На правах рукописи

ЛИПАТОВ ВЯЧЕСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ

Концепция профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости с применением барьерных средств (экспериментально-клиническое исследование)

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Курск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор **Лазаренко Виктор Анатольевич**

Официальные оппоненты:
Затолокин Василий Данилович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Орловский государственный университет», Медицинский институт, кафедра анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, профессор;
Иванов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней № 1, заведующий кафедрой;
Ромашкин-Тиманов Михаил Викторович – доктор медицинских наук, Государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», научно-методический отдел организации скорой медицинской помощи, старший научный сотрудник.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2013 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Автореферат разослан «_____» _____ 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета **Маль Галина Сергеевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Несмотря на прогресс в медицинской науке, химии, технологии и т.д. до настоящего времени профилактика послеоперационного спаечного процесса брюшной полости (СПБП) и спаечной болезни брюшины (СББ) остается актуальной проблемой хирургии. В связи с отсутствием оптимальных решений данной проблемы, расширением показаний к проведению хирургических операций и т.д. число больных продолжает увеличиваться, а спаечные осложнения занимают одно из ведущих мест в структуре послеоперационной летальности. СББ поражает в основном пациентов молодого, трудоспособного возраста, что является не только значительной медицинской, но и социальной проблемой (Вербицкий Д.А., 2009; Бебуришвили А.Г. и соавт., 2009; R.P.G. ten Broek et al., 2011). Многочисленные вопросы этиологии и патогенеза послеоперационного СПБП, как указывают многие авторы, до настоящего времени остаются открытыми (Суковатых Б.С. и соавт., 2005; Сувияров И.Ф., 2009, Чекмазов И.А. и соавт., 2011).

Как указывают эксперты Международного общества изучения спаек (International Adhesion Society, Dallas, TX, USA), адгезивный процесс является наиболее частым осложнением хирургических операций на органах брюшной полости. По поводу абдоминальных спаек ежегодно в клиниках хирургического профиля лечится около 1% ранее прооперированных пациентов, у 50-75% этой категории больных ситуация осложняется спаечной кишечной непроходимостью (СКН), что сопровождается летальностью от 10 до 15%. По поводу СКН выполняется 3,3% экстренных вмешательств от общего числа лапаротомных операций. Консервативное лечение СББ малоэффективно, а после вмешательств рецидивы данного заболевания составляют по данным различных исследователей 32-71%. Общепризнанные, надежные методики профилактики послеоперационного СПБП до настоящего времени, как указывают многие авторы, не разработаны (Комаров О.А., 2005; Калинина О.Б., 2006; Кахкцян А.А., 2009; Q. Zhang, S. Ma, D. Xi et al., 2011).

Оперативные вмешательства, в особенности, проведенные на фоне тяжелого заболевания, использование средств для наркоза, большинство применяемых антибиотиков и других лекарственных препаратов способствуют формированию иммуносупрессии (Кирсанова Е.В., 2005; Чуева Т.В., 2005). При возникающем иммунодефиците угнетаются процессы регенерации, что может потенцировать образование спаек в брюшной полости (Конопля А.И. и др., 2002; Земсков А.М., 2005; Суфияров И.Ф. 2010; Sutton C, 2009).

Сведения литературных источников, описывающих состояние и роль иммунного ответа у пациентов со СББ малочисленны и неоднозначны. Так известно, что на фоне комплекса факторов, сопровождающих хирургическую интервенцию, формируется дисбаланс между системной и локальной продукцией цитокинов, изменяется функциональная активность нейтрофилов и перитонеальных макрофагов (Соколов Д.И. и соавт., 2005; Гомон М.С. и соавт., 2009; Nasser C. et al., 2007; Diamond M.P. et al., 2008). Одновременно с этим практически не исследованными остаются взаимосвязи локального и

системного иммунитета, роль и закономерности участия иммунокомпетентных клеток в регуляции восстановительных процессов, способы их медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Спорным остается вопрос прогнозирования вероятности развития спайкообразования в брюшной полости и СББ после хирургических вмешательств. В литературе имеются единичные сообщения о закономерностях метаболизма пролина, оксипролина и гидроксипролина, роли феномена быстрого ацетилирования на гиперпродукцию соединительной ткани (Чекмазов И.А., 2008). Тем не менее, способы прогнозирования развития СББ, основанные на биохимических тестах учитывают лишь изменение одного показателя, требуют специального оборудования и реактивов, труднодоступны для применения в системе практического здравоохранения. Сведений о комплексных подходах к диагностики рисков развития послеоперационных спаек в брюшной полости в доступной литературе нами не обнаружено.

В последние годы разрабатываются и внедряются в хирургическую практику всё новые и новые противоспаечные средства, в том числе и средства, обладающие «барьерным» эффектом (Жуковский В.А. и соавт., 2010; Дубонос А.А., 2009; Лазаренко В.А. и соавт., 2011; Bristow R.E., 2005). Использование с профилактической целью данной группы противоспаечных методов является патогенетически обусловленным. Данные препараты одновременно и разобщают раневые поверхности на время, необходимое для регенерации поврежденной в процессе вмешательства брюшины, препятствуют их консолидации, склеиванию фибрином и спайкообразованию, и покрывают поврежденную брюшину защитным слоем индифферентного средства, что способствует ее восстановлению (Минаев С.В. 2009; P. Lundorff, J. Donnez, M. Korell et al. 2005). Однако разработанные до настоящего момента «барьерные» средства обладают недостаточной противоспаечной активностью, труднодоступны отечественному потребителю из-за высокой стоимости и отсутствия разрешений на их применение в лечебно-профилактических учреждениях РФ. Влияние на иммунитет интраабдоминальной имплантации барьерных средств не изучалось, а немногочисленные литературные источники свидетельствуют об иммуносупрессирующей активности введения растворов и гелей на основе эфиров целлюлозы (Конопля А.И. и соавт., 1998).

Основой механизма формирования и созревания абдоминальных спаек является прорастание коллагеновыми волокнами фибрина, выпавшего из перитонеального выпота, т.е. «склеивание» поверхностей органов брюшной полости и брюшной стенки. Помещение в брюшную полость временных рассасывающихся «барьеров», способных разобщать травмированные (десерозированные, ишимизированные, высохшие, воспаленные) поверхности на время, которое необходимо для ремезотелизации поврежденного брюшинного покрова (Коновалов А.К., 2006; Коршунов С.Н., 2008; Кремер П.Б., 2010; Mettler L., 2008). Отечественным антиспаечным средством, обладающим «барьерным» действием, разрешенным для клинического использования, является противоспаечное средство «Мезогель» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург). Отдельные исследования эффективности его

применения для лечения и предупреждения рецидива острой СКН недостаточно убедительно доказывают рациональность применения данного средства в хирургической практике, так как основаны на небольшом количестве либо экспериментальных либо клинических исследований.

Учитывая указанное выше, считаем актуальным разработку новых и совершенствование существующих методов профилактики СББ, оптимизацию подходов к ведению хирургических больных с абдоминальной патологией с включением в схемы лечения имплантации индифферентных рассасывающихся барьерных средств профилактики послеоперационного СПБП.

Цель работы: разработать концепцию профилактики послеоперационного СПБП посредством экспериментального и клинического обоснования эффективности новых и оптимизации существующих этиологически и патогенетически обоснованных способов предотвращения абдоминальной адгезии и вызванной ею СББ с использованием рассасывающихся полимерных имплантатов, обладающих барьерным действием.

Для достижения обозначенной цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Разработать способы моделирования СПБП и критерии оценки его выраженности.
2. Изучить значение высыхания брюшины, определить место гранулематозного воспаления в структуре причин СББ, влияние внутрибрюшного введения лекарственных препаратов на спайкообразование.
3. Провести сравнительные исследования противоспаечной эффективности геля МЦ, геля Na-КМЦ в форме противоспаечного рассасывающегося средства «Мезогель» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург) при первичном и рецидивном СПБП.
4. Оценить влияние «Мезогеля» на показатели клеточной и гуморальной форм иммунного ответа, функциональную активность нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов при экспериментальном спаечном процессе в брюшной полости.
5. Определить иммуномодулирующие и противоспаечные эффекты дерината и лонгидазы при моделировании СПБП и применении «Мезогеля», их возможное влияние на гуморальный иммунный ответ, гиперчувствительность замедленного типа и показатели неспецифической резистентности организма, изучить корреляционные связи между параметрами иммунитета и морфологическими критериями выраженности СПБП на фоне применения «Мезогеля», дерината и лонгидазы.
6. Разработать способ прогнозирования развития СББ и определения показаний к ее профилактике до, во время и после абдоминальных операций.
7. Изучить эффективность профилактической имплантации рассасывающегося средства «Мезогель» с целью профилактики первичного

СПБП и предотвращения рецидивов спайкообразования в раннем и позднем послеоперационных периодах у больных с острым аппендицитом и СКН.

Научная новизна исследования

1. Для изучения этиологии, патогенеза и способов профилактики разработаны методики моделирования острого перитонита (патент № 2246265) послеоперационного СПБП (патент № 2217801), сконструировано устройство для его осуществления.
2. Предложена система оценки выраженности спаечного процесса методом семантического дифференциала.
3. Изучено влияние гелей МЦ и Na-КМЦ на интактный организм экспериментальных животных при их внутрибрюшном введении и обоснована возможность внутрибрюшного пути его введения.
4. Впервые в сравнительном аспекте изучена противоспаечная эффективность указанных гелей.
5. Установлен привентивный эффект имплантации средства «Мезогель» при повреждающем влиянии высыхания брюшины, внутрибрюшном и парентеральном введении лекарственных веществ.
6. Впервые для профилактики интраоперационного высыхания брюшины при лапаротомных операциях (патент № 2199325), профилактики послеоперационного СПБП (патенты № 2225171, № 2447848) и его рецидивирования (патент № 2221495), а также для лечения распространенного перитонита (патент № 233939368) предложено применение МЦ водорастворимой и Na-КМЦ в виде водных растворов и геля.
7. Установлен характер нарушений иммунной реактивности, функциональной активности нейтрофилов периферической крови, перитонеальных макрофагов при экспериментальном спаечном процессе в брюшной полости.
8. Выявлены иммуносупрессорные эффекты «Мезогеля» при моделировании спаечного процесса в брюшной полости. Охарактеризовано иммунокорригирующее влияние дерината и лонгидазы при спаечном процессе в брюшной полости на фоне действия «Мезогеля». На основании доказанной эффективности применения дерината и лонгидазы при СПБП на фоне применения «Мезогеля» разработан новый способ профилактики СББ (патент № 2363476).
9. Разработан способ прогнозирования развития СББ (патент № 2336025) и определения показаний к ее профилактике после операций.
10. Установлено позитивное влияние превентивного введения «Мезогеля» у больных во время абдоминальных операций на течение ближайшего и отдаленного послеоперационного периода.

Научно-практическая значимость работы

Для достижения поставленной цели разработаны: управляемые модели СПБП, которые на экспериментальных животных позволяют проводить исследования эффективности противоспаечных средств в стандартных

условиях, способы оценки выраженности спайкообразования, что может быть использовано как в исследовательской работе, так и в клинической практике.

В связи с тем, что интраабдоминальная превентивная имплантация «Мезогеля» оказывает супрессивное влияние на системный иммунитет и функцию перитонеальных макрофагов, введение дерината или лонгидазы на фоне применения «Мезогеля» частично купирует нарушения иммунной реактивности и функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови, перитонеальных макрофагов, а сочетанное этих препаратов обладает более выраженной иммунокорригирующей эффективностью. Кроме того, сочетанное использование «Мезогеля» с курсовым применением дерината и лонгидазы в эксперименте усиливает противоспаечную активность «Мезогеля». Определены корреляционные взаимосвязи между степенью морфологических изменений в брюшной полости (выраженностью СПБП) и показателями иммунитета при экспериментальном СПБП, которые позволяют судить об интенсивности адгезиогенеза.

Разработанный способ прогнозирования развития спайкообразования позволяет в условиях хирургического стационара до момента оперативного вмешательства определить риск избыточного спайкообразования и развития СББ, выставить показания к ее профилактике во время операции и предупредить развитие спаечных послеоперационных осложнений (патент № 2336025).

Технология профилактики СББ и СКН путем внутрибрюшной имплантации полимерных гелей не требует дополнительных дополнительных манипуляций и создания сложных устройств, нетрудоемкая, удобна в техническом исполнении и улучшает результаты лечения как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Помимо того, отмечено позитивное влияние данной методики на качество жизни прооперированных пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанные способы моделирования абдоминальных спаек, позволяют создать в эксперименте стандартные условия для проведения исследований по изучению закономерностей патогенеза СПБП, для целей апробации новых способов и средств профилактики и лечения СББ.
2. Предложенные способы определения выраженности спаечного процесса методом семантического дифференциала и площади плоскостных сращений позволяют объективно описать патоморфологические изменения брюшной полости, обусловленные СПБП, и оценить их выраженность.
3. Водный гель МЦ и противоспаечное средство «Мезогель» нетоксичны, биологически инертны, не способствуют росту и размножению микроорганизмов, обладают высокой противоспаечной эффективностью и имеют преимущества перед другими средствами, применяемыми в клинической практике для профилактики послеоперационных спаек брюшной полости.
4. Спаечный процесс в брюшной полости снижает иммунную реактивность, функциональную активность нейтрофилов периферической крови и повышает функцию перитонеальных макрофагов, а внутрибрюшная

имплантация «Мезогеля» на фоне экспериментального СПБП усугубляет расстройства гуморальной и клеточной форм иммунного ответа, функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов.

5. Сочетанное применение дерината и лонгидазы обладает выраженной противоспаечной и иммунокорригирующей активностью при экспериментальном спаечном процессе в брюшной полости на фоне введения «Мезогеля», позволяя также одновременно корригировать нарушения иммунологической реактивности организма животных.

6. Разработанный способ прогнозирования развития СББ, основанный на многофакторном подходе, позволяет объективно определить степень риска развития СББ и показания к ее профилактике во время абдоминальных операций.

7. Применение «Мезогеля» у больных при первичных вмешательствах (аппендэктомия), а также с целью предотвращения рецидивов перитонеальной адгезии на органах брюшной полости (операции по поводу СКН) предупреждает спайкообразование, позволяет снизить уровень эндотоксикоза и улучшить моторно-эвакуаторную функцию кишечника в ближайшем послеоперационном периоде, а в отдаленном периоде – улучшить качество жизни пациентов.

Реализация работы, внедрение в практику

Результаты работы явились обоснованием для промышленного производства противоспаечного рассасывающегося средства «Мезогель» ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург). Использование в клинической практике полимерных гелей позволит уменьшить выраженность СПБП, число случаев СББ и осложнений, с ней связанных.

Результаты, полученные в ходе работы внедрены в работу хирургического отделения ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», а также использованы в секционной практике патологоанатомического отделения ОБУЗ Курская ГКБСМП и ОБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро» г. Курска.

Полученные в ходе исследований результаты использованы в научно-исследовательской работе НИИ Экологической медицины и в учебном процессе (на практических занятиях и лекциях) на кафедрах оперативной хирургии и топографической анатомии, общей хирургии, хирургических болезней № 1 и № 2, акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО ВолГМА Минздрава России, кафедрах оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедре общей хирургии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Результаты работы легли в основу 9 изобретений: «Способ лечения распространенного перитонита» (патент РФ № 2339368), «Способ

моделирования острого перитонита» (патент РФ № 2246265), «Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости» (патент РФ № 2217801), «Способ прогнозирования развития спаечной болезни и определения показаний к её профилактике после абдоминальных операций» (патент РФ № 2336025), «Способ профилактики интраоперационного высыхания брюшины при операциях на органах брюшной полости» (патент РФ № 2199325), «Способ профилактики образования послеоперационных спаек» (патент РФ № 2363476), «Способ профилактики образования спаек серозных полостей» (патент РФ № 2225171), «Способ профилактики полостных спаек» (патент РФ № 2447848), «Способ профилактики рецидива спайкообразования брюшной полости» (патент РФ № 2221495).

Апробация работы и публикации

Основные положения работы доложены на следующих научных мероприятиях: I съезд амбулаторных хирургов РФ, г. Санкт-Петербург, 18-19 ноября, 2004 г.; Юбилейная учебно-методическая конференция, посвященная 70-летию КГМУ «Проблемное обучение в условиях современных образовательных и информационных технологий», г. Курск, 1-2 февраля 2005 г.; Юбилейная научно-практическая конференция КГМУ и сессия Центрально-Черноземного научного центра РАМН, посвященная 70-летию КГМУ «Университетская наука: взгляд в будущее», г. Курск, 3-4 февраля 2005 г.; V Международная конференция «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов», г. Москва, Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, 24-25 января 2006 г.; Университетская наука: Взгляд в будущее. 71-я научная конференция КГМУ и сессия Центрально-Черноземного центра РАМН, г. Курск, 1-2 февраля 2006 г.; Первая Всероссийская конференция молодых ученых-медиков, г. Воронеж, 16 февраля 2007 г.; Университетская наука: Теория, практика, инновации. 73-я научная конференция КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН, г. Курск, 7-8 февраля 2008 г.; I-я Международная конференция «Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии», г. Москва (Институт хирургии им. А.В. Вишневского), 22-23 апреля 2008 г.; Финал седьмого Конкурса русских инноваций, г. Москва (МГУ им. М.В. Ломоносова), 24 апреля 2008 г.; Республиканская конференция, посвященная 100-летию со дня рождения В.А. Бандарина «Достижения современной биологии, химии и медицины», Минск, Белорусский государственный медицинский университет, 29 мая 2009 г.; Межкафедральное заседание, посвящённое 80-летию со дня рождения заведующего кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Курского государственного медицинского университета заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, Почётного профессора КГМУ Мясникова Альберта Дмитриевича, Курск, 10 ноября 2010 г.; Заседание Клуба курских инноваторов, Курск, ЮЗГУ, 29 ноября 2010 г.; Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы

хирургии», Курск, 7 октября 2011 г.; а также на заседании кафедр хирургического профиля Курского ГМУ (Курск, 19 июня 2012 г.).

По теме диссертации опубликовано в 84 печатных работ, в том числе 13 в журналах, рекомендованных ВАК. Получено 9 патентов РФ на изобретения, зарегистрировано 18 рационализаторских предложений.

Участие автора в получении результатов

Автор непосредственно планировал и проводил экспериментальные исследования на животных, которые заключались в моделировании патологических процессов с использованием заимствованных и разработанных автором методик исследования (технологии проведения эксперимента, способы моделирования заболеваний, способы профилактики и лечения. Автором производились иммунологические, биохимические исследования, регистрировались, обрабатывались их результаты. В составе исследовательской группы, совместно с представителями кафедры общей хирургии КГМУ, разработаны методики диагностики предрасположенности к СББ, регистрации эффективности применения противоспаечных мероприятий в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Данные, полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований, также были обработаны и интерпретированы самостоятельно автором.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 243 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы: 218 отечественных и 100 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами и 37 рисунками, включающими диаграммы, графики, макро- и микрофотографии.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования в рамках данной работы были сгруппированы в два блока: экспериментальные исследования in vivo и клинические исследования.

Для целей профилактики послеоперационного СПБП в рамках разработанной «барьерной» концепции нами предложено применение полимерных рассасывающихся гидрогелей на основе эфиров целлюлозы. Изготовление растворов и гелей МЦ и Na-КМЦ проводили официнальным способом. Также для исследований экспериментального и клинического блоков применяли экспериментальные, а затем промышленные образцы противоспаечного рассасывающегося средства «Мезогель» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург), который представляет собой стерильный 4% водный раствор Na-КМЦ. Данный имплантат нетоксичен, предназначен для профилактики спайкообразования после операций на органах и тканях, имеющих серозное покрытие.

Средство «Мезогель» прошло стандартные токсикологические испытания на базе ГУН ВНИИМТ МЗ РФ (оксикологическое заключение № 6-05 от

12.01.2005 г.), зарегистрировано в РФ, внесено в государственный реестр изделий медицинского назначения и медицинской техники (Регистрационное удостоверение № ФС 01262006/3224-06 от 25.04.2006), прошло стандартное клиническое испытание на кафедре госпитальной хирургии ГОУ ВПО «РГМУ» ГКБ № 15 г. Москвы и разрешено к промышленному производству и клиническому применению.

Объем вводимого противоспаечного средства рассчитывали в зависимости от вида и массы животного или человека (DiZerega G.S., 1999).

Исследования *in vivo* проводили на крысах-альбиносах, самцах. В опытах использовали животных, прошедших карантинный режим вивария КГМУ и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Все животные содержались в одинаковых условиях, на обычном пищевом и питьевом режиме. Для получения статистически достоверных результатов группы формировали из 6-12 животных. В контрольные и опытные группы входили животные одного возраста, полученные из питомника одновременно. Разброс в группах по исходной массе не превышал ±10%.

Эксперименты на животных были проведены в асептических условиях оперблока кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии КГМУ. Операции и все манипуляции с животными проводились с использованием общего обезболивания, а эвтаназия - путем передозировки средств для наркоза, с учетом положений, регламентируемых приложением № 8 («Правила гуманного обращения с лабораторными животными») «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденных Главным Государственным санитарным врачом СССР 6 апреля 1973 г. (№ 1045—73), согласованных с Госстроем СССР (№ 12/313 от 15 августа 1972 г.) и ВЦСПС (№ 06—III, 27.03.73), а также приказом № 724 от 1984 г. Министерства высшего образования СССР «Правила проведения работ с экспериментальными животными», с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986) и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

В качестве средства для основного наркоза использовали эфир.

Микробиологические исследования имели своей целью исключение у МЦ свойств, способствующих инфицированию брюшной полости, а также контроль стерильности приготовленных имплантатов. Исследования проводились на базе кафедры микробиологии КГМУ.

Антимикробную активность исследуемых объектов изучали в опытах *in vitro* методом диффузии в агар на плотных питательных средах. Исследования проводили в асептических условиях, применяя в качестве тест-культур: Staphylococcus aureus ATCC 6538-P, Staphylococcus aureus «Жаев», Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, т.к. именно представители этих родов чаще других высеваются из перитонеального экссудата.

Разработку способов моделирования и оценки выраженности послеоперационного СПБП проводили, преследуя как прикладные, так и фундаментальные цели. Нами разработана асептическая модель локального СПБП, которая заключается в формировании дефекта вентральной стенки и раневой поверхности на слепой кишке, что вызывает сращение этих поверхностей и развитие плоскостной спайки. Асептическая модель распространенного СПБП заключается в комбинации мезентериальной ишемии, высыхания брюшины и ее химического повреждения, результатом чего является диффузная разновекторная адгезия. Способ моделирования воспаления брюшины и следующего за ним СПБП основан на каловой модели распространенного перитонита.

Для разработки критериев выраженности СПБП мы использовали принципы морфометрии, математические и статистические методики, в частности метод экспертных оценок, ранжирования, полного попарного сравнения и факторного анализа. В результате проведенных исследований нами предложено для оценки выраженности СПБП использовать метод семантического дифференциала, способ оценки площади плоскостных спаек, основанный на геометрических подходах.

Для изучения отдельных вопросов этиологии, патогенеза, а также морфогенеза применяли как диффузную, так и локальную асептическую модель СПБП. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 3-и сутки, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 неделей. Основным материалом для исследования являлись: ткани спаек между брюшной стенкой и ободочной кишкой, желудком, между петлями ободочной кишки, сальником.

При исследовании влияния геля метилцеллюлозы на время высыхания брюшины (1-й этап) и для изучения защитных противоспаечных свойств геля метилцеллюлозы (2-й этап) использовались шесть серий белых крыс-самцов линии Вистар по 10 животных в каждой. На первом этапе в остром опыте крысам производилась эвентерация кишечной петли в лапаратомную рану и исследовалось время высыхания интактной висцеральной брюшины, брюшины, укрытой влажной салфеткой, и брюшины, обработанной 1% раствором метилцеллюлозы. Изучение времени высыхания производилось путем касания до брюшины сухой стеклянной палочкой с интервалом в одну минуту. Временем начала высыхания считался тот момент, когда брюшина начинала прилипать к стеклянной палочке. На втором этапе в первой серии производилось только высушивание петли (контроль), во второй серии эвентерированный участок обертывался стерильной марлевой салфеткой, смоченной в изотоническом (0,9%) растворе хлорида натрия, в третьей серии эвентерированная петля кишечника обрабатывалась 1% раствором МЦ и также выдерживалась на открытом воздухе в течение 30 минут.

Исследование роли гранулематозного перитонита в формировании перитонеальной адгезии проводилось на белых крысах линии Вистар. Трем сериям крыс по 10 животных в каждой вводились различные инородные агенты: производилась операция Блура (висцеральная брюшина припудривалась стерильным тальком), в брюшную полость вводили 1 мл 20%

стерильной взвеси сульфата бария, к париетальной брюшине вентральной стенки фиксировался стерильный монофиламентный полипропиленовый эндопротез.

В опытах, предполагающих изучение влияния препаратов на темпы и процессы регенерации поврежденной брюшины, проводилось десерозирование вентральной стенки. Перед ушиванием брюшной стенки, в брюшную полость вводили необходимое количество противоспаечного средства «Мезогель» с депонированной в нем разовой дозой исследуемого лекарственного вещества в пересчете на массу тела животного. В качестве критериев оценки темпов регенерации использовались: динамика структуры соединительной ткани в месте травмы, степень воспалительной реакции в тканях брюшной стенки, соотношение площади, лишенной мезотелиальной выстилки, и площади, покрытой мезотелиальными эпителиоцитами, соотношение молодых и зрелых мезотелиоцитов, кариоцитоплазматический индекс, число митозов на 100 эпителиоцитов, регенераторный индекс по А.А. Нетяга, 2000 г.

Для изучения влияния внутрибрюшного введения лекарственных веществ на выраженность моделированного СПБП использовались официнальные растворы антисептиков (хлоргексидина биглюконат, гипохлорит натрия и мирамистин), цитостатика (5-фторурацил), репарантов (актовегин и солкосерил), иммуномодуляторов (миелопид и деринат), антиксидантов (мексидол, мексикор и поликсидоний). При этом в разных сериях введение веществ производили и парентерально, и в брюшную полость. Также изучено влияние совместного применения вышеуказанных препаратов с абдоминальной имплантацией полимерных гелей МЦ и Na-КМЦ. После моделирования СПБП асептическим локальным методом в зависимости от экспериментальной серии в брюшную полость водилось исследуемое лекарственное вещество либо применялся его парентеральный курс в виде внутримышечных инъекций в разовых дозах в пересчете на массу тела животного по курсу и в соответствии с инструкцией по применению.

Для решения задачи диссертационного исследования по изучению эффективности применения полимерных имлантатов для предотвращения первичного спайкообразования и его рецидивов нами произведено экспериментальное исследование на 100 крысах. В 1-м блоке на 60 экспериментальных животных изучалась эффективность применения противоспаечных средств для предотвращения первичного спайкообразования, во 2-м блоке на 40 животных изучали эффективность «Мезогеля» для предотвращения рецидива СПБП. В качестве исследуемого профилактического средства использовалось противоспаечное средство «Мезогель». В группах сравнения применялись полиглюкин и 0,25% раствор новокаина в объемах, аналогичных таковым в опытных группах.

Изучение эффективности коррекции иммунологического статуса животных при внутрибрюшной профилактической имплантации полимерных гелей с целью профилактики моделированного СПБП проводили на 529 здоровых половозрелых крысах линии Вистар массой 150-200 г. Расчет

дозировок препаратов для введения экспериментальным животным проводили при помощи коэффициентов пересчета доз (мг/кг на мг/м^2) для крысы и человека в зависимости от массы тела (FreIreich E.J., 1966). «Мезогель» вводили интраабдоминально в дозе 10 мг/кг (DiZerega G.S., 2001).

«Деринат» (ЗАО ФП «Техномедсервис», г. Москва) – натрия дезоксирибонуклеат, прозрачная бесцветная жидкость, вытяжка из молок осетровых рыб. Фармакологическое действие: иммуномодулирующее, стимуляция регенерации и гемопоэза, ранозаживляющее, противовоспалительное, противоопухолевое.

«Лонгидаза» (НПО «Петровакс Фарм», г. Москва) – оригинальный ферментный препарат, созданный путем конъюгации гидролитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем полиоксидонием. Она обладает протеолитической активностью пролонгированного действия, иммуномодулирующими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

В качестве антигенов в опытах использовались эритроциты барана (ЭБ). Для развития гуморального иммунного ответа ЭБ вводили в брюшную полость однократно из расчета 2 х 10^9 клеток на 1 кг массы тела. Выраженность ГИО оценивали на пятые сутки после иммунизации путем определения в селезенке числа антителообразующих клеток (Мальберг К., Зигль Э., 1987).

ГЗТ у крыс индуцировали внутрибрюшинным введением 10^8 ЭБ в 0,5 мл 0,15 М раствора натрия хлорида (сенсибилизирующая доза). Через 4 суток в подушечку стопы правой лапки вводили 106 ЭБ в 0,1 мл физраствора (разрешающая доза). Спустя 24 ч выделяли регионарный (по месту введения ЭБ) и контрлатеральный подколенный лимфоузлы. О выраженности ГЗТ судили по разнице масс регионарного и контрлатерального лимфатических узлов и по разнице количества в них кариоцитов (Федосеева В.Н. и др., 1993).

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов оценивалась по фагоцитарному показателю, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза (ФП, ФЧ, ИАФ) (Медведев А.Н., Чаленко В.В., 1991). Кислородзависимая активность – по реакции восстановления нитросинего тетразолия, спонтанной и стимулированной зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.), а также индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) (Щербаков В.И., 1989).

Степень иммунных расстройств для некоторых лабораторных показателей рассчитывали по формуле (Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М., 1994). По всем показателям рассчитывали коэффициент диагностической ценности (Земсков В.М., Земсков А.М., 1996).

Рейтинговый алгоритм устанавливали по величине степени расстройств, для чего исследованные параметры иммунного статуса выстраиваются в порядке снижающейся значимости отличий от заданных значений (Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. и др., 2003). Степень изменения показателей под влиянием фармакологических средств определялась по формуле (Земсков А.М., Земсков В.М., Полякова С.Д., 1997).

При проведении морфологических исследований весь материал

маркировался и фиксировался в 10% буферном растворе нейтрального формалина. В дальнейшем по общепринятой гистотехнической методике приготавливались парафиновые срезы с последующей их окраской гематоксилин-эозином, по Ван-Гизон, пикро-сириус красным (PSR) и по Маллори в модификации Ганденейна. Препараты изучались посредством световой микроскопии с различным увеличением на микроскопе Levenhuk 320. При проведении морфологических исследований производилось макро- и микрофотографирование изучаемых объектов. Для этого использовали фотокамеру Canon Power Shot A 620 (программный режим ISO 400) и цифровую камеру-окуляр Levenhuk C-310. Цифровые микрофотограммы исследовались с применением морфометрических программ Image Tool 2.0 и Scope Tek SkopePhoto (версия x86, 3.1.268).

Клинические исследования были разделены на 2 блока и заключались в анализе результатов обследования и лечения 120 больных (60 больных с острым флегмонозным аппендицитом и 60 больных с острой спаечной кишечной непроходимостью), находившихся на лечении в отделении общей хирургии МУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Курска в 2006- 2011 годах.

В первом блоке было 60 больных с острым флегмонозным аппендицитом, изучалась клиническая эффективность средства «Мезогель» для предупреждения послеоперационного спайкообразования. Во 2-м блоке было 60 больных острой СКН, изучалась клиническая эффективность «Мезогеля» для профилактики развития рецидивного СПБП. Для исследования в обе группы подбирались больные с высоким и средним риском спайкообразования, выявленным при обследовании разработанным способом.

Клинические исследования включали в себя общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ультразвуковое и рентгенологическое исследование брюшной полости. Все исследования и лечение проводились с «добровольного информированного согласия пациентов», разрешения регионального этического комитета при КГМУ.

В исследуемых группах оперативное вмешательство дополнялось введением в брюшную полость «Мезогеля». Клинически оценивалось течение раннего послеоперационного периода: сроки восстановления перистальтики, отхождение газов, наличие рвоты, диаметр петель кишечника при ультразвуковом исследовании, количество отделяемого по желудочному зонду.

На 7-е сутки после операции выполнялось ультразвуковое исследование правой подвздошной области с целью определения наличия жидкости и спаечного процесса. Ультразвуковое исследование выполняли в положении пациентов на спине датчиком 7-7,5 МГц над правой подвздошной областью в точке Мак-Бурнея. Для диагностики спаек оценивается ультрасонографический признак - скольжение внутренностей.

Скольжение внутренностей (в данном случае слепой кишки) определяется как продольная дистанция, которую проходят петли кишечника или сальник, по данным УЗИ, при нормальном, форсированном цикле «вдох-выдох», а также при

мануальной компрессии брюшной стенки. Положительный семиотический критерий обнаружения спаек - амплитуда скольжения органов <1 см. Измерения движений абдоминальных внутренностей производилось как непосредственно в контакте с париетальной брюшиной, так и на более глубоком уровне.

В отдаленном периоде производили клинический осмотр и изучение качества жизни пациентов с помощью опросника MOS SF-36, принятого в качестве стандарта для оценки результатов лечения европейским и американским обществами хирургов. Оценка результатов лечения проводилась на основании анкетного обследования пациентов в среднем через 6 мес. после лечения. Вопросник заполнялся самим больным на основании его собственных переживаний. Последний включает оценку по следующим шкалам: физическая активность (ФА), ролевые ограничения, вследствие физических проблем (РФ), болевой фактор (БФ), общее ощущение здоровья (ОЗ), жизненная активность (ЖА), социальное функционирование (СФ), психическое здоровье (ПЗ), ролевые ограничения, обусловленные эмоциональным состоянием (РЭ). Шкалы группируются в два показателя: «физический компонент здоровья» (ФКЗ) и «психологический компонент здоровья» (ПКЗ). Шкалы составлены таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее состояние здоровья.

Эффективность противоспаечных мероприятий в отдаленном послеоперационном периоде оценивали по наличию симптомов спаечной болезни брюшины, их выраженности, а также по степени ограничения трудоспособности пациента. Критерии оценки приведены в таблице 1.

Таблица 1

Оценка эффективности противоспаечных мероприятий в отдаленном послеоперационном периоде

Результат лечения	**Характеристика клинической картины**
«Отличный»	Симптомов спаечной болезни брюшины нет, трудоспособность сохранена
«Хороший»	Кратковременное появление симптомов спаечной болезни брюшины (вздутие живота, затруднение отхождения газов, схваткообразные боли в животе), которые не требуют лекарственной коррекции и не нарушают трудоспособность
«Удовлетворительный»	Стойкие признаки спаечной болезни брюшины, требующие строгого соблюдения диеты, медикаментозного лечения и режима, ограничения трудоспособности
«Неудовлетворительный»	Выраженная клиника спаечной болезни брюшины, повторяющиеся приступы острой спаечной кишечной непроходимости, потеря трудоспособности

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов описательной статистики, вариационной статистики и корреляционного анализа. На предварительном этапе обработки данных для редукции их количества был проведен факторный анализ. Гипотеза о нормальности распределения признаков внутри группы проверялась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Однородность групповых дисперсий проверялась с помощью критерия Ливиня. Для агрегированного описания результатов рассчитаны средние величины (средняя арифметическая, мода, медиана), определено максимальное и минимальное значение, среднее отклонение. Множественные сравнения проводили в зависимости от результатов предварительной обработки данных с использованием критериев Ньюмена-Кейлса, Тьюки и Даннета, Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана. Корреляционный анализ проводили с помощью расчета линейной регрессии и корреляции, а также путем определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Гублер Е.Г., Генкин А.Р., 1973). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты экспериментального блока исследований

Изучение времени высыхания брюшины во время лапаротомии производили в трех сериях экспериментов. В первой серии время высыхания составило 6,4±0,5 мин, во второй - 18,7±3,6 мин, а в третьей - 53,0±4,1 мин. Причем, после визуально определяемого высыхания геля образовывалась пленка, покрывающая брюшину. Пленка из метилцеллюлозы надежно предохраняла брюшину от высыхания, что подтверждено гистологически. Выраженность спаечного процесса прогрессивно уменьшалась от первой к третьей серии (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность спаечного процесса брюшной полости в разных сериях

Серия	Количество животных в серии	Количество животных со СПБП	Выраженность СПБП в баллах	p
1 серия (модель без профилактики)	10	20 (100%)	3,88±0,13	-
2 серия (укрытие влажной салфеткой)	10	18 (100%)	1,81±035	< 0,001
3 серия (обработка 1% раствором МЦ)	10	4 (20%)	0,092±0,01	< 0,001

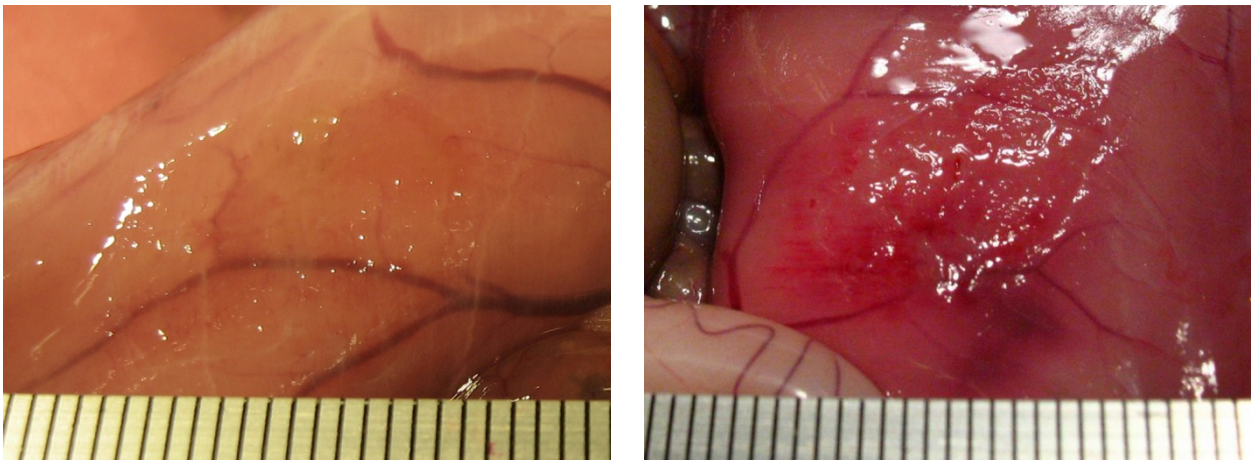
Результаты настоящей части исследования свидетельствуют о том, что раствор метилцеллюлозы увеличивает время высыхания брюшины и, вероятно, за счет образования защитной пленки в послеоперационном периоде уменьшает выраженность послеоперационного СПБП.

При изучении роли гранулематозного перитонита в патогенезе СПБП у животных контрольной группы при аутопсии никаких изменений со стороны

органов брюшной полости и брюшины не выявлено. Находящиеся в брюшной полости инородные тела вызывают пролиферативное воспаление, что впоследствии может привести к развитию спаечного процесса. При введении талька, взвеси сульфата бария, внутрибрюшном размещении эндопротезов развивается гранулематозная ткань, в этот процесс вовлекаются листки брюшины и сальник, что в дальнейшем приводит к их сращению и образованию спаек.

Учитывая данные литературы и результаты собственных исследований, представляется целесообразным с профилактическими целями не использовать тальк для обработки перчаток перед стерилизацией, соблюдать правила применения рентгенконтрастных веществ в диагностике различных заболеваний. В ургентных условиях необходимо учитывать возможность прикрытой перфорации, не использовать контрастные вещества, если не удалось исключить перфорацию полого органа. Для внутрибрюшного использования различных синтетических материалов и эндопротезов необходимо разработать средства профилактики послеоперационного спаечного процесса в районе имплантации.

При сравнительном исследовании влияния лекарственных препаратов на регенерацию поврежденной брюшины у всех животных макроморфологические изменения состояли в следующем. Подпаивания органов брюшной полости к месту перитонеальной травмы не наблюдалось. В 7 случаях пряди сальника фиксировались к срединному послеоперационному рубцу. На 1-е сутки раневые поверхности имели четкие границы, тусклую поверхность, были покрыты налетом фибрина с участками постгеморрагических изменений. К 14-м суткам рана приобретала вид белесоватого рубца неправильной формы с блестящей ровной поверхностью. Признаков перитонита ни в одном случае не обнаружено.



а. б.

Рис. 1

Макроморфологические изменения раневой поверхности вентральной стенки на 3-и сутки после десерозирования: а - МЦ, б- Na-КМЦ.

Таким образом, применение способа двустороннего десерозирования в сочетании с введением геля предотвращает подпаивание органов брюшной полости к травмированной поверхности. Это позволяет в условиях отсутствия адгезии к травмированному серозному покрову изучить процессы её регенерации, а также другие аспекты физиологии и патологии брюшины.

При изучении влияния внутрибрюшного введения веществ на выраженность послеоперационного СПБП в эксперименте на 14-е сутки после моделирования СПБП и введения в брюшную полость растворов различных лекарственных препаратов отмечалось формирование соединительнотканных сращений разной морфологической формы и разной интенсивности (табл. 3).

Таблица 3

Влияние лекарственных препаратов на выраженность СПБП

	Внутри-брюшное введение водных растворов	**Парентеральное применение (внутримышечно)**	**Депонирование в геле**	**Парентеральное применение в сочетании с имплантацией геля**
Антисептики		-		-
Цитостатики		-		-
Репаранты				
Иммуномодуляторы				
Антиоксиданты				

Отсутствие влияния на СПБП
Увеличение выраженности СПБП
Уменьшение выраженности СПБП

Как демонстрирует таблица 3, изолированное полостное применение растворов лекарственных веществ достоверно повышает выраженность СПБП на модели в эксперименте. При этом происходит достоверное увеличение выраженности моделированного спаечного процесса при парентеральном использовании препаратов, стимулирующих репаративные процессы. Наряду с выявленными эффектами лекарственных препаратов на выраженность СПБП обнаружены протективные эффекты имплантации «Мезогеля», который нивелирует негативные проадгезивные влияния изученных препаратов как при их парентеральном введении, так и при использовании в виде комбинации с гелем для внутрибрюшного введения.

При изучении эффективности интраабдоминальной имплантации полимерных гелей с целью профилактики первичного моделированного СПБП

на первом этапе работы в сравнительном аспекте мы изучали влияние «Мезогеля» на выраженность спайкообразования с целью определения его эффективности при первичном формировании рубца.

В 1-й группе у интактных животных и во 2-й группе при внутрибрюшном пункционном введении «Мезогеля» здоровым особям патологических изменений как в брюшной полости, так и при исследовании прочих полостей и отдельных органов мы не обнаружили (рис. 2).

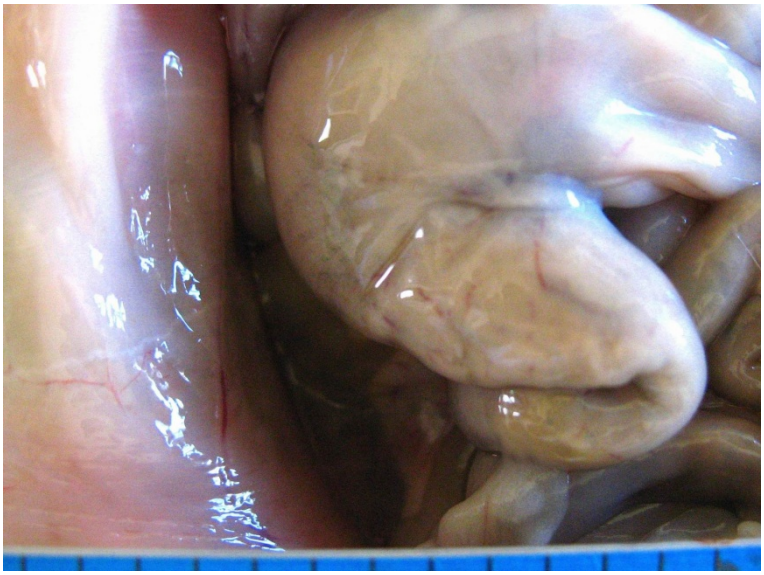


Рис. 2
Брюшная полость животного 2-й группы на 14-е сутки после пункционной имплантации противоспаечного средства «Мезогель».

В 3-й группе, в которой животным производилось моделирование перитонеальной травмы без лечения, на 14-е сут. после операции в брюшной полости в 100% случаев определялись спайки между слепой кишкой и вентральной стенкой, деформация кишки, подпаивание к ней сальника. У 9 животных из 10 отмечалось вздутие слепой кишки, у 3 – подпаивание к ней печени и желудка, у 5 – петель тонкой кишки, у одного – поджелудочной железы. Сальник был фиксирован к срединному послеоперационному рубцу в 8 случаях. В 4-й группе (моделирование СПБП с последующим введением в брюшную полость 0,25% раствора новокаина) на 14-е сут. после операции у 8 животных отмечалась деформация слепой кишки, образование плоскостных спаек между ней и вентральной стенкой. Вздутие слепой кишки отмечалось у всех животных. Подпаивание к слепой кишке печени и желудка выявлено в одном случае, петель тонкой кишки - в трех, а фиксация сальника к срединному послеоперационному рубцу – у 7 животных (рис. 3).

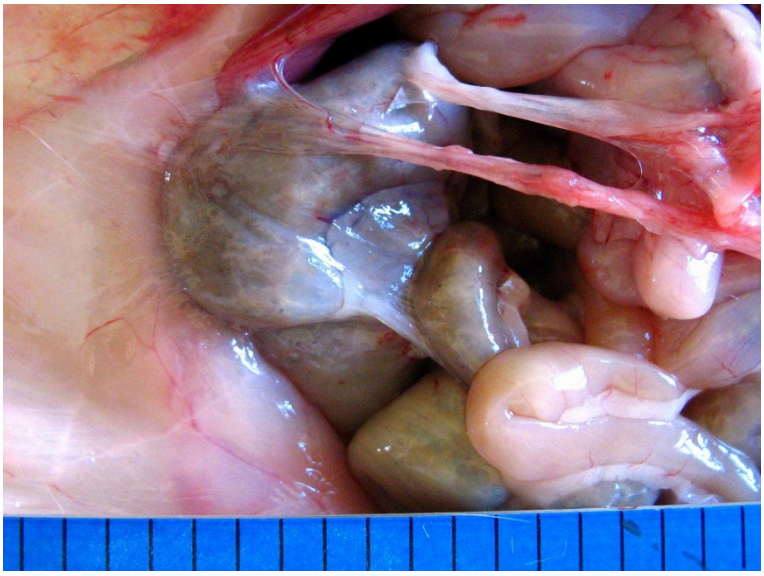


Рис. 3
СПБП (спаечная деформация слепой кишки и подпаивание к ее поверхности прядей сальника) на 14-е сутки. после моделирования и внутрибрюшного введения 0,25% раствора новокаина (группа № 4).

У животных 5-й группы (моделирование СПБП с последующим введением в брюшную полость полиглюкина) вздутие слепой кишки отмечалось у всех животных, у 5 животных обнаружена ее деформация. Спайки между слепой кишкой и вентральной стенкой сформировались у двух животных. Подпаивание сальника к слепой кишке выявлено в 6 случаях, петель тонкой кишки - в трех. Сальник оказался фиксированным к срединному послеоперационному рубцу у 6 животных.

При введении в брюшную полость противоспаечного профилактического средства «Мезогель» на 14-е сутки после операции (группа 6) спайка между слепой кишкой и вентральной стенкой наблюдалась лишь в одном случае, вздутие и деформация слепой кишки – у двух животных, подпаивание сальника к слепой кишке – у четырех. Сальник был фиксирован к срединному послеоперационному рубцу в 4 случаях. У остальных животных признаков СПБП не выявлено (рис. 4).

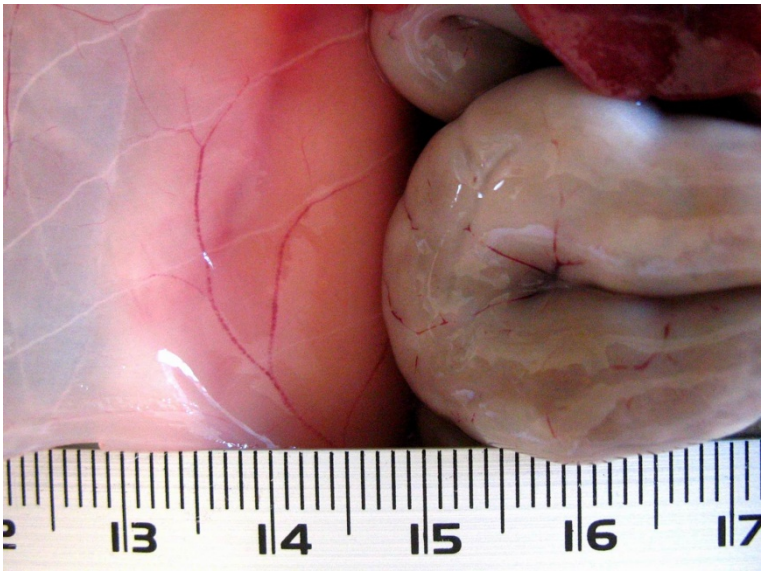


Рис. 4
Отсутствие спаек в брюшной полости у животного 6-й группы на 14-е сутки после моделирования СПБП и внутрибрюшинного введения «Мезогеля».

На втором этапе эксперимента при сравнительном изучении противоспаечной эффективности местного применения различных средств с целью профилактики рецидива СПБП в 7-й группе (рассечение абдоминальных сращений без профилактики их рецидива) СПБП сформировался вновь у всех животных – в 100% случаев отмечалось наличие спаек между вентральной стенкой и слепой кишкой, деформация и вздутие последней, подпаивание к ней сальника. У 9 животных к слепой кишке были подпаяны петли тонкой кишки, у 4 печень и желудок. У 6 животных сальник был фиксирован к срединному послеоперационному рубцу.

В группе 8 с введением в брюшную полость 0,25% раствора новокаина после предварительного рассечения абдоминальных спаек, визуальная выраженность адгезии имела меньшую степень: рецидив плоскостной висцеропариетальной спайки между слепой кишкой и вентральной стенкой возник у 7 животных из 10, слепая кишка оказалась вздутой и деформированной в 8 случаях, к ней были подпаяны сальник в 8 случаях, петли тонкой кишки – в 5, печень – в 3 случаях, желудок и поджелудочная железа – в одном, сальник был фиксирован к срединному послеоперационному рубцу – в 6 случаях (рис. 5).

Рис. 5
Повторная адгезия на 14-е сутки после адгезиолизиса с введением в брюшную полость 0,25% раствора новокаина у животного 8-й группы (подпаивание к вентральной стенке конгломерата, состоящего из слепой кишки, петель тонкой кишки, прядей сальника).

У животных 9-й группы (внутрибрюшное введение полиглюкина после рассечения спаек) на 14-е сут. спайки между слепой кишкой и вентральной стенкой сформировались в 4 случаях, деформация и вздутие слепой кишки возникли в 6 случаях, подпаивание к ней сальника – в 8 случаях, печени и желудка – в одном, а петель тонкой кишки – в 5. Сальник оказался фиксированным к срединному послеоперационному рубцу у 9 животных.

В группе с введением в брюшную полость после рассечения спаек средства «Мезогель» (группа № 10) отмечалась минимальная выраженность СПБП. Деформации, вздутия слепой кишки, подпаивания к ней внутренних органов не наблюдалось. В 7 случаях выявлены повторно сформировавшиеся

спайки между слепой кишкой и вентральной стенкой. У трех животных сальник был фиксирован к срединному послеоперационному рубцу (рис. 6).

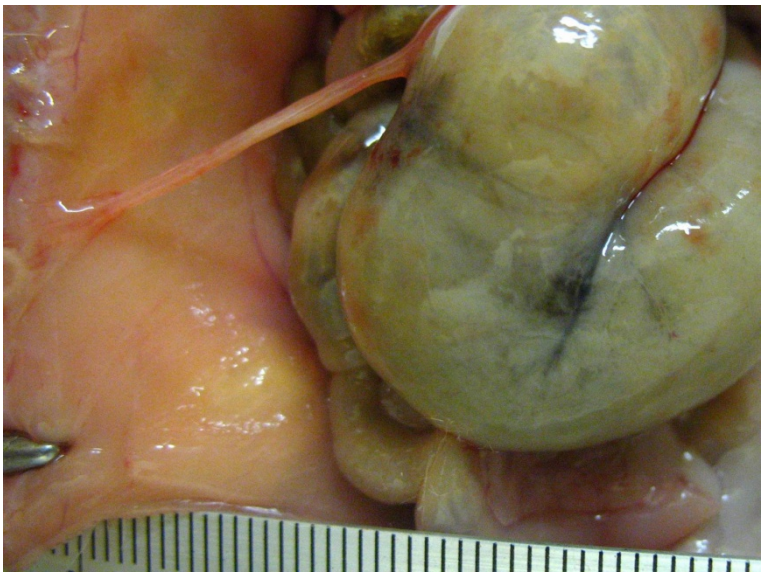


Рис. 6
Шнуровидная сальниковая спайка, фиксированная к области срединного послеоперационного рубца на 14-е сутки после адгезиолизиса с внутрибрюшной имплантацией «Мезогеля» у животного 10-й группы.

При оценке выраженности СПБП методом семантического дифференциала как в группах с изучением эффективности противоспаечных средства для целей первичной профилактики, так и для целей вторичной профилактики отмечалась параллельная закономерность, которая заключалась в том, что максимальная выраженность СПБП отмечалась в группе животных, где после моделирования перитонеальной травмы в брюшную полость профилактических средств не вводилось. Минимально выраженным СПБП был в группах с внутрибрюшной имплантацией средства «Мезогель», как при изучении эффективности средств профилактики первичной адгезии, так и повторного сращения органов, разобщенных хирургическим путем (табл. 4).

Таблица 4

Выраженность СПБП у экспериментальных животных, определенная при аутопсии методом семантического дифференциала в баллах (M±m)

	№	Группа	Выраженность СПБП	P*	P**
Профилактика первичного СПБП	1	Интактные животные	0	-	-
	2	Внутрибрюшное введение «Мезогеля» интактным животным	0	-	-
	3	Модель СПБП	3,79±0,11	-	-
	4	Модель СПБП с введением новокаина	3,03±0,46	>0,05	<0,001
	5	Модель СПБП с введением полиглюкина	1,67±0,27	<0,001	<0,005
	6	Модель СПБП с введением	0,52±0,1	<0,001	-

		«Мезогеля»			
Профилактика рецидивного СПБП	7	Модель рецидивного СПБП	3,872±0,16	-	-
	8	Модель рецидивного СПБП с введением новокаина	3,15±0,23	<0,05	<0,001
	9	Модель рецидивного СПБП с введением полиглюкина	1,96±0,3	<0,001	<0,05
	10	Модель рецидивного СПБП с введением «Мезогеля»	0,66±0,18	<0,001	-

Примечание: р*- достоверность различия среднего арифметического в группах по сравнению с моделью СПБП без применения профилактического средства; р**- достоверность различия между группами с введением «Мезогеля» и группами сравнения, где использовались новокаин и полиглюкин.

Таблица 4 демонстрирует отсутствие СПБП в 1-й и 2-й группах животных. В группах, где проводилась профилактика первичного спайкообразования, наибольшая выраженность адгезии наблюдалась в 3-й группе, где проводилось моделирование СПБП без введения в брюшную полость профилактических средств (3,79±0,11). При введении в брюшную полость раствора новокаина, после нанесения травмы брюшинного покрова, отмечено статистически недостоверное снижение уровня спайкообразования на 20% (р>0,05), при введении в брюшную полость полиглюкина уровень спайкообразования снизился в 2,3 раза в сравнении с моделью (р<0,001). В группе животных, которым вводился «Мезогель», уровень спайкообразования был самый низкий - 0,52±0,1, что в 7,3 раза ниже, чем в группе моделирования (р<0,05), в 5,8 раз ниже, чем при введении новокаина (р<0,001), и в 3,2 раза меньше, чем в группе животных с использованием полиглюкина (р<0,005).

В группах животных при изучении «Мезогель» с целью профилактики рецидивного СПБП прослеживается такая же тенденция. У животных, которым не вводились в брюшную полость профилактические средства, зафиксирован самый высокий уровень спайкообразования (3,87±0,16), что больше, чем в группах с введением новокаина и полиглюкина в 1,23 (р<0,05) и 2 (р<0,001) раза соответственно. При использовании «Мезогеля» спаечный процесс был выражен минимально (0,66±0,18): в 5,9 раза (р<0,001) меньше, чем у животных в группе № 7 (без профилактики СПБП), в 4,8 (р<0,001) и 3 (<0,005) раза ниже, чем в группах с введением новокаина и полиглюкина соответственно.

Максимальная площадь сращений зарегистрирована в группах животных без использования профилактических средств после моделирования СПБП. Менее выраженным данный показатель оказался в группах сравнения (внутрибрюшное введение 0,25% раствора новокаина и полиглюкина после моделирования первичной и вторичной адгезии). Минимальной площадь плоскостных сращений была в группах животных с индраабдоминальной имплантацией противоспаечного средства «Мезогель».

В группах профилактики первичной адгезии площадь плоскостных висцеропариетальных спаек была максимальной при моделировании СПБП (группа № 3) без введения профилактических средств (10,03±1,39). При

профилактическом введении новокаина она оказалась ниже в 1,4 раза (p>0,05), полиглюкина - в 3,9 раза (p<0,005). В группе животных, которым применялось противоспаечное средство «Мезогель», площадь спаек была наименьшая (0,39±0,39), что в 25,6 (p<0,001) раза меньше, чем у модели нелеченого СПБП, в 18,5 раза (p<0,001) меньше группы с применением новокаина и в 6,5 раза (p>0,05) меньше, чем у животных, которым вводился полиглюкин. В группах профилактики рецидивов наблюдалась похожая тенденция. Наибольшая площадь спаек наблюдалась у модели рецидивного СПБП без введения профилактических средств (17,8±3,16), при использовании новокаина она была меньше в 2 раза (p<0,05) и в 2,6 раза (p<0,05) ниже в группе с использованием полиглюкина. При введении профилактического средства «Мезогель» площадь спаек была наиболее низкой (3,8±1,57), что в 4,7 раза меньше модели, в 2,3 раза (p<0,05) меньше группы с новокаином, в 1,8 раза (p>0,05) меньше группы с полиглюкином.

В случаях формирования спаек основа их ткани представляла собой сеть ориентированных, новообразованных коллагеновых волокон в виде широких прослоек между спаянными органами (рис. 7).

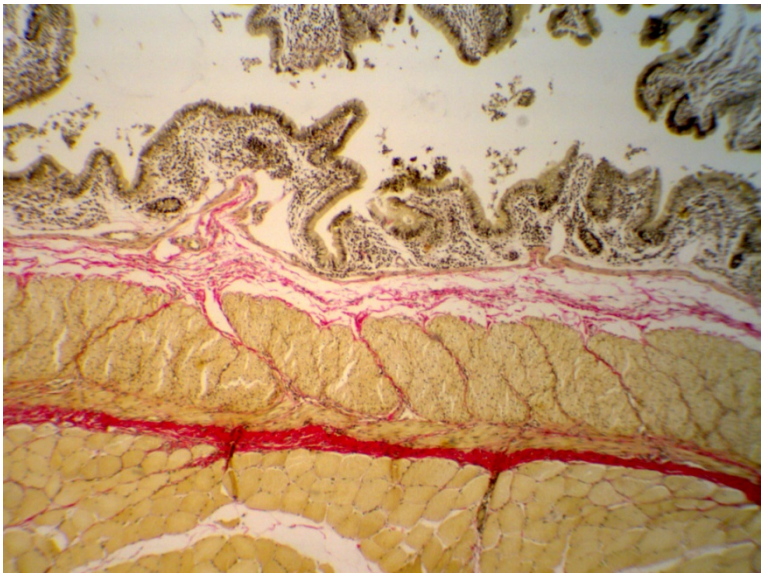


Рис. 7
Плоскостная висцеро-париетальная спайка между слепой кишкой и вентральной стенкой у животного 3-й группы на 14-е сутки после моделирования СПБП без лечения. Окр. PSR, ув. 8х8х6.

Строма соединительнотканной прослойки представляла собой толстые продольно ориентированные коллагеновые волокна, преимущественно 1 типа. В структуре рубцовой ткани определялись явления неоангиогенеза, заканчивающиеся к 14-м суткам формированием зрелых сосудов.

В некоторых препаратах наблюдалось чередование соединительнотканных прослоек с пучками гладких миоцитов. В некоторых срезах обнаружены одиночные и сгруппированные адипоциты, что, вероятно, указывает на явления недостаточного кровоснабжения и диспропорции процессов репарации в толще спайки. Слепая кишка, подпаянная к вентральной стенке, имела патологические изменения, которые проявлялись в виде дистрофии, а в некоторых препаратах - полного отсутствия мышечного слоя ее стенки. Таким образом, слизистая оболочка была плотно сращена с

соединительной тканью спайки. Подобные грубые нарушения послойного строения кишечной стенки не могли не приводить к нарушениям моторики кишечника (его пропульсивной функции) в послеоперационном периоде в других полых органах, вовлеченных в спаечный процесс. В кишечной стенке, в результате ее тракции соединительнотканным сращением, визуализировалось отслоение мышечно-брюшинного комплекса от слизистой оболочки с разрыхлением подслизистой основы и возникновением трофических расстройств во всех оболочках стенки кишки. Брюшная стенка в месте фиксации к ней слепой кишки не содержала предбрюшинной клетчатки. Соединительная ткань, сформированная между кишечной стенкой и мышцами, прорастала пучками мышц брюшной стенки и содержала большое количество плотно упакованных коллагеновых волокон 1 типа, определяемых в поляризованном свете при окрашивании препаратов пикросириус-красным. В случае участия в формировании спаечного конгломерата большого сальника между бедной стромальными компонентами, богатой адипоцитами, хорошо васкуляризированной его тканью и органом обнаруживалась зрелая рубцовая прослойка, в которой волокнистый компонент преобладал над клеточным, представленным в основном нейтрофилами, макрофагами и фиброцитами.

При гистологическом исследовании препаратов животных разных экспериментальных групп значительных отличий между структурной организацией соединительной ткани нами не выявлено.

При изучении органов, подвергшихся травмированию, но не вовлеченных в спаечный процесс, новообразованная брюшина слепой кишки по морфологической структуре не отличалась от таковой у интактных животных и весьма плотно прилегала к мышечной оболочке. В ее глубоких волокнистых слоях присутствовали широкие поля фиброза. Подслизистая основа стенки слепой кишки была несколько отечна и содержала значительное количество лимфоцитов (рис. 8).

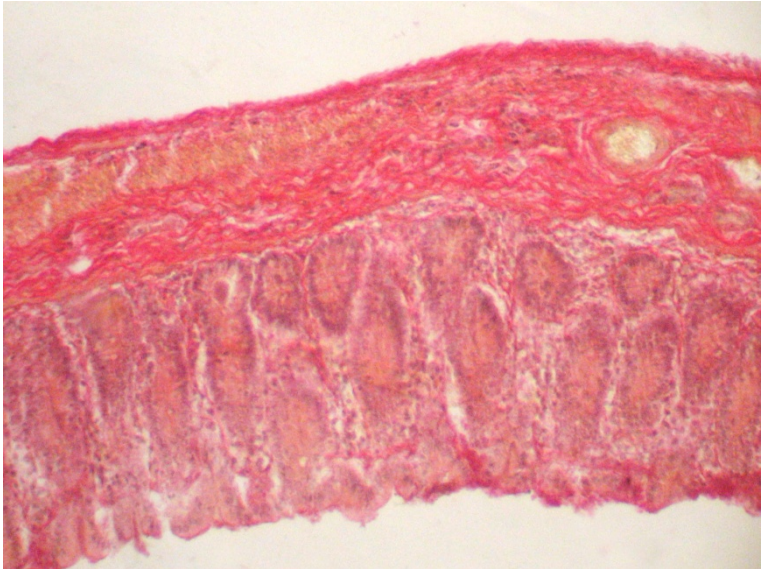


Рис. 8
Стенка слепой кишки, не вовлеченная в спаечный процесс у животного группы № 6 (введение «Мезогеля» с целью профилактики первичного СПБП) на 14-е сутки после моделирования перитонеальной травмы. Окр. ПСК, ув. 8х20х6 (а).

Брюшная стенка, не вовлеченная в спаечный процесс, в месте ее экспериментального десерозирования содержала регенерировавшую брюшину, схожую по морфологическим признакам с париетальной брюшиной здоровых особей. Предбрюшинная клетчатка слабо выражена, фиброзирована хаотично расположенными коллагеновыми волокнами разной толщины. Отек и инфильтрация были не выражены (рис.9).

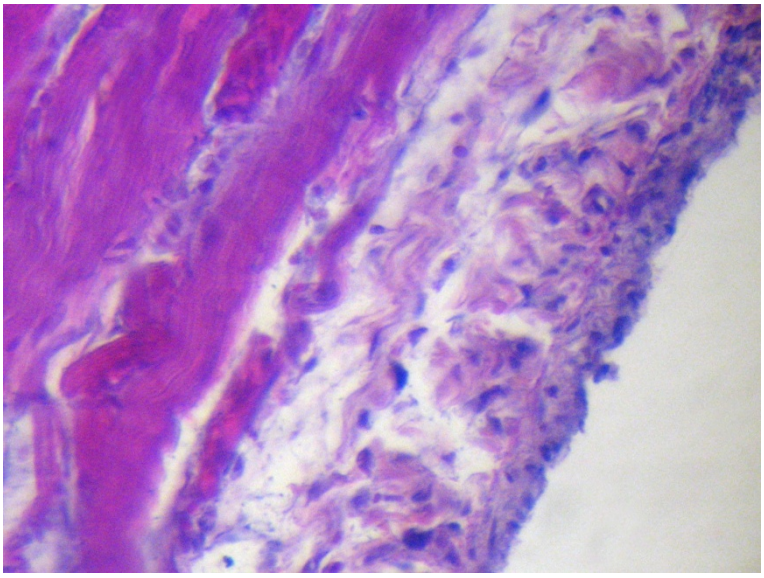


Рис. 9
Участок вентральной стенки из области моделирования, не вовлеченный в спаечный процесс у животного группы № 10 (внутрибрюшная имплантация «Мезогеля» с целью профилактики рецидива СПБП) на 14-е сутки после релапаротомии и адгезиолизиса. Окр. Г-Э. Ув. 8х8х6.

При моделировании перитонеальной травмы без проведения профилактических мероприятий у всех животных на 14-е сутки формируются соединительнотканные сращения с достаточной выраженностью СПБП, подверженного незначительным колебаниям (2,55 ± 0,22 балла), что говорит об адекватности модели абдоминальной адгезии.

Интраабдоминальное применение «Мезогеля» достоверно уменьшает интенсивность спайкообразования - в 3,35 раза ($p<0,001$), по сравнению с группой без профилактического лечения. Это связано с барьерным эффектом рассасывающихся полимерных гидрогелей, разобщающих раневые поверхности посредством гидрофлотации, а также высокой гидрофильностью мезогеля, обусловливающей его выраженный противоотечный эффект. Механическое воздействие «Мезогеля» на внутреннюю среду организма экспериментальных животных, на наш взгляд, обусловливает выявленную в препаратах некоторую макрофагальную реакцию в месте перитонеальной травмы.

При использовании «Мезогеля» для профилактики рецидивного спайкообразования у животных отмечалось статистически достоверное уменьшение выраженности СПБП по сравнению с моделью и группой животных, которым для профилактики СПБП вводился новокаин. В трех случаях у животных 10-й группы адгезивный процесс в брюшной полости отсутствовал, у оставшихся семи животных он был минимальный и не вызывал деформации внутренних органов. Указанные факты доказывают эффективность применения «Мезогеля» для профилактики повторного СПБП.

Одну из важнейших ролей в обеспечении противоинфекционного иммунитета и в развитии гнойных осложнений играет гуморальный иммунный ответ. Формирующаяся клеточная память позволяет в короткие сроки при повторном контакте с бактериальным агентом элиминировать его из организма. В связи с этим первым этапом работы стала оценка влияния «Мезогеля» на формирование ГИО у интактных животных и у крыс с экспериментальным спаечным процессом брюшной полости.

При подсчете количества иммунных АОК в селезенке животных с СПБП оказалось, что на 3-и сутки показатель был таким же, как и в контрольной группе, а его снижение наблюдалось на 7-й и 14-й дни эксперимента. Аналогичные изменения ГИО выявлены у крыс со СПБП, которым помимо операции в брюшную полость вводили 0,15 М раствор хлорида натрия. Внутрибрюшинное введение «Мезогеля» уже на 3-и сутки приводило к снижению количества АОК, которое продолжало регистрироваться на 7-й и 14-й дни эксперимента. Аналогичная иммуносупрессия установлена у животных с моделью СПБП, получавших «Мезогель» (табл. 5).

Таблица 5

Формирование ГИО у крыс со СПБП и интактных животных после введения «Мезогеля»

№ п/п	Группа животных	АОК		
		Сутки после моделирования СПБП		
		3	7	14
1.	Здоровые	36,7±4,5		
2.	Моделирование СПБП	38,9±1,9	23,3±4,4*1	22,4±0,6*1
3.	Моделирование СПБП + физраствор	35,1±3,3	25,1±3,5*1	22,5±0,8*1
4.	Введение «Мезогеля»	17,5±4,1*1,2	21,7±3,0*1	24,8±2,8*1
5.	Моделирование СПБП + «Мезогель»	16,5±2,2*1-3	20,9±2,6*1	21,4±2,1*1

Примечание: здесь и в последующих таблицах: 1. * - $p<0,05$; 2. – цифра рядом со звездочкой указывает на группу, по отношению к которой различия достоверны.

Реакция ГЗТ является защитной формой реагирования организма, представляя собой эффекторную фазу специфического клеточного иммунного ответа, опосредованного в основном Т-лимфоцитами, их продуктами - цитокина-ми и привлеченными в качестве эффекторных клеток макрофагами (Фрейдлин И.С. и др., 2001).

У животных со СПБП без или с введением 0,15 М раствора хлорида натрия наблюдалось снижение показателей ГЗТ на 3-и и 7-е сутки, с последующей нормализацией их к 14-м суткам эксперимента. В группах животных с введением «Мезогеля» и крыс с СПБП, которым вводили «Мезогель», снижение РМ и РК отмечалось на всех исследуемых сроках.

Развитие адгезивного процесса любой локализации обязательно сопровождается местной воспалительной реакцией, а при воспалительном процессе, в

том числе и при асептическом, развивающемся после оперативных вмешательств, из кровеносных сосудов в полость брюшины начинают мигрировать нейтрофильные гранулоциты, вслед за которыми в очаге появляются перитонеальные макрофаги (Третьякова И.Е. и др., 2004; Liakakos T. et al., 2001). В случае отсутствия инфекции количество этих клеток начинает прогрессивно снижаться и воспалительный процесс стихает.

Перитонеальные макрофаги являются основными регуляторами адгезивного процесса в брюшной полости. Начиная с 5-х суток с момента возникновения воспалительного процесса они сменяют нейтрофилы в патологическом очаге и привлекают фибробласты, которые отвечают за выработку коллагеновых волокон, основного матрикса для спайки. В то же время при стихании воспалительного процесса макрофаги способны останавливать спайкообразование, выделяя ряд факторов, замедляющих миграцию фибробластов и продукцию ими колла-геновых волокон (Томашев П.Н., 2007; Chung D.R. et al., 2002; Holsti M.A. et al., 2004).

Учитывая это, была исследована динамика изменений функциональной активности нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов у экспериментальных животных с СПБП при введении мезогеля.

На 3-и сутки эксперимента у животных с СПБП без или после введения 0,15 М раствора хлорида натрия установлено снижение фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов, причем ФП и ИАФ продолжали оставаться сниженными на всех временных промежутках, а ФЧ нормализовалось с 7-го дня эксперимента. Введение «Мезогеля» интактным животным угнетало все показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, на 14-й день нормализовалось только ФЧ. Введение «Мезогеля» крысам со СПБП угнетало фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов на всех сроках опыта.

При оценке кислородзависимой активности нейтрофилов у животных с СПБП без или с внутрибрюшинным введением 0,15 М раствора хлорида натрия, с 3-х по 14-е сутки отмечалось снижение показателей НСТ-тестов, за исключением нормальных значений НСТ-ст. неопсонизированным зимозаном на 7-е сутки. На фоне введения «Мезогеля» интактным животным или крысам со СПБП установлено еще большее снижение кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови на всех сроках эксперимента.

В отличие от полиморфноядерных лейкоцитов, функциональная активность перитонеальных макрофагов у крыс со СПБП оказалась повышенной на исследованных временных промежутках. Аналогичная картина наблюдалась после введения «Мезогеля» интактным животным и у крыс со СПБП, получавших «Мезогель».

Таким образом, на фоне спаечного процесса брюшной полости установлено угнетение формирования гуморального и клеточного иммунитета, функциональной активности нейтрофилов периферической крови, при повышении активности перитонеальных макрофагов с нормализацией отдельных показате лей только на 14-й день после операции. «Мезогель» оказывает выраженный им-муносупрессорный эффект как при отдельном применении, так и у

животных с моделируемым спаечным процессом в брюшной полости. Активность перитонеальных макрофагов, напротив, повышается у крыс с СПБП без и после введения «Мезогеля». В связи с этим в комплексном лечении спаечного процесса в брюшной полости необходимо использование препаратов, обладающих не только иммуномодулирующими, но и репаративными свойствами.

Введение дерината животным со СПБП на фоне применения «Мезогеля» корригировало число иммунных АОК в селезенке на 3-и и 14-е сутки, не оказывая влияния на их сниженное число на 7-й день эксперимента. Лонгидаза не влияла на сниженные показатели ГИО на всех изученных промежутках времени. Только совместное применение двух препаратов на 3-и и 7-е сутки корригирует, а на 14-е - нормализует развитие ГИО, индуцируемое ЭБ.

При исследовании динамики развития ГЗТ у крыс с СПБП установлено, что деринат оказывает корригирующие эффекты на развитие ГЗТ, начиная с 7-го дня, а лонгидаза - только к 14-м суткам после моделирования СПБП, но не до уровня здоровых животных. После совместного применения дерината и лонгидазы корригирующее влияние на показатели ГЗТ установлено на 3-й и 7-й день, с последующей нормализацией РК и РМ - к 14-м суткам после моделирования СПБП (табл. 6).

Таблица 6

Развитие ГЗТ на ЭБ у крыс со СПБП на фоне применения иммуномодуляторов и «Мезогеля»

Группа животных	**Сутки после моделирования СПБП**					
	3		**7**		**14**	
	РМ	**РК**	**РМ**	**РК**	**РМ**	**РК**
Здоровые	2,40±0,02	1,90±0,03	—	—	—	—
Моделирование СПБП + «Мезогель»	1,36±0,14^{*1}	0,76±0,20^{*1}	1,59±0,21^{*1}	0,85±0,12^{*1}	1,40±0,22^{*1}	0,77±0,04^{*1}
Моделирование СПБП + «Мезогель» + деринат	1,4±0,2^{*1}	0,82±0,13^{*1}	1,95±0,1^{*1,2}	1,21±0,08^{*1,2}	2,03±0,12^{*1,2}	1,21±0,06^{*1,2}
Моделирование СПБП + «Мезогель» + лонгидаза	1,31±0,13^{*1}	0,74±0,21^{*1}	1,6±0,09^{*1,3}	0,79±0,1^{*1,3}	2,1±0,04^{*1,2}	1,03±0,04^{*1,2}
Моделирование СПБП + «Мезогель» + деринат + лонгидаза	1,94±0,11^{*1-4}	1,22±0,1^{*1-4}	2,0±0,03^{*1-4}	1,87±0,09^{*1-4}	2,43±0,04^{*2-4}	2,03±0,1^{*2-4}

Применение дерината у крыс со СПБП на фоне введения «Мезогеля» приводило к постепенной нормализации фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, начиная с ФП, который нормализовался к 3-у дню, а затем, ФЧ и ИАФ – к 14-у.

На фоне введения лонгидазы только на 7-е сутки регистрировался сниженный процент фагоцитирующих клеток и ИАФ, а в остальные сроки фагоцитарная активность не отличалась от показателей здоровых животных. При совместном применении препаратов динамика показателей фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов была почти такой же, как и в группе, получавшей дерина т.

При изучении кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови установлено, что применение дерината и лонгидазы как по отдельности, так и совместно на различных сроках частично нормализовало изученные показатели.

Функциональную активность перитонеальных макрофагов ни одна из изученных схем не нормализовала ни на каких сроках, только совместное применение иммуномодуляторов корригировало показатели функциональной активности этих клеток к 14-м суткам эксперимента.

Таким образом, по отдельности дерина т и лонгидаза на фоне применения «Мезогеля» оказывают частичные корригирующие эффекты на показатели ГИО, ГЗТ, функциональной активности нейтрофилов периферической крови и пери-тонеальных макрофагов у крыс со спаечным процессом в брюшной полости. Совместное введение препаратов оказалось более эффективным, поскольку в различные сроки нормализует отдельные показатели, а по сравнению с раздельным применением дерината и лонгидазы корригирует их большее число.

После моделирования СПБП на всех сроках исследования у животных отмечалась деформация и вздутость слепой кишки, во всех случаях caecum плоскостной спайкой была связана с вентральной стенкой в месте ее перитонеальной травмы. В группе с моделированием СПБП и последующей его профилактикой «Мезогелем» количество животных с деформацией слепой кишки имело тенденцию к снижению, в 30% случаев к поверхности слепой кишки были подпаяны пряди сальника и петли тонкой кишки.

В группах с введением дерината, а также лонгидазы у половины животных сохранялась незначительная деформация слепой кишки и только в 20-30% случаев слепая кишка была фиксирована к вентральной стенке в месте ее перитонеальной травмы. При совместном применении дерината и лонгидазы, на фоне внутрибрюшинной имплантации «Мезогеля», помимо рубцовой деформации слепой кишки в 20% случаев на 3-и, 7-е, 14-е сутки, других признаков спаечного процесса обнаружено не было, caecum практически не отличалась от интактных животных.

Максимальная выраженность СПБП определялась в группе без лечения (2,5 балла), в остальных группах показатель снижается, и наименьший результат мы получили в группе с совместным применением профилактических средств (0,2 балла) (табл. 7).

Таблица 7

Выраженность СПБП в баллах методом семантического дифференциала

ГРУППЫ		M±m	p*	p**	p***
СПБП	3 сутки	2,32±0,14	-	-	-
	7 сутки	1,87±0,18	-	-	-
	14 сутки	2,55±0,22	-	-	-
СПБП+ 0,15 М раствор хлорида натрия	3 сутки	2,21±0,16	>0,05	-	-
	7 сутки	2,2±0,25	>0,05	-	-
	14 сутки	2,6±0,15	>0,05	-	-
«Мезогель»	3 сутки	0	<0,001	-	-
	7 сутки	0	<0,001	-	-
	14 сутки	0	<0,001	-	-
СПБП + «Мезогель»	3 сутки	0,83±0,23	<0,001	-	-
	7 сутки	0,37±0,25	<0,001	-	-
	14 сутки	0,76±0,18	<0,001	-	-
СПБП+»Мезогель» + деринат	3 сутки	0,76±0,37	<0,001	>0,05	>0,05
	7 сутки	0,27±0,17	<0,001	>0,05	>0,05
	14 сутки	0,36±0,18	<0,001	>0,05	>0,05
СПБП + «Мезогель» + лонгидаза	3 сутки	0,5±0,19	<0,001	>0,05	>0,05
	7 сутки	0,24±0,16	<0,001	>0,05	>0,05
	14 сутки	0,35±0,17	<0,001	>0,05	>0,05
СПБП + «Мезогель» + деринат + лонгидаза	3 сутки	0,23±0,09	<0,001	<0,05	-
	7 сутки	0,16±0,11	<0,001	>0,05	-
	14 сутки	0,2±0,11	<0,001	<0,05	-

Примечание:

p* - достоверность различий средней арифметической выраженности СПБП у животных экспериментальных групп по отношению к группе с моделированием СПБП без применения профилактических средств.

p** - достоверность различий средней арифметической выраженности СПБП у животных экспериментальных групп по отношению к группе с применением «Мезогеля» для профилактики моделированного СПБП.

p*** - достоверность различий средней арифметической выраженности СПБП у животных с отдельным применением дерината и лонгидазы на фоне имплантации «Мезогеля» по отношению к группе с применением «Мезогеля» и комбинированного использования дерината и лонгидазы для профилактики моделированного СПБП.

При моделировании СПБП установлено нарушение 6 из 12 изученных показателей в различной степени, причем в ФРИС вошли РМ и АОК со II степенью расстройств и РК - с I СР. После введения животным со СПБП мезогеля количество нарушенных показателей возрастало до 10 из 12, а ФРИС состояла из ИАФ, РМ и НСТ-ст. опсонизированным зимозаном со II степенью расстройств. Дополнительное включение в схему дерината снижало количество нарушенных показателей до 6, а ФРИС состояла из АОК и РМ со II и КО - с I степенью расстройств. Лонгидаза снижала количество нарушенных показателей

до 8 из 12, причем ФРИС включала АОК, РМ и РК со II степенью расстройств. Сочетанное применение трех фармакологических средств снижало количество измененных показателей до 6 из 12, а ФРИС составили АОК и НСТ-ст. опсонизированным зимозаном со II и РК - с I степенью расстройств.

Вычисление суммы собственных корригирующих эффектов показало, что при включении в схему дерината показатель был равен 776, при применении лонгидазы - 552, а при использовании сразу двух препаратов - 1234.

При помощи факторного анализа установлено, что наиболее чувствительными факторами к воздействию использованных схем оказались АОК и ФП. Именно эти показатели являются основными точками приложения влияния дерината и лонгидазы.

После вычисления коэффициентов корреляции Спирмена положительные корреляционные связи обнаружены между степенью выраженности спаечного процесса в брюшной полости и АОК, РК, РМЛ, ФП нейтрофилов и перитонеальных макрофагов, а отрицательные – между кислородзависимой активностью нейтрофилов периферической крови и выраженностью СПБП. Полученные корреляционные связи позволяют рекомендовать для последующего изучения в клинике следующие показатели с целью установления их связи со степенью выраженности спаечного процесса в брюшной полости и возможности прогнозирования его развития: фагоцитарный показатель нейтрофилов и перитонеальных макрофагов, показатели кислородзависимой активности полиморфноядерных лейкоцитов.

Следовательно, в условиях эксперимента по возрастанию степени эффективности препараты можно расположить в следующей последовательности: лонгидаза → деринат → деринат + лонгидаза.

Таким образом, при развитии адгезивного процесса в брюшной полости наблюдаются нарушения иммунитета, которые, в зависимости от степени изменений и выраженности могут приводить к развитию спаечной болезни и ее осложнений. Применение «Мезогеля» в качестве барьерного средства усугубляет нарушения иммунитета, возникающие при СПБП. Это обстоятельство требует включения иммуномодулирующих препаратов. В настоящем исследовании на экспериментальной модели была установлена высокая иммуно-модулирующая и противоспаечная эффективность дерината и лонгидазы при совместном применении этих препаратов, что обусловлено различными точками приложения их эффектов. Проведенные эксперименты открывают новые перспективы для расширения поиска среди иммунотропных препаратов с противоспаечной активностью.

Результаты клинического блока исследований

При проведении клинических исследований нами не выявлено существенных отличий в течение ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов у больных с острым флегмонозным аппендицитом в контрольной группе и при использовании внутрибрюшной имплантации «Мезогеля». При оценке СПБП на 7-е стуки по данным УЗИ в контрольной группе этот показатель был равен 0,88±0,4. В исследуемой группе

данный показатель был равен 1,76±0,5. Данные отличия позволили нам полагать, что применение противоспаечного средства «Мезогель» позволяет в 2 раза снизить локальные проявления СПБП ($p<0,05$).

В отдаленном послеоперационном периоде при оценке качества жизни достоверных различий между пациентами обеих групп не наблюдалось ($p>0,05$). Однако у трех пациентов (10%) контрольной группы имели место кратковременные, самостоятельно купирующиеся признаки спаечной болезни: при погрешности в диете возникали вздутие живота, тошнота, затруднение отхождения газов. В исследуемой группе симптомы СББ отсутствовали.

Во втором блоке, где изучалась эффективность «Мезогеля» для предупреждения рецидива острой СКН в послеоперационном периоде на 3-и сутки при оценке моторно-эвакуаторной функции кишечника более позднее восстановление перистальтики в контрольной группе наблюдалось в 2,8 раза чаще, чем в исследуемой ($p<0,05$), а позднее отхождение газов - в 2,2 раза ($p<0,05$) чаще. Медикаментозная стимуляция кишечной перистальтики в контрольной группе была необходима в 2,6 раза чаще, чем в группе с применением «Мезогеля» ($p<0,05$). Рвота или высокий дебит по назогастральному зонду на 3-и сутки после операции в контрольной группе наблюдались в 1,9 раза чаще ($p>0,05$), нарушение перистальтики по данным УЗИ - в 2,8 раза ($p<0,05$) чаще. Свободная жидкость в брюшной полости определялась в исследуемой группе в 2,3 раза реже контрольной ($p>0,05$), а увеличение диаметра кишки к 3-м суткам - в 3,3 раза чаще ($p<0,05$). Коэффициент нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника у пациентов исследуемой группы был в 2,4 раза ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, при внутрибрюшном введении «Мезогеля» отмечается более раннее восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника, что связано с барьерным действием, которое обусловлено тем, что гель действует как искусственный временный «барьер» между серозными поверхностями органов и париетальной брюшиной, обеспечивая их эффективное разделение на время заживления, а затем рассасывается. Уменьшение слипания поверхностей органов и тканей способствует сохранению их подвижности, препятствует образованию спаек и быстрее восстанавливает моторику кишечной трубки. С более быстрым восстановлением моторно-эвакуаторной функции кишечника связаны снижение показателей системного эндотоксикоза и выраженность болевого синдрома у пациентов исследуемой группы.

При оценке дистанции скольжения внутренних органов на 10-е сутки послеоперационного периода у пациентов исследуемой группы данный показатель был в 1,9 раза ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$), что свидетельствует о менее выраженном СПБП.

При изучении качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде физический компонент здоровья у пациентов, которым проводилась профилактика рецидивного СПБП был на 20% выше ($p<0,05$). Психический компонент здоровья оказался равнозначным у пациентов обеих групп ($p>0,05$).

В отдаленном послеоперационном периоде профилактическое введение «Мезогеля» позволило улучшить отличные результаты в 2,4 раза, хорошие - на

10%. Удовлетворительных и неудовлетворительных результатов удалось избежать.

Из проведенного исследования видно, что введение «Мезогеля» при операциях по поводу спаечной кишечной непроходимости позволяет улучшить результаты как раннего, так и отдаленного послеоперационного периода.

Таким образом, при первичных операциях на органах брюшной полости необходимо прогнозировать развитие спаечной болезни и при риске развития последней проводить первичную профилактику. Эффективным средством для предупреждения развития СПБП является «Мезогель». Использование «Мезогеля» в абдоминальной хирургии препятствует в раннем послеоперационном периоде слипанию поврежденных поверхностей органов брюшной полости, улучшая моторно-эвакуаторную функцию кишечника, вследствие чего снижаются показатели системного эндотоксикоза.

Снижение выраженности СПБП оказывает положительное влияние в отдаленном послеоперационном периоде, улучшает качество жизни пациентов, повышает процент отличных и хороших результатов лечения.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный способ моделирования локального спаечного процесса брюшной полости позволяет создать ограниченную модель, которая может использоваться для сравнительного изучения эффективности противоспаечных профилактических средств; способ моделирования распространенного спаечного процесса брюшной полости позволяет воспроизводить диффузные абдоминальные сращения, что оптимально использовать для проведения исследований, направленных на изучение вопросов патогенеза заболевания; воспалительная модель спаечного процесса брюшной полости может быть использована для изучения адгезивных осложнений распространенного перитонита и способов их профилактики; метод семантического дифференциала и показатель площади плоскостной спайки позволяют в сравнительном аспекте оценивать выраженность перитонеальной адгезии.
2. Существенными звеньями патогенеза спаечного процесса брюшной полости являются повреждение мезотелиального покрова вследствие высыхания и механического повреждения, гранулематозное воспаление, а внутрибрюшная имплантация полимерных гидрогелей позволяет уменьшить степень выраженности послеоперационных спаек.
3. Полимерные гели не вызывают усиления роста и размножения микроорганизмов.
4. При использовании противоспаечного средства «Мезогель» для профилактики первичного спаечного процесса брюшной полости в эксперименте выраженность спаечного процесса в брюшной полости была в 7,3 раза ниже, чем у животных без применения профилактических средств, и в 3,2 раза ниже, чем при введении раствора полиглюкина в брюшную полость; в сериях, использование «Мезогеля» для профилактики рецидивного

спайкообразования удалось снизить выраженность спаечного процесса брюшной полости в 5,9 раз по сравнению уровнем этого показателя у животных без проведения профилактических мероприятий и в 3,0 раза по сравнению с раствором полиглюкина, введенным в брюшную полость.

5. Развитие спаечного процесса в брюшной полости супрессирует формирование гуморального иммунного ответа, гиперчувствительности замедленного типа, функциональную активность нейтрофилов периферической крови и повышает функцию перитонеальных макрофагов, кроме того, введение мезогеля животным со спаечным процессом в брюшной полости дополнительно угнетает гуморальную и клеточную формы иммунного ответа, функциональную активность нейтрофилов периферической крови и не влияет на функцию перитонеальных макрофагов.

6. Введение дерината или лонгидазы, в большей степени их сочетание, на фоне применения «Мезогеля» нормализует или корригирует показатели иммунной реактивности, функциональной активности нейтрофилов и перитонеальных макрофагов; в условиях экспериментального спаечного процесса на фоне введения «Мезогеля» степень выраженности адгезиогенеза ниже в 3,35 раза, а при сочетанном применении с деринатом и лонгидазой – в 12,4 раза по сравнению с группой животных со спаечным процессом брюшной полости, не получавших «Мезогеля» и препаратов, при этом по степени возрастания иммунокорригирующая и противоспаечная эффективность использованных фармакологических средств располагается в следующей последовательности: «Мезогель» + лонгидаза → «Мезогель» + деринат → «Мезогель» + деринат + лонгидаза.

7. Разработанный способ прогнозирования развития спаечной болезни у больных патогенетически обоснован, позволяет быстро и надежно оценить степень вероятности развития спаечного процесса в брюшной полости по наличию факторов риска, оцененных в баллах, определить показания к проведению профилактики спайкообразования во время операции на основании количества баллов у конкретного пациента.

8. Применение противоспаечного геля во время операции у пациентов с острым флегмонозным аппендицитом в 2 раза снижает спайкообразование в брюшной полости, не оказывает статистически достоверного влияния на болевой, интоксикационный синдромы и качество жизни в послеоперационном периоде, а введение «Мезогеля» во время операции по поводу острой спаечной кишечной непроходимости снижает системный эндотоксикоз в 2,1 раза, выраженность болевого синдрома - в 3,3 раза, улучшает моторно-эвакуаторную функцию кишечника в 2,4 раза в ближайшем послеоперационном периоде, в отдаленном периоде повышает физический компонент качества жизни в 1,3 раза, отличные результаты лечения - на 23,3%, хорошие - на 10%, позволяет избежать рецидива заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для коррекции иммунных нарушений, возникающих при спаечном процессе в брюшной полости рекомендовать применение дерината (1,5% – 5,0, внутримышечно, 1 раз в день, № 10) и лонгидазы (3000 МЕ, внутримышечно, 1 раз в 2 дня, № 5).
2. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знаний об изменениях системного и местного иммунитета, возникающих при спаечном процессе в брюшной полости и применении фармакологических методов иммунопрофилактики.
3. При проведении операций на органах брюшной полости необходимо прогнозировать риск развития спаечной болезни и определять показания для ее первичной и вторичной профилактики путем применения разработанного нами способа прогнозирования развития спаечной болезни, основанного на количественной оценке факторов риска: при сумме балов от 0 до 28 пациентам не требуется проведение специальной профилактики, больным с количеством балов от 29 до 59 желательно проведение профилактики спаечной болезни, при сумме балов от 60 до 92 обязательно нужно проводить профилактику СББП.
4. Для профилактики первичного спаечного процесса брюшной полости у пациентов на заключительном этапе лапаротомной операции следует вводить в брюшную полость противоспаечное средство «Мезогель» из расчета 2,4 мл/кг веса.
5. Во время операций по поводу острой спаечной кишечной непроходимости после рассечения спаек, интубации тонкой кишки, санации и дренирования брюшной полости, для профилактики рецидива спайкообразования следует вводить в брюшную полость «Мезогель» из расчета 2,4 мл/кг веса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бежин, А.И. Выбор способа моделирования спаечной болезни / А.И. Бежин, В.А. Липатов, В.В. Григорян // Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины : материалы второй Рос. науч.-практ. конф. (Орел, 26-27 апр. 2001 г.). – Орел, 2001. – С. 52-53.
2. Влияние внутрибрюшного введения гипохлорита натрия на выраженность послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В.А. Липатов, Ю.Ю. Блинков, С.А. Ештокин, Е.А. Бобровская // Современные вопросы медицинской науки и практики : материалы регион. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, чл.-кор. АМН СССР, проф. Георгия Ефимовича Островерхова. – Курск, 2004. – С. 98-99.
3. Влияние раствора гипохлорита натрия на выпадение фибрина и фибринолиз в аспекте профилактики послеоперационного спайкообразования / В.А. Липатов, А.Д. Мясников, Ю.Ю. Блинков, С.А. Ештокин, Б.С. Суковатых, Е.А. Бобровская // Новые технологии в медицине (морфологические,

экспериментальные, клинические и социальные аспекты) : сб. тр., посвящ. 70-летию Сталинград. Волгоград. мед. ин-та – акад. – ун-та. – Волгоград : Принт, 2005. – С. 81-82.
4. Влияние эфиров целлюлозы, применяемых для профилактики послеоперационного спайкообразования, на рост и размножение микроорганизмов / О.Д. Печенин, В.А. Липатов, А.Д. Мясников, Е.А. Бобровская, А.А. Нетяга // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. тр. юбилейной науч. конф. КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН, посвящ. 70-летию КГМУ : в 2 т. – Курск, 2005. – Т. 1. – С. 291-292.
5. Внутрибрюшное использование гелей полимеров в качестве разобщающей и депонирующей среды при изучении регенерации поврежденной брюшины / А.С. Новиков, А.А. Дедков, В.А. Липатов, С.В. Костин, В.А. Жуковский, Д.А. Вербицкий // Материалы I Всерос. конф. молодых ученых-медиков, организованной Воронеж. гос. мед. акад. и Курск. гос. мед. ун-том / под ред. Е.И. Есауленко, А.И. Лазарева. – Воронеж, 2007. – Т. 2. – С. 219-221.
6. Вторичная профилактика рецидива острой спаечной кишечной непроходимости / Б.С. Суковатых, А.А. Дубонос, В.А. Липатов, М.А. Касьянова // Актуальные вопросы неотложной хирургии : материалы Рос. науч. конф.(Курск, 17-18 окт. 2007 г.). – Курск, 2007. – С. 86-87.
7. Выраженность спаечного процесса брюшной полости после наложения гемостатических швов и применения эксплантатов при травме печени и селезенки в эксперименте / А.Н. Майстренко, А.Д. Мясников, В.А. Липатов, А.А. Скипидарников, В.А. Жуковский, А.А. Нетяга, Т.А. Ишунина // Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты) : материалы дистанционной науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию со дня рождения проф. А.П. Соколова. – Пермь, 2007. – С. 142-144.
8. Глушенко, И.А. Выбор оптимального способа адгезиолизиса / И.А. Глушенко, В.А. Липатов, Е.С. Романова // Здоровье и образование в XXI веке : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. – С. 153.
9. Глушенко, И.А. Морфологическая характеристика рецидивирующего спаечного процесса при использовании различных способов его профилактики / И.А. Глушенко, В.А. Липатов, Л.Н. Моралев // Скорая мед. помощь. – 2004. – № 3. – С. 76-77.
10. Гомон, М.С. Использование дерината и лонгидазы для профилактики моделированного спаечного процесса брюшной полости / М.С. Гомон, В.А. Липатов // Материалы III Всерос. конф. молодых ученых, организованной Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко и Курск. гос. мед. ун-том / под ред. И.Э. Есауленко, В.А. Лазаренко. – Воронеж, 2009. – Т. 2. – С. 15-18.
11. Динамика кислородзависимой функции нейтрофилов у животных с моделированным спаечным процессом брюшной полости / М.С. Гомон, В.А. Липатов, А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, А.В. Беседин // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. тр. 72-й науч. конф. КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. – Курск, 2007. – Т. 2. – С. 89-91.

12. **Динамические изменения иммунологической реактивности при моделированном спаечном процессе в брюшной полости / М.С. Гомон, А.И. Бежин, В.А. Липатов, А.Л. Локтионов, Б.С. Суковатых, М.А. Касьянова, А.И. Конопля, А.В. Беседин // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – № 1. – С. 35-37.**
13. Доклиническое исследование метилцеллюлозы в профилактике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / А.Д. Мясников, В.А. Липатов, Т.А. Панкрушева, Е.В. Кобзарева // Клин. исследования лекарственных веществ : материалы Второй Междунар. конф. – М., 2002. – С. 128-129.
14. Ефременков, А.М. Интраоперационные способы профилактики спаечного процесса брюшной полости / А.М. Ефременков, В.А. Липатов, К.С. Трофимов // Детская хирург. служба Белгород. обл. Достижения. Перспективы развития / отв. ред. А.И. Тулинов. – Белгород : Политерра, 2009. – С. 74-78.
15. Ефременков, А.М. Перспективы применения иммуномодулирующей терапии для профилактики спаечной болезни / А.М. Ефременков, В.А. Липатов // Детская хирург. служба Белгород. обл. Достижения. Перспективы развития / отв. ред. А.И. Тулинов. – Белгород : Политерра, 2009. – С. 69-70.
16. Изменения индексов активности регенерации мезотелия при использовании иммунологических препаратов для профилактики спаечного процесса брюшной полости / М.С. Гомон, А.И. Конопля, В.А. Липатов, А.Л. Локтионов, А.С. Новиков, Д.А. Вербицкий, В.А. Жуковский // Журн. теорет. и практ. медицины. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 298-300.
17. Изменения кислородзависимой функции нейтрофилов при спаечном процессе брюшной полости в эксперименте / В.А. Липатов, М.С. Гомон, А.Л. Локтионов, А.В. Беседин, И.Л. Локтионова // Актуальные направления научных исследований : материалы конф. молодых ученых ЦФО РФ (Калуга, 25-27 нояб. 2009 г.). – Калуга, 2009. – С. 82-85.
18. Изучение морфологических изменений в брюшной полости при моделировании спаечного процесса и его профилактике / А.И. Конопля, В.А. Липатов, А.Л. Локтионов, М.С. Гомон // Университетская наука: теория, практика, инновации : сб. тр. 74-й науч. конф. КГМУ, сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отд-ния РАЕН. – Курск, 2009. – Т. 2. – С 167-170.
19. К вопросу о биосовместимости полимерного геля при внутритканевой имплантации / В.А. Липатов, М.А. Затолокина, С.В. Лазаренко, М.П. Вашин / Инновации в медицине : материалы третьей Междунар. дистанционной науч. конф. – Курск, 2010. – С. 121-124.
20. Клиническая эффективность внутрибрюшной имплантации противоспаечного средства «Мезогель» после рассечения абдоминальных спаек, вызвавших кишечную непроходимость / В.А. Липатов, Д.А. Вербицкий, Б.С. Суковатых, А.А. Дубонос, В.А. Жуковский, А.И. Бежин, Ю.Ю. Блинков, О.З. Ахметшина // Альманах ин-та хирургии им. А.В. Вишневского. – 2008. – Т 3, № 2(1). – С. 33-34.
21. **Клиническая эффективность внутрибрюшной имплантации противоспаечного средства «Мезогель» / Б.С. Суковатых, А.И. Бежин, В.А.**

Липатов, В.А. Лазаренко, А.А. Дубонос, В.А. Жуковский // Вестн. новых мед. технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 16-18.

22. Клиническая эффективность противоспаечного геля / В.А. Липатов, А.А. Дубонос, В.А. Жуковский, Д.А. Вербицкий, А.Д. Мясников, Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, С.А. Ештокин, А.А. Нетяга // Здоровье и образование в XXI веке : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф. – М., 2006. – С. 304.
23. Кобзарева, Е.В. Исследование некоторых свойств геля метилцеллюлозы, использующегося в профилактике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / Е.В. Кобзарева, Е.И. Бачурина, В.А. Липатов // Тр. 67-й науч. сес. КГМУ и отд-ния медико-биолог. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. – Курск, 2002. – Ч. 2. – С. 91-92.
24. Кожухов, М.В. Влияние внутрибрюшного введения гипохлорита натрия на регенерацию брюшины в эксперименте / М.В. Кожухов, В.А. Липатов // Стимуляция регенерации в хирургии : метод. указания по материалам докл. регион. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2005. – С. 64-65.
25. **Коррекция иммунологических расстройств при использовании противоспаечных профилактических имплантатов в эксперименте / В.А. Лазаренко, А.И. Конопля, А.И. Бежин, В.А. Липатов, М.С. Гомон, А.Л. Локтионов, В.А. Жуковский // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 122-129.**
26. **Коррекция нарушений иммунитета при экспериментальном спаечном процессе брюшной полости с использованием дерината и лонгидразы / В.А. Лазаренко, А.И. Бежин, В.А. Липатов, М.С. Гомон, А.Л. Локтионов, В.А. Жуковский // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 37-43.**
27. Лазаренко, В.А. К вопросу о рациональности использования препаратов с гиалуронидазной активностью с целью профилактики послеоперационной спаечной болезни брюшины и ее осложнений / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, А.М. Ефременков // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2009. – № 1 (13). – С. 39-40.
28. Липатов, В.А. Внутрибрюшное применение стимуляторов репаративных процессов с целью профилактики послеоперационной внутрибрюшной адгезии / В.А. Липатов, А.Д. Мясников // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. тр. 71-й науч. конф. КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. центра РАМН. – Курск, 2006. – Т. 1. – С. 222-223.
29. Липатов, В.А. Изучение возможности применения геля метилцеллюлозы для внутрибрюшного введения в профилактике спаечной болезни / В.А. Липатов, В.А. Синьков, А.А. Мартынцев // Здоровье и образование в XXI веке : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. – С. 380-381.
30. Липатов, В.А. К вопросу о регламентации научно-экспериментальной деятельности с использованием животных / В.А. Липатов, О.В. Молчанова // Здоровье и образование в XXI веке : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. – С. 380.
31. Липатов, В.А. К вопросу о современных принципах профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В.А. Липатов //

Здоровье и образование в XXI веке : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. – С. 381-382.
32. Липатов, В.А. К вопросу профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В.А. Липатов // Здоровье и образование в XXI веке : материалы Третьей междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 29-31 марта 2002 г.). – М., 2002. – С. 256-257.
33. Липатов, В.А. Макроморфологическая классификация спаек брюшной полости / В.А. Липатов, А.Д. Мясников // Хирургия 2004 : материалы V Рос. форума (Москва, 1-4 нояб. 2004 г.). – М., 2004. – С. 105-106.
34. Липатов, В.А. Место ксилазина в экспериментальной хирургии / В.А. Липатов, Д.А. Герасимов // Актуальные направления науч. исследований : материалы конф. молодых ученых ЦФО РФ (Калуга, 25-27 нояб. 2009 г.). – Калуга, 2009. – С. 79-82.
35. Липатов, В.А. Микробиологическое исследование эфиров целлюлозы, применяемых для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В.А. Липатов, О.Д. Печенин, Е.В. Кобзарева // Актуальные вопросы военной и практ. медицины : сб. тр. IV науч.-практ. конф. врачей Приволжско-Уральского военного округа (Оренбург, 28-29 нояб. 2003 г.). – Оренбург, 2003. – С. 217-219.
36. Липатов, В.А. О патогенетической направленности противоспаечных профилактических мероприятий / В.А. Липатов // Здоровье и образование в XXI веке : материалы Третьей междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 29-31 марта 2002 г.). – М. 2002. – С. 257-258.
37. Липатов, В.А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В.А. Липатов // Клин. анатомия и эксперим. хирургия. – 2005. – Вып. 5. – С. 163-168.
38. Липатов, В.А. Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости методом семантического дифференциала / В.А. Липатов, В.В. Григорян / Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины : материалы Второй Рос. науч.-практ. конф. (Орел, 26-27 апр. 2001 г.). – Орел, 2001. – С. 85-86.
39. Липатов, В.А. Оценка спаечного процесса и реакции тканей органов брюшной полости при использовании полимерных гемостатических имплантатов / В.А. Липатов, Д.А. Герасимов // Актуальные вопросы хирургии : материалы науч. конф. с междунар. участием. – Курск, 2011. – С. 20.
40. Липатов, В.А. Перспективы применения вязких биоинертных гелей для профилактики послеоперационных спаечных осложнений / В.А. Липатов, А.М. Ефременков, В.А. Лазаренко // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2009. –№ 1 (13). – С. 40.
41. Липатов, В.А. Полимерные гели как разобщающая и депонирующая среда при изучении регенерации поврежденной брюшины / В.А. Липатов, В.А. Жуковский, Д.А. Вербицкий / Актуальные направления научных исследований : материалы конф. молодых ученых ЦФО РФ (Калуга, 25-27 нояб. 2009 г.). – Калуга, 2009. – С. 87-88.

42. Липатов, В.А. Применение стимуляторов репаративных процессов с целью профилактики послеоперационной внутрибрюшной адгезии / В.А. Липатов, А.А. Дедков, А.С. Новиков // Внедрение инновационных технологий в хирург. практику (фундаментальные и прикладные аспекты : материалы дистанционной науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию со дня рождения проф. А.П. Соколова. – Пермь, 2007. – С. 139-140.
43. Липатов, В.А. Применение эфиров целлюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В.А. Липатов // Вестн. РГМУ. – 2004. – № 8 (39). – С. 76-78.
44. Липатов, В.А. Применение эфиров целлюлозы для профилактики послеоперационного спайкообразования / В.А. Липатов, В.А. Жуковский, А.Д. Мясников // Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : материалы V Междунар. конф. (Москва, 24-25 янв. 2006 г.). – М., 2006. – С. 93-94.
45. Липатов, В.А. Роль коэффициента компетентности экспертов-хирургов в разработке математических систем оценки выраженности спаечного процесса брюшной полости / В.А. Липатов, А.В. Гармашов // Сб. работ 68-й итог. науч. сес. КГМУ и отд-ния медико-биол. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. – Курск, 2002. – Ч. 1. – С. 284-285.
46. Липатов, В.А. Роль цитологического исследования в изучении регенераторно-репаративных процессов при повреждении брюшины / В.А. Липатов // Новые технологии в медицине (экспериментальные, клинические, морфологические и социальные аспекты) : материалы конф., посвящ. 65-летию каф. оперативной хирургии и топогр. анатомии ВГМУ. – Волгоград : Принт, 2004. – Вып. 3. – С. 243-245.
47. Липатов, В.А. Спаечная болезнь брюшины и ее осложнения на догоспитальном этапе / В.А. Липатов // Догоспитальный этап мед. помощи: традиции и стереотипы : материалы 4 Рос. науч. форума (Москва, 20-23 окт. 2003 г.). – М., 2003. – С. 32-33.
48. Липатов, В.А. Спаечная болезнь брюшины как полиэтиологическое мультифакториальное заболевание / В.А. Липатов, А.Д. Мясников // Медико-биол. аспекты мультифакториальной патологии : сб. материалов Рос. науч. конф. с междунар. участием. – Курск, 2006. – Т. 1. – С. 324-329.
49. Липатов, В.А. Спаечный процесс брюшной полости как типичная биологическая реакция / В.А. Липатов // Актуальные проблемы мед. биологии : сб. науч. тр., посвящ. 65-летию открытия каф. биологии в Сибирском (Томском) мед. ун-те / под ред. Н.Н. Ильинских. – Томск, 2002. – С. 119-121.
50. Липатов, В.А. Спаечный процесс брюшной полости: проблемы терминологии / В.А. Липатов // Здоровье и образование в XXI веке : материалы Третьей междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 29-31 марта 2002 г.). – М., 2002. – С. 258.
51. Липатов, В.А. Способ прогнозирования развития спаечной болезни и определения показаний к ее профилактике после абдоминальных операций /

В.А. Липатов, Д.О. Рубанченко // Медицина и качество жизни. – 2008. – № 3. – С. 19.
52. Модель острого распространенного перитонита в эксперименте / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, Ю.Ю. Блинков, Д.В. Скориков // Университетская наука: теория, практика, инновации : сб. тр. 74-й науч. конф. КГМУ, сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отд-ния РАЕН. – Курск, 2009. – Т. 1. – С. 333-335.
53. **Морфологические изменения в брюшной полости при использовании иммуномодуляторов для профилактики послеоперационного спаечного процесса / В.А. Лазаренко, А.И. Конопля, А.И. Бежин, В.А. Липатов, М.С. Гомон, А.Л. Локтионов, В.А. Жуковский // Вестн. новых мед. технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 9-13.**
54. Морфологические изменения двенадцатиперстной кишки при моделировании спаечного процесса в брюшной полости у крыс / А.А. Булаткин, М.О. Татаринцева, А.Б. Попова, В.А. Липатов, Т.А. Ишунина // Вестн. РГМУ. – 2008. – № 2/61. – С. 269-270.
55. Мясников, А.Д. К вопросу моделирования спаечного процесса брюшной полости / А.Д. Мясников, В.А. Липатов // Сб. науч. тр. по медицине. – Тула, 2002. – Вып. 1. – С. 78-79.
56. Мясников, А.Д. К вопросу о современных принципах профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / А.Д. Мясников, В.А. Липатов // Современные подходы науки и практики в хирургии : сб. науч. тр. Межрегион. конф. хирургов. – Воронеж, 2002. – С. 154-157.
57. Мясников, А.Д. Критерии эффективности противоспаечных профилактических средств, разрабатываемых в эксперименте / А.Д. Мясников, В.А. Липатов, А.В. Гармашов // Сб. работ 68-й итог. науч. сес. КГМУ и отд-ния медико-биол. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. – Курск, 2002. – Ч. 1. – С. 291-292.
58. Мясников, А.Д. Метилцеллюлоза в профилактике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / А.Д. Мясников, В.А. Липатов, А.И. Бежин // Актуальные проблемы современной хирургии : тр. Междунар. хирург. конгр. – М., 2003. – С. 256.
59. Мясников, А.Д. Послеоперационный спаечный процесс брюшной полости и эндовидеохирургия / А.Д. Мясников, В.А. Липатов // Миниинвазивная хирургия в клинике и эксперименте (профессиональные, учебно-методические и социальные аспекты) : материалы Рос. науч.-практ. конф. – Пермь, 2003. – С. 114-116.
60. Мясников, А.Д. Современные аспекты профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / А.Д. Мясников, В.А. Липатов, А.И. Бежин // Актуальные вопросы видеоэндохирургических вмешательств в хирургии и гинекологии // Сб. науч. тр. – Воронеж, 2002. – С. 91-94.
61. Мясников, А.Д. Экспериментальное обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики рецидива спаечной болезни / А.Д. Мясников, В.А. Липатов // Тр. 67-й науч. сес. КГМУ и отд-ния медико-биол. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. – Курск, 2002. – Ч. 1. – С. 94-95.

62. Нетяга, А.А. Изучение процессов регенерации брюшины в изолированных условиях / А.А. Нетяга, В.А. Липатов, Л.В. Гайдукова // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2005. – № 2. – С. 57-63.
63. Оптимизация подходов к изучению отдаленных результатов хирургического лечения спаечной болезни брюшины и ее осложнений / В.А. Липатов, Ю.Ю. Блинков, А.А. Дубонос, Д.О. Рубанченко // Университетская наука: теория, практика, инновации : сб. тр. 74-й науч. конф. КГМУ, сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отд-ния РАЕН. – Курск, 2009. – Т. 1. – С 337-339.
64. Особенности течения раннего послеоперационного периода у больных острой спаечной кишечной непроходимостью при применении для профилактики ее рецидивов противоспаечного геля / Б.С. Суковатых, В.А. Липатов, А.А. Дубонос, Д.О. Рубанченко, Н.В. Праведникова // Актуальные аспекты управления здоровьем населения : сб. науч. тр. / под общ. ред. И.А. Камаева. – Н. Новгород, 2007. – С. 253-255.
65. Острая спаечная кишечная непроходимость в хирургическом стационаре / А.С. Сотников, В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, А.М. Ефременков, А.А. Булаткин // Актуальные вопросы хирургии : материалы науч.-практ. конф. хирургов Центр. Федерал. округа РФ. – Белгород, 2010. – С. 291-293.
66. Патогенетические подходы к мероприятиям по вторичной профилактике послеоперационной спаечной болезни и рецидивов спаечной кишечной непроходимости / В.А. Липатов, Б.С. Суковатых, А.А. Дубонос, Д.А. Вербицкий, В.А. Жуковский, А.И. Бежин, Ю.Ю. Блинков, М.А. Касьянова // Журн. теорет. и практ. медицины. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 362-365.
67. Первый опыт внутрибрюшного применения противоспаечного геля с целью профилактики рецидива спайкообразования / В.А. Липатов, А.А. Дубонос, В.А. Жуковский, Д.А. Вербицкий, А.Д. Мясников, Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, С.А. Ештокин // Клин. анатомия и эксперим. хирургия. – 2007. – Вып. 7. – С. 85-89.
68. Первый опыт применения противоспаечного рассасывающегося средства «Мезогель» при остром аппендиците / В.А. Лазаренко, Б.С. Суковатых, А.И. Бежин, В.А. Липатов, А.А. Дубонос, В.А. Жуковский // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1. – С. 51-55.
69. Перспективы использования эфиров целлюлозы в амбулаторной хирургии / В.А. Липатов, А.Д. Мясников, В.А. Жуковский, А.А. Нетяга // Амбулаторная хирургия. – 2004. – № 4. – С. 126.
70. Применение рометара в экспериментальной хирургии / В.А. Липатов, С.В. Костин, О.В. Зайцев, А.М. Ефременков // Материалы I Всерос. конф. молодых ученых-медиков, организованной Воронеж. гос. мед. акад. и Курским гос. мед. ун-том / под ред. Е.И. Есауленко, А.И. Лазарева. – Воронеж, 2007. – Т. 2. – С. 212-213.
71. Прогнозирование развития спаечной болезни и определения показаний к ее профилактике после абдоминальных операций / В.А. Липатов, Д.О. Рубанченко, Ю.Ю. Блинков, А.А. Дубонос, С.А. Ештокин, М.А. Касьянова // Инновации в медицине : материалы I Междунар. дистанционной науч. конф. – Курск, 2008. – С. 143-145.

72. Профилактика послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости / Д.А. Вербицкий, В.А. Липатов, И.В. Слепцов, А.А. Нетяга, В.Е. Немилов, С.Ю. Коровичева, О.З. Ахметшина // Современные подходы к разработке и клин. применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : материалы V Междунар. конф. (Москва, 24-25 янв. 2006 г.). – М, 2006. – С. 94-95.
73. Ранняя спаечная кишечная непроходимость как причина релапаротомий / Б.С. Суковатых, С.А. Ештокин, Ю.Ю. Блинков, А.Д. Мясников, В.А. Липатов, А.А. Дубонос // Новые технологии в хирургии : сб. тр. Междунар. хирург. конгр. (Ростов-на-Дону, 5-7 окт. 2005 г.). – Ростов н/Д, 2005. – С. 139.
74. Результаты применения противоспаечного геля «Мезогель» в комплексном лечении больных с острой спаечной кишечной непроходимостью / В.А. Жуковский, Ю.В. Пелипась, Д.А. Вербицкий, В.А. Липатов // Мед. акад. журн. – 2007. – Т. 7, № 3. – С. 86-88 (Прил. 10).
75. Роль хронического асептического гранулематозного перитонита в патогенезе послеоперационного спайкообразования / В.А. Липатов, Е.С. Романова, А.А. Нетяга, А.А. Мартынцев, В.В. Синьков // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2003. – № 2. – С. 43-45.
76. Скипидарников, А.А. Общее обезболивание при остром и хроническом хирургическом эксперименте / А.А. Скипидарников, А.Н. Кудинова, В.А. Липатов // Здоровье и образование в XXI веке : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. – С. 570.
77. Современная семиотика острой спаечной кишечной непроходимости / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, А.С. Сотников, А.М. Ефременков, А.А. Булаткин, С.В. Лазаренко // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 292-296.
78. Состояние адаптивного иммунитета при использовании «Мезогеля» и «Купренила» в условиях экспериментального спаечного процесса в брюшной полости / А.М. Ефременков, С.Б. Николаев, В.А. Липатов, А.И. Конопля / Фундаментальные исследования. – 2011, № 11, ч. 3. – С. 606-610.
79. Способ профилактики интраоперационного высыхания брюшины / А.И. Бежин, В.А. Липатов, Ю.А. Гридасов, В.В. Григорян // Актуальные проблемы экологии, эксперим. и клин. медицины :материалы Второй рос. науч.-практ. конф. (Орел, 26-27 апр. 2001 г.). – Орел, 2001. – С. 53-54.
80. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, Ю.Ю. Блинков, Д.В. Скориков // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2008. – № 4. – С. 128-132.
81. Экспериментальное и клиническое обоснование применения водного геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы для профилактики рецидива острой спаечной кишечной непроходимости / Б.С. Суковатых, В.А. Липатов, А.А. Дубонос, М.А. Касьянова, В.А. Жуковский // Анналы хирургии. – 2008. – № 4. – С. 49-52.
82. Экспериментальное исследование противоспаечной эффективности D-пеницилламина в сочетании с «Мезогелем» при различных способах введения / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, А.М. Ефременков, В.А.

Жуковский, А.А. Булаткин, Д.А. Вербицкий, Н.Н. Григорьев // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 56-65.

83. Экспериментальное исследование эффективности иммобилизированных форм гипохлорита натрия в лечении распространенного перитонита / Ю.Ю. Блинков, С.А. Ештокин, В.А. Липатов, Б.С. Суковатых // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – № 1. – С. 33-35.

84. Эффективность антиспаечного средства с барьерным действием «Мезогель» после рассечения спаек у пациентов с острой спаечной кишечной непроходимостью / Б.С. Суковатых, А.Д. Мясников, А.И. Бежин, В.А. Лазренко, В.А. Липатов, А.А. Дубонос, В.А. Жуковский, Д.А. Вербицкий // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 5. – С. 29-32.

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. **Способ лечения распространенного перитонита : пат. 2339368 Рос. Федерация: МПК7 А61К31/14, А61К31/04, А61К31/717 / Блинков Ю.Ю., Суковатых Б.С., Ештокин С.А., Липатов В.А., Костин С.В., Беседин А.В., Окунев О.А., Ефременков А.М., Зайцев О.В., Ненахов А.А., Скориков Д.В., Стародубцева Е.В. ; заявители и патентообладатели Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю. – № 2007110987/14 ; заявл. 26.03.2007 ; опубл. 27.11.2008, Бюл. № 22.**
2. **Способ моделирования острого перитонита : пат. 2246265 Рос. Федерация: МПК7 А61К31/711, А61К31/717, А61Р41/00 / Блинков Ю.Ю., Липатов В.А., Суковатых Б.С., Ештокин С.А., Костин С.В., Беседин А.В., Окунев О.А., Ефременков А.М., Зайцев О.В., Ненахов А.А., Скориков Д.В., Стародубцева Е.В. ; заявители и патентообладатели Блинков Ю.Ю., Липатов В.А. – № 2007119763/14 ; заявл. 28.05.2007 ; опубл. 10.11.2008, Бюл. № 21.**
3. **Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости : пат. 2217801 Рос. Федерация : МПК7 А61К31/711, А61К31/717, А61Р41/00 / Липатов В.А., Бежин А.И., Мясников А.Д., Панкрушева Т.А., Веденьев Ю.И. ; заявитель и патентообладатель Липатов В.А. – № 2001128331/14 ; заявл. 18.10.2001 ; опубл. 27.06.2003, Бюл. № 33.**
4. **Способ прогнозирования развития спаечной болезни и определения показаний к её профилактике после абдоминальных операций : пат. 2336025 Рос. Федерация : МПК7 А61В10/00 / Суковатых Б.С., Липатов В.А., Букреева А.Е., Вожжова Л.А., Рубанченко Д.О., Творогов С.В., Петухов И.М., Дубонос А.А., Праведникова Н.В., Ештокин С.А., Валуйская Н.М., Блинков Ю.Ю., Касьянова М.А. ; заявители и патентообладатели Суковатых Б.С., Липатов В.А. – № 2007113370/14 ; заявл. 10.04.2007 ; опубл. 20.10.2008, Бюл. № 29.**
5. **Способ профилактики интраоперационного высыхания брюшины при операциях на органах брюшной полости : пат. 2199325 Рос. Федерация : МПК7 А61К31/717, А61В17/00,А61Р41/00 / Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Кобзарева Е.В., Липатов В.А., Григорян В.В. ; заявитель Курск. гос. мед.**

ун-т ; патентообладатели Бежин А.И., Липатов В.А. - № 2001105466/14 ; заявл. 26.02.2001; опубл. 27.02.2003, Бюл. № 6.

6. **Способ профилактики образования послеоперационных спаек : пат. 2363476 Рос. Федерация : МПК7 А61К31/711, А61К31/717, А61Р41/00 / Гомон М.С., Липатов В.А., Конопля А.И., Бежин А.И., Локтионов А.Л., Касьянова М.А., Суковатых М.Б., Годова А.Ю. ; заявители и патентообладатели Гомон М.С., Липатов В.А. – № 2007147670/14 ; заявл. 20.12.2007 ; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 22.**
7. **Способ профилактики образования спаек серозных полостей : пат. 2225171 Рос. Федерация : МПК7 А61В17/00, А61К31/717, А61Р41/00 / Липатов В.А., Мясников А.Д., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Веденьев Ю.И. ; заявитель и патентообладатель Курск. гос. мед. ун-т – № 2002105340/14 ; заявл. 26.02.2002 ; опубл. 10.03.2004, Бюл. № 7.**
8. **Способ профилактики полостных спаек : пат. 2447848 Рос. Федерация : МПК7 А61В17/00, А61К31/717, А61К31/145, А61Р41/00 / Лазаренко В.А., Бежин А.И., Липатов В.А., Булаткин А.А., Ефременков А.М. ; заявитель и патентообладатель Курск. гос. мед. ун-т – № 2010131096/14 ; заявл. 26.07.2010 ; опубл. 20.04.2012, Бюл. № 4.**
9. **Способ профилактики рецидива спайкообразования брюшной полости : пат. 2221495 Рос. Федерация : МПК7 А61В17/00, А61К31/717 / Липатов В.А., Бежин А.И., Мясников А.Д., Панкрушева Т.А., Веденьев Ю.И. ; заявитель и патентообладатель Липатов В.А. – № 2001128330/14 ; заявл. 18.10.2001 ; опубл. 27.06.2003, Бюл. № 2.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АОК – антителобразующие клетки, тыс./селезенка
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ГИО – гуморальный иммунный ответ
ИАФ – индекс активности фагоцитоза, ед.
ИСН – индекс стимуляции нейтрофилов, ед.
КАн – коэффициент активации на неопсонизированный зимозан
КАо – коэффициент активации на опсонизированный зимозан
КГМУ – Курский государственный медицинский университет
КО – коэффициент опсонизации
МИ – мононуклеарный индекс
МЦ – метилцеллюлоза
НСТ-сп. – спонтанный тест восстановления нитросинего тетразолия, %
НСТ-ст. – стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия, %
РАМН – Российская академия медицинских наук
РК – разница кариоцитов
РМ – разница массы лимфоузлов
СББ – спаечная болезнь брюшины
СКН – спаечная кишечная непроходимость
СПБП – спаечный процесс брюшной полости
ФАТ – фактор активации тромбоцитов

ФНО – фактор некроза опухолей
ФП – фагоцитарный показатель, %
ФРИС – формула расстройств иммунной системы
ФРН – функциональный резерв нейтрофилов, ед.
ФЧ – фагоцитарное число, абс.
ЭБ – эритроциты барана
Na-КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы