealing in peptic ulcer bleeding: the fate on the clot // *Endoscopy*. - 1998. - Vol.30 - N6. - P.519-523.
473. Petrelli N.J., Cohen H., De Risi D. et al. The application of tissue adhesives in small bowel anastomoses // *J. Surg. Oncol.* - 1982. - Vol.19. - N1. - P.59-61.
474. Pipan C.M., Glasheen W.P., Mathew T.L. et al. Effects of antifibrinolytic agents on the life span of fibrin sealant // *J.Surg. Res.* - 1992. - Vol.53. - P.402-407.
475. Ragsdale J., Trunkey D.D. Injuries to the liver and extrahepatic ducts. In Blaisdell F.W., Trunkey D.D. *Abdominal trauma*. - New York, 1993. - P. 160-189.
476. Reece T.B., Maxey S.T., Kron L.I. A prospectus on tissue adhesives // *Am. J. Surg.* - 2001. - Vol.182 - N2. - Supplement 1 - P. 15-20.
477. Rollhauer C., Fleischer D. Ulcer and nonvariceal bleeding // *Endoscopy*. - 1997. - N1. - P.17-25.
478. Rouson J.A., Engelman R.M., Breyer R.H. Fibrin glue: an effective hemostatic agent for nonsuturable inoperative bleeding // *Ann. Thorac. Surg.* - 1984. - Vol.38. - N4. - P.409-410.
479. Rutgeerts F. et al. Controlled trial of GAG-laser treatment of upper digestive hemorrhage // *Gastroenterology*. - 1982. - Vol.82 - N2. - P.410-416.
480. Rutgeerts F., Rauws E., Wara P. et al. Randomized trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer // *Lancet*. - 1997. - Vol.350 - N6. - P.692-696.
481. Sakai T., Johnson K.J., Murozono M. et al. Plasma fibronectin supports neuronal survival and reduces brain injury following transient focal cerebral ischemia but is not essential for skin wound healing and hemostasis // *Tissue Engineering*. - 2001. - Vol. - N3. - P.324-330.
482. Salm R., Grund K.E., Szucs T.D. Endoscopic hemostasis in bleeding gastroduodenal ulcer - a contribution to the cost aspect // *Zentralbl.Chir.* - 1996. - Vol.121. - N10 - P.847-850.
483. Salvino C.K., Esposito T.J., Smith D.K. et al. Laparoscopic injection of fibrin glue to arrest intraparenchymal abdominal hemorrhage: an experimental study // *Trauma*. - 1993. - Vol.35 - N5. - P.762-766.
484. Sandbichler P., Pernthaler H., Ofner D. et al. Peptic ulcer with a visible non-bleeding vascular wall-early elective surgery or endoscopic therapy? // *Wien Klin. Wochenschr.* - 1989. - Vol.10 - N101(21). - P.736-738.
485. Scheele J., Gentsch H.H., Matteson E. Splenic reparation by fibrin tissue adhesive and collagen fleece // *Surgery*. - 1984. - Vol.95. - N1. - P.6-13.

486. Schelling G., Block T., Gokei M. et al. Application of a fibrinogen-trombin-coilagen based hemostyptic agent in experimental injures of liver and spleen //J. Trauma. - 1988. - Vol.28. - P.472-475.
487. Scher K.S., Coil J.A. Effects of oxidized cellulose and microfibrillar collagen on injection // Surg. - 1982. - Vol. 91. - N3. - P. 301-304.
488. Schmidt H., Manegold B.C. Strucker D. et al. Anastomotic insufficiencies of the esophagus – early surgical endoscopy and endoscopic therapy //Kongressbd. Dtsch. Ges. Chir. Fongr. - 2001. - Vol.118. - P.278-281.
489. Schoenberg M.H., Birk D., Beckh K. et al. Endoscopic and surgical therapy of hemorrhagic duodenal a stomach ulcer // Chirurg.-1995. - Vol.66. - N4.-P.326-333.
490. Schoenberg M.H. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding // Langenbeck's Arch. Surg. - 2001. - N386. - P.98-103.
491. Sciscione A.C., Manley J.S., Pollock M. et al. Intracervical fibrin selants a potential treatment for early preterm premature rupture of the membranes //Am. J. Obstet. Gynecol. - 2001. - N184. - P.368-373.
492. Sentovich S.M. Fibrin glue for all anal fistulas //Gastrointest. Surg. - 2001. -Vol.5 - N2. - P.158-61.
493. Sgouris J.T., Wickerhauser M. Use of frozen cryoprecipitate for the preparation of clinical factor VIII concentrate //Transfusion. - 1973. - Vol.13. -N6. - P.399-409.
494. Siedentop K.H., Harris D.M., Sanchez B. Extended experymental and preliminary surgical findins with outulogous fibrin tissure adhesive made from patient's own blood //Laryngoscope. - 1986. - Vol.96. - N10. - P.1062-1064.
495. Silberstein L.E., Williams L.J., Hughlett M.L. et al. An autologuos fibrinogen-based adhesive for use in outologic surgery // Transfusion. - 1988. -Vol.28. - P.319-321.
496. Song S.Y., Chung J.B., Moon Y.M. et al. Comparison of the hemostatic effect of endoscopic injection with fibrin glue and hypertonic saline-epinephrine for peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial // Endoscopy. - 1997. - Vol.29. - N9. - P.827-833.
497. Sowa M., Kato Y., Nakanischi I., et all. Complications of total gastrectomy for gastric cancer-with special reference to anastomomic failure // Anti cancer-Res.- 1992.- Vol. 12.- N5.- P. 1427-1430.
498. Spotnitz W.D., Falstrom J.K., Rodeheaver G.T. The role of sutures and fibrin sealant in wound healing //Surg. Clin. North. Am. -1997. - Vol.77. - P.651-669.
499. Spotniz W.D., Mints P.O., Avery N. et al. Fibrin glue from stored human plasma. An inexpensive and efficient method for local blood bank preparation //Am. Surg. -1987. - Vol.53. - N8. - P.460-462.

500. Spotnitz W.D. Commercial fibrin sealant in surgical care // Am. J. Surg. - 2001. - Vol. 182. - N 2. - Supp. 1. - P. 8-14.
501. Stark J., Leval M. Experience with Fibrin Seal /Tisseel/ in operations for congenital heart defects //Ann. Thor. Surg. - 1984. - Vol.38. - N4. - P.411-413.
502. Streiff M.B., Ness P.M. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure //Transfusion. - 2002. - Vol.42 - N1. - P.18-26.
503. Stucke K. Die chirurgische behandlung der lebertumen //Schweiz. Med. Wechr. - 1969. - Bd.99. - S.567-571.
504. Swain B.T., Ellis C.N. Fibrin glue treatment of low rectal and pouch-anal anastomoses //Dis. Colon Rectum. - 2004. - Vol.47 - N2.-P.253-255.
505. Tabuse K. A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator //Arch. Jap. Chir. - 1979. - Y.48. - N2. - P.160-172.
506. Tashiro S., Murata E., Hiraoka T. et al. New technique for pancreatooeounostomy usin a biological adhesive //Br. J. Surg. - 1987. - Vol.74. - N5. - P.392-394.
507. Teboul F., Reix J.L., Berard Ph. Interet de la colle de fibrin apres chirurgie d'exerese hepatique //Lion Chir. - 1987. - Vol.83. - N1. - P.60-62.
508. Testi W., Vermillo R., Spagnulo M. et al. Endoscopic treatment of intestinal anastomotic leakage in low anterior resection of the rectum by using fibrin adhesive. Our experience //Minerva Chir. - 2002. - Vol.57 - N5. - P.683-688.
509. Thumwanit V., Kedjarune U. Cytotoxicity of polymerized commercial cyanocryalite adhesive on cultured human oral fibroblasts // Aust. Dent. -1999. -Vol.44 - P.248-52.
510. Tranberg K. et al. Lever resection. A comparison using the Nd-YAG laser; an Ultrasonic Surgical Aspirator, or Blund Dissection // Am. J. Surg. -1986.-Vol.151 - P.368-373.
511. Turner A.S., Parker D., Egbert B. et al. Evaluation of a novel hemostatic device in an ovine parenchymal organ bleeding model of normal and impaired hemostasis //Biomed. Mater. Res. - 2002. - Vol.63 - N1. - P.37-47.
512. Uranus S., Mischinger H.J., Pfeifer J. et al. Hemostatic methods for the management of spleen and liver injuries //World J. Surg. - 1996. - Vol.20. - P.1107-1111.
513. Vetrstraete M. Biocemical and clinical aspects of trombolysis // Sem. Hematol. - 1978. - Vol.15. - P.35-54.
514. Wan H.L., Haung S.T., Tloyd D.M. et al. Is the amount of fibrinogen in crioprecipitate adequate for fibrin glue? Introductin an imprived recycled

cryoprecipitate method /abstract/ //Transfusion.- 1989.- Vol.29.- Suppl.- P.41-45.

515. Weisman R.A., Torsiglieri A.J., Schreiber A.D., Epstein G.H.
Biokemikal characterization of autologous fibrinogen adhesive // Latyngoscope.-1987.-Vol.97 - N 10. - P.1186-1190.
516. Wenk H., Ruhlmann B., Bergmann. et al. Secondary ulcer perforation after endoscopic hemostasis with fibrin glue //Chirurg. - 1998. - Vol.69 - N8. - P.880-882.
517. Woodward S.C. et al. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat //Ann. Surg.- 1965.- Vol. 162.- P.113-122
518. Woolverton C.J., Fulton J.A., Salstrom S.J. et al. Tetracycline delivery from fibrin controls peritoneal infection without measurable systemic antibiotic //Antimicrob. Chemother. - 2001. - Vol.48 - N6. - P.861- 867.
519. Worlawicze K.H., Boeckle O. Klinische erfahrung mit der fibrinklebung /FK/ in der allgemain und thoraxchirurgie //Zbl. Chir. - 1986. - Bd.3. - H.I. -S.16-24.
520. Yilmaz H.G., Odabasi M., Buyukbayram H. et al. Effectiveness of fibrin tissue adhesive for colocolic anastomosis reliability //Ulus. Travma Derg. -2001.-Vol.7 - N2.-P.87-90.
521. Young J., Medawar P. Fibrin suture of peripheral nerves //Lancet. - 1940. - Vol. 11. - P. 126-129.
522. Yoshida H., Kamiya A. Prevention of the adverse effects of aprotinin in autologous fibrin glue //Biol. Pharm. Bull. - 2001. - Vol.24 - N1. - P.106-109.
523. Yoshida H., Sacon M., Umeshita K. et al. Appraisal of transarterial immunoemoblization for hepatocellular carcinoma //J. Clin. Gastroenterol.-2001. - N32. - P.59-65.
524. Zarge J. I., Husak V., Huang P. et al. Fibrin glue containing fibroblast growth factor type I and heparin decreases platelet deposition // Am. J. Surg.- 1997. - Vol. 174. - P. 188-192.

Александр Федорович
Татьяна Ивановна
Харьковская

Федорович
Ивановна

Александр Александрович

Ивановна
Харьковская

Ивановна

Ивановна

**Александр Федорович Черноусов
Татьяна Витальевна Хоробрых
Абдухаким Муминович Хаджибаев**

**Фибриновый клей
в абдоминальной хирургии**

Компьютерная верстка: А. А. Касаткина

Подписано в печать 01.06.07 г. Формат 60x84/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 15. Тираж 1000 экз.
Заказ № 37

Издательство «Мехридарё»

Отпечатано в типографии ООО «Мех

Создание наиболее совершенных способов остановки кровотечения и соединения тканей остается одной из главных проблем в хирургии. XX век обогатил хирургию целым арсеналом приборов физического гемостаза, сшивающих аппаратов, новыми шовными материалами, разнообразными клеевыми композициями, но нельзя забывать, что мы не «сшиваем» и не «свариваем» биологические ткани, а лишь сопоставляем их, пытаемся создать оптимальные условия для заживления. Любая дополнительная альтерация тканей, в частности образование коагуляционного струпа или оставление в тканях чужеродного материала будет неизбежно замедлять посттравматическую репарацию. Последствия подобного неблагоприятного воздействия проявляются клинически в виде разнообразных послеоперационных осложнений в ходе лечения пациентов с заведомо истощенными репаративным потенциалом.

Результаты клинического применения фибринового клея проанализированы в корреляции с данными эксперимента на животных. В каждой клинической ситуации авторы выделяли как общие свойства адгезива, так и особенности его применения и клинических эффектов у различных категорий больных. Отдельно изучена возможность и целесообразность применения адгезива в конкретных клинических ситуациях вместе со средствами аппаратного гемостаза и соединения тканей. Применение фибринового клея в клинике позволило разработать ряд основанных на применении фибринового клея малоинвазивных технологий, в том числе способов его эндоскопического нанесения.

Проведенное авторами исследование позволило обосновать целесообразность применения разработанного варианта фибринового клея в различных областях абдоминальной хирургии.