

На правах рукописи

Поройский Сергей Викторович

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНО-
СТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ**

**14.01.17 – хирургия
14.03.02 – патологическая анатомия**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград – 2012 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Государственном бюджетном учреждении «Волгоградский медицинский научный центр»

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Воробьев Александр Александрович**
доктор медицинских наук, профессор,
лауреат Государственной премии РФ **Туманов Владимир Павлович**

Официальные оппоненты:

Быков Александр Викторович

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургических болезней и нейрохирургии ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Доманин Андрей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской патологической анатомией ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Чередников Евгений Федорович

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2012 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.03 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздравсоцразвития России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.)

Автореферат разослан «__» _____ 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Л.Д. Вейсгейм

Актуальность проблемы

Проблема послеоперационного спайкообразования и связанного с ним целого ряда осложнений до настоящего времени является одной из ключевых проблем абдоминальной хирургии. Увеличивающийся объем и количество выполняемых оперативных вмешательств, определяет увеличение количества повторных хирургических операций по поводу осложнений спаечной природы [Матвеев Н.Л. и соавт., 2007; Воробьев А.А., 2007; Ellis H. 2005]. По данным различных авторов, послеоперационное спайкообразование обнаруживается у 70–93% больных, перенесших полостные операции, возрастая при гинекологических вмешательствах до 97% [Беженарь В.Ф., 2011; di Zerega G.S., 2008]. Послеоперационные спайки резко нарушают качество жизни, приводят к затруднению повторных доступов, непроходимости тонкой кишки [Чекмазов И.А., 2008, Alray Z., 2008], хроническим абдоминальным и тазовым болям [di Zerega G.S., 2008], женскому бесплодию. Спайки становятся причиной тяжелых послеоперационных осложнений зачастую требующих повторного оперативного вмешательства и являющихся основной причиной смерти в 17,8% случаев, при этом летальность после повторных оперативных вмешательств достигает 25% [Alray Z., 2008]. 35% женщин, перенесших открытую гинекологическую операцию, будет вновь обращаться к врачам по поводу симптомов спаечного процесса, а у 1,9% из них в течение 10 лет заболевание осложнится спаечной кишечной непроходимостью [Любченко Н.В., 2000]. При этом оперативное вмешательство является одновременно способом лечения спаечных осложнений и основной причиной вновь образующихся сращений. Вынужденно проводимый адгезиолиз увеличивает длительность наркоза, времени операции и периода восстановления, приводя к риску хирургических осложнений: повреждения внутренних органов, кровопотере, формированию свищей [Гушул А.В., 2010; Ellis H., 2005]. Ранее выполненные операции увеличивают время доступа в среднем на 18 мин [Coleman M.G., et al. 2000], в 19% случаев приводя к случайным энтеротомиям [Плечев В.В., 2008; Ellis H., 2005]. Риск повторной операции, увеличивается с каждой последующей, достигая после пятой 47%. Эти обстоятельства определили потребность в профилактическом направлении в отношении послеоперационного спайкообразования. Реализация данного направления возможна лишь при четком представлении механизмов адгезиогенеза, каждый из которых может стать определенной точкой приложения для профилактического воздействия. При этом целесообразно рассматривать не профилактику спаечной болезни, а профилактику спаек. Существующие способы профилактики послеоперационного спайкообразования воздействуют на уже запущенный операционной травмой процесс адгезиогенеза – противовоспалительные, фибринолитические, разобщающие средства, по возможности снижая риск образования спаек в местах их применения [Мударисов Р.Р., 2011; Матвеев Н.Л. и соавт., 2007; Ahmad G., 2008]. Однако непрогнозируемость процесса формирования

спаек не исключает их образования в других отделах брюшины. Данный факт определяет необходимость рассмотрения совокупной реакции брюшины на операционную травму различного объема, учитывая ее представление не только как о «серозном покрове» брюшной полости, а как самостоятельной функциональной анатомической единице, обладающей собственной иннервацией, кровоснабжением, лимфооттоком, специфической функциональной активностью, включая паракринную функцию, реализуемую эндотелиоцитами ее сосудистого русла. Важнейшим условием нормального функционального состояния брюшины является адекватная работа системы ее микроциркуляции. При этом основным регуляторным фактором реакции микроциркуляторного русла брюшины является эндотелиальная сосудистая выстилка, определяющая не только изменение сосудистого тонуса, скорости кровотока, гемостаза, но и выполняющая важнейшую паракринную функцию, синтезируя и выделяя биологически активные факторы, участвующие в процессах воспаления, репарации, неоангеогенеза [Петухов В.А., 2008]. В связи с этим, исследование послеоперационной реакции эндотелия сосудов, микроциркуляторной системы брюшины на операционную травму, может стать прямым связующим звеном между морфологическими и функциональными изменениями брюшины, являющейся основным «полем» реализации адгезиогенеза. В основе доминирующих в настоящее время теорий адгезиогенеза, основным пусковым фактором, потенцирующим послеоперационные изменения брюшины и формирование сращений, является воспалительный процесс. При этом отсутствуют данные о характере изменений эндотелиальной функции и, следовательно, эндотелиального ответа на воздействие операционной травмы различного объема, которые могут рассматриваться как предшествующая («более ранняя») воспалению ступень послеоперационного ответа брюшины. Определение пускового момента морфологического ответа брюшины и последующих этапов адгезиогенеза позволит определить точку терапевтического воздействия, влияние на которую станет «дирижером» послеоперационного репаративного ответа брюшины, а следовательно и выраженности спаечного процесса. При этом в изученной нами литературе отсутствуют данные о характере и динамике влияния операционной травмы различного объема на: состояние микроциркуляторного русла брюшины и функциональную активность его эндотелия, динамику морфологической реакции различных отделов брюшины, состояния резорбционной функции брюшины, организацию перитонеальной жидкости и как финал данной цепи – адгезиогенез. Полученные данные позволяют определить новые подходы к патогенетической профилактике, диагностике и прогнозированию послеоперационного спайкообразования. Выше изложенное определяет цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: получить новые данные о патогенезе послеоперационного спайкообразования брюшной полости с учетом состояния эндотелиальной системы сосудов брюшины, для разработки нового направления

патогенетической профилактики, прогнозирования и диагностики послеоперационного адгезиогенеза.

Задачи исследования:

1) В эксперименте разработать комплексный морфо-функциональный подход к изучению патогенеза послеоперационного спайкообразования, для получения прогностических критериев этого процесса, разработки и обоснования новых способов его профилактики и диагностики.

2) В эксперименте получить новые данные о влиянии операционной травмы различного объема на скорость локального кровотока брюшины, эндотелий зависимую и эндотелий независимую вазодилатацию ее сосудов в динамике послеоперационного периода.

3) Дать оценку антитромботической функции эндотелия в динамике после воздействия операционной травмы различного объема, путем определения специфического маркера эндотелиальной дисфункции vWF в эксперименте.

4) Определить динамику послеоперационной экспрессии маркеров эндотелий зависимой вазодилатации (e-NOS) и эндотелий зависимой вазоконстрикции (Эндотелин-1) сосудов брюшины, при стандартной операционной травме, дополненной ампутацией матки с придатками в эксперименте.

5) В эксперименте определить динамику послеоперационной экспрессии маркеров апоптоза эндотелиоцитов сосудов брюшины (Caspasa-3, TRAIL), провоспалительного апоптотического фактора (NF-κB), а также апоптотический индекс эндотелиоцитов при воздействии стандартной операционной травмы, дополненной ампутацией матки с придатками.

6) Используя предложенные критерии дать морфологическую и морфометрическую характеристику послеоперационной реакции топически и функционально отличных отделов брюшины при воздействии операционной травмы различного объема в эксперименте.

7) Используя новую экспериментальную модель, дать сравнительную количественную оценку динамики послеоперационного состояния резорбционной функции брюшины при воздействии операционной травмы различного объема.

8) Дать характеристику и определить прогностическую значимость послеоперационной динамики фибриногена, коллоидно-кристаллоидных взаимоотношений и клеточного состава перитонеальной жидкости при воздействии операционной травмы различного объема в эксперименте.

9) Определить зависимость объема операционной травмы с распространенностью и морфологическими особенностями послеоперационного спаечного процесса брюшной полости в эксперименте.

10) Определить взаимосвязь объема операционной травмы с уровнем фибриногена, половых гормонов (эстрадиол, ФСГ) крови и распространенностью послеоперационного спаечного процесса брюшной полости у женщин, перенесших гистерэктомию с придатками и без придатков для патогенетического

обоснования противоспаечных возможностей заместительной терапии половыми гормонами.

11) Дать экспериментальное обоснование новому способу патогенетической профилактики послеоперационного спайкообразования, используя соединения с эндотелийпротективным действием («Сулодексид» (Вессел-Дуэ Ф), новое ГАМК-производное соединение РГПУ-189).

12) Дать экспериментальное и клиническое обоснование способу диагностики и дифференциальной диагностики послеоперационного спайкообразования с использованием дистанционного тепловидения и его сочетания с ультразвуковым методом.

Научная новизна

Впервые разработана и применена методика комплексного экспериментального исследования патогенеза послеоперационного спайкообразования, включающая следующую интеллектуальную собственность:

- впервые разработаны и применены в исследовании новые экспериментальные модели воспроизведения стандартной операционной травмы различного объема (Патент РФ на изобретение №2374699 от 27.11.2009) и оценки резорбционной функции брюшины (Патент РФ на изобретение №2400821 от 27.09.10);
- впервые разработаны и применены в эксперименте новые компьютерные программы, оптимизирующие анализ лабораторных данных при диагностике состояния для реализации комплекса цито-биохимического исследования перитонеальной жидкости (Патенты на программы для ЭВМ: №2009616949 от 15.12.2009, №2008612911 от 16.06.2008).
- впервые предложены и применены в эксперименте новые технические средства для реализации комплекса цито-биохимического исследования перитонеальной жидкости (Патенты РФ на полезные модели: №89954 от 2.12.09, №72405 от 20.04.2008).

Впервые изучена динамика послеоперационного изменения скорости локального кровотока брюшины при операционной травме различного объема.

Впервые, используя данные ультразвуковой оценки эндотелий зависимой и эндотелий независимой вазодилатации, антитромботической функции эндотелия сосудов брюшины, определен факт развития, динамика течения обратимой послеоперационной эндотелиальной дисфункции, выявлена ее прямая зависимость от объема операционной травмы.

Впервые, используя результаты иммуногистохимического исследования маркеров эндотелий зависимой вазодилатации (e-NOS) и эндотелийзависимой вазоконстрикции (Эндотелин-1), маркеров апоптоза (Caspasa-3, TRAIL, NF-κB,) определен механизм и исходы послеоперационной эндотелиальной дисфункции.

Расширены представления о морфологической реакции брюшины на операционную травму, впервые определен системный морфологический ответ функционально различных отделов брюшины на операционную травму

различного объема, сформулированы и дана оценка новых морфометрических критериев брюшины;

Впервые дана комплексная морфологическая характеристика динамики течения перитонеального перитонита различных отделов брюшины, установлена связь его проявлений с объемом операционной травмы и распространенностью спаечного процесса;

Впервые определен характер и динамика изменения резорбционной функции брюшины при воздействии операционной травмы различного объема;

Впервые дана комплексная характеристика и определено влияние операционной травмы различного объема на динамику фибриногена, коллоидно-кристаллоидных и клеточных составляющих перитонеальной жидкости, определена их прогностическая значимость в оценке регенераторного ответа брюшины, этапов адгезиогенеза и течения перитонеального перитонита.

Впервые определена связь объема операционной травмы, выраженности перитонеального перитонита с распространенностью и морфологическими особенностями послеоперационного спаечного процесса брюшной полости. При этом выявлено присутствие в образованных сращениях признаков асептического воспаления в литературно описанный срок окончательного формирования спайки.

Впервые в патогенезе послеоперационного спайкообразования выявлен эндотелий опосредованный механизм запуска цепи патофизиологических этапов адгезиогенеза, определивший точку приложения нового направления его патогенетической профилактики путем эндотелиопротекции.

Практическая значимость

Патогенетически обоснован и предложен к применению в клинической практике новый способ профилактики послеоперационного спайкообразования с использованием препарата с эндотелийпротективным действием «Сулодексид» (Вессел-Дуэ Ф) на этапе предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода, а также его применения в комплексе с послеоперационной заместительной терапией половыми гормонами.

Рекомендовано продолжить исследование нового ГАМК-производного средства РГПУ-189 с доказанным эндотелийпротективным действием, учитывая новые данные, расширяющие спектр его фармакологической активности в направлении профилактики послеоперационного спайкообразования.

Определены прогностические критерии состояния перитонеальной жидкости, характеризующие течение перитонеального перитонита и риск послеоперационного спайкообразования

Определены и предложены для клинического применения, при выполнении типичных гинекологических оперативных вмешательств, новые данные о распространенности послеоперационного спаечного процесса брюшной полости у женщин, перенесших гистерэктомию с придатками и без придатков.

В клиническую практику внедрен метод диагностики и дифференциальной диагностики болевых форм послеоперационных спаек с использова-

нием дистанционного тепловидения, усовершенствованного тестом с глюкозой и его сочетания с ультразвуковым методом.

Определено, что присутствие в анамнезе заболеваний, имеющих в основе патогенеза доказанный механизм эндотелиальной дисфункции, является фактором риска по образованию послеоперационных спаек.

Определено, что тепловизионно определяемый признак присутствия в образованных сращениях асептического воспаления, может явиться одним из критериев при определении срока выполнения хирургического адгезиолизиса.

Положения, выносимые на защиту

1) Комплексный морфо-функциональный подход к изучению патогенеза послеоперационного спайкообразования обладает валидностью и позволяет определить характер функционирования NO системы, выраженность послеоперационной эндотелиальной дисфункции, а также их связь с морфологическим строением брюшины, организацией перитонеальной жидкости, распространенностью спайкообразования, для разработки новых способов его профилактики и диагностики.

2) Операционный ответ брюшины связан с развитием эндотелиальной дисфункции ее сосудов, определяющей обратимое замедление скорости локального кровотока и характерные изменения при введении стимуляторов эндотелий зависимой и эндотелий независимой вазодилатации. При этом выраженность эндотелиальной дисфункции имеет прямую зависимость с объемом операционной травмы.

3) Послеоперационная эндотелиальная дисфункция сосудов брюшины сопровождается обратимым нарушением антитромботической функции эндотелия характеризующимся увеличением в плазме крови фибриногена, специфического маркера эндотелиальной дисфункции vWF и сдвигом коагуляционного гемостаза в протромботическую сторону.

4) Послеоперационная эндотелиальная дисфункция сосудов брюшины сопровождается обратимым нарушением медиаторной функции эндотелиоцитов, характеризуясь снижением маркера эндотелий зависимой вазодилатации – e-NOS и увеличением маркера эндотелий зависимой вазоконстрикции – эндотелина-1, срок исходного восстановления которых соответствует периоду регресса послеоперационной эндотелиальной дисфункции.

5) Развитие послеоперационной эндотелиальной дисфункции сосудов брюшины опосредовано TRAIL-зависимым механизмом, запускающим процесс клеточного апоптоза через систему активации внутриклеточных белков, включающих маркер апоптоза – Caspasa-3 и провоспалительного апоптотического фактора NF-κB, проявляясь на клеточном уровне увеличением индекса апоптоза, одновременно присутствием погибших эндотелиоцитов и восстановивших свою функцию, но обладающих провоспалительной активностью.

6) Послеоперационное повышение провоспалительной активности эндотелиоцитов является важным пусковым фактором системного морфологического ответа брюшины в виде «периоперационного перитонита», выражен-

ность и длительность гистологических, а также морфометрических признаков которого отличны в диафрагмальной брюшине, брюшине правого бокового канала и висцеральной брюшине тонкой кишки, определяя распространенность спаечного процесса.

7) Послеоперационная эндотелиальная дисфункция сосудов брюшины и перитонеальный перитонит обуславливают обратимое снижение перитонеальной резорбции, наиболее выраженное в 1 сутки послеоперационного периода, сроки восстановления которой имеют прямую зависимость от объема операционной травмы и сопоставимы с периодами регресса послеоперационной эндотелиальной дисфункции.

8) Периоперационный перитонит и снижение резорбционной функции брюшины определяют характерную динамику изменений уровня фибриногена, коллоидно-кристаллоидных взаимоотношений и клеточного состава перитонеальной жидкости, имеющих прямую зависимость с объемом операционной травмы и определяющих прогностические критерии острой и завершающей фаз перитонеального перитонита, а также риск спайкообразования.

9) Послеоперационные эндотелий опосредованные морфофункциональные изменения брюшины и перитонеальной жидкости определяют характерные макро- и микроскопические морфологические особенности адгезиогенеза, характеризующиеся: прямой зависимостью объема операционной травмы с уровнем спаечного процесса, средним объемом спайки, средним количеством спаек и отсутствием зависимости от объема операционной травмы их гистологического строения: преобладание плотной соединительной ткани, распространенной лимфогистиоцитарной инфильтрации, новообразованных артериол среднего диаметра и уменьшением выраженности мезотелизации спаек.

10) Распространенность и клинические проявления спаечного процесса у женщин, перенесших гистерэктомию с придатками и без придатков, имеют взаимосвязь с послеоперационным снижением уровня половых гормонов и повышением уровня фибриногена крови, определяя патогенетическую обоснованность применения с противоспаечной целью ранней заместительной терапии половыми гормонами.

11) В эксперименте соединения с эндотелийпротективным действием «Сулодексид» (Вессел-Дуэ Ф) и новое ГАМК-производное соединение РГПУ-189 показали патогенетическую обоснованность и эффективность при профилактике послеоперационного спайкообразования, воздействуя на ключевое звено адгезиогенеза – послеоперационную эндотелиальную дисфункцию.

12) Комплексное применение тепловизионного метода, дополненного глюкозным тестом, с ультразвуковым исследованием, показало свою информативность при клинической неинвазивной диагностике, дифференциальной диагностике болевых форм послеоперационных спаек брюшной полости, а также выборе сроков хирургического адгезиолиза.

Апробация работы и публикации.

Основные результаты исследований докладывались и обсуждались на международных научно-практических конференциях (г.Томск 2007, г.Астрахань 2007, 2008, г.Красноярск 2010), VIII научной международной конференции «Гомеостаз и эндозкология» (Шарм Эль Шейх (Египет), 2009), на всероссийских научно-практических конференциях (г.Пермь 2003, 2004, г.Курск 2005, г.Санкт-Петербург 2005, 2010, г.Оренбург 2009), Всероссийской конференции «Актуальные вопросы современной хирургии» (Астрахань, 2006), III Всероссийском хирургическом конгрессе «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» (г.Москва 2008), XIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов – симпозиум «Регионарное кровообращение и микроциркуляция в клинической практике» (г.Москва 2007, 2008), Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (г.Москва, 2008), IX Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2008), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перитонит» (г.Анапа, 2009), VI Всероссийском съезде анатомов, гистологов и эмбриологов России (г.Саратов 2009), IV Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостезиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (г.Москва 2009), II Всероссийском национальном конгрессе по лучевой диагностике и терапии (г.Москва 2007), V съезде ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (г.Москва 2008), III Всероссийской конференции «Новые информационные технологии в медицине» (г.Волгоград, 2008.), Международной научной конференции «Инновационные технологии в управлении, образовании, промышленности» (г.Астрахань, 2008) XI Всероссийском съезде хирургов (г.Волгоград, 2011), Всероссийской конференции, посвященная 65-летию общества хирургов и 25-летию общества хирургов КМВ (г.Пятигорск 2011), а также ежегодных итоговых научных конференциях Волгоградского государственного медицинского университета (г.Волгоград, 2003-2010).

Работа апробирована на заседании проблемной комиссии по хирургии совместно с сотрудниками кафедр факультетской хирургии, госпитальной хирургии, хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов, хирургических болезней и нейрохирургии ФУВ, патологической анатомии, нормальной физиологии, нормальной анатомии, лучевой диагностики и лучевой терапии, оперативной хирургии и топографической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, лаборатории сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолгГМУ. По теме диссертации опубликовано 116 научных работ (48 представлены в списке автореферата), из которых 18 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для изложения основных положений докторских диссертаций. Издана 1 монография. Получены 6 патентов РФ на: 2 изобретения, 2 полезные модели, 2 программы для ЭВМ. Работа поддержана 3 Федеральными и 4 местными грантами. Цикл работ проведенных в рамках диссертационного исследования удостоен Премии Администрации Волгоградской области «За достижения в области научно-практических разработок». Практические результаты, реализованные в рамках диссертационного исследования, отме-

чены дипломами выставок Волгоград ЭКСПО 2007, 2008, 2009, дипломом Министерства промышленности Саратовской области на выставке ТЕХНОЭКСПО – 2007.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты выполненного исследования внедрены в учебный процесс, учитываются при выполнении научно-исследовательских работ, а также в клинической работе кафедр ВолгГМУ: патологической анатомии, оперативной хирургии и топографической анатомии, судебной медицины, патологической физиологии, нормальной физиологии, факультетской хирургии, госпитальной хирургии, хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов, лучевой диагностики и лучевой терапии. Практические результаты исследования внедрены в лечебную работу хирургического отделения Клиники №1 ВолгГМУ, отделение плановой и срочной хирургии МУЗ ГKB №7 г.Волгограда, хирургические отделения МУЗ ГKB №25 г. Волгограда.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, главы обзора литературы, главы с указанием объекта и методов исследования, 10 глав собственных исследований, главы обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, указателя используемой литературы. Текст диссертации изложен на 380 страницах машинописного (компьютерного) текста, иллюстрирован 49 таблицами, 166 рисунками. Указатель литературы содержит 410 источников, из них 226 на русском языке и 184 на иностранных языках.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены в лаборатории моделирования патологии, лаборатории морфологии и иммуногистохимии ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ВолгГМУ, лаборатории сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолгГМУ. Клинические исследования реализованы совместно с кафедрой лучевой диагностики и кафедрой акушерства и гинекологии ВолгГМУ. Разработка и внедрение новых компьютерных программ анализа лабораторных данных проведено совместно с кафедрой автоматизированных систем обработки информации и управления Камышинского технологического института (филиал ВолгГТУ) и ООО «Адаптивные системы». Для выполнения поставленных задач проведено комплексное экспериментальное и клиническое исследования. Клиническая часть работы осуществлена при лечении и обследовании 297 пациентов. В экспериментах использовано 1020 половозрелых самок крыс линии Вистар, весом 200-300 гр., достигших половозрелого возраста (3 мес.) и 30 беспородных котят. Животные содержались в условиях вивария с естественным световым режимом, на стандартной диете лабораторных животных (ГОСТР 50258-92), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а

также правил лабораторной практики при проведении исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP). Весь комплекс экспериментальных исследований был одобрен и регламентирован региональным независимым этическим комитетом, соответствуя основным принципам. Дизайн выполненного клинико-экспериментально исследования включал 10 разделов.

I. Экспериментальная модель операционной травмы. Для реализации стандартных условий выполнения эксперимента и воспроизведения условий операционного стресса, обусловленного операционной травмой различного объема, была разработана, применена в эксперименте и запатентована новая экспериментальная модель «Способ экспериментального моделирования спячного процесса на фоне недостаточности половых гормонов» (Патент РФ на изобретение №2374699 от 27.11.2009). Согласно данной модели животные были разделены на 3 равные по количеству группы, учитывающие стандартные технические приемы и отражающие нарастающий объем операционной травмы: 1 группу – животные со стандартной операционной травмой, во 2 группе – животным наносилась стандартная операционная травма, дополненная ампутацией матки без удаления яичников и в 3 группе – стандартная операционная травма сопровождалась ампутацией матки с яичниками. При этом стандартная операционная травма включала ряд последовательных этапов. В стерильных условиях, под наркозом (внутрибрюшинное введение раствора этифурала – 40 мг/кг), после обработки операционного поля раствором йодоната и спирта 90%, выполнялась нижнесрединная лапаротомия длиной 2 см. В брюшной полости идентифицировался и выводился в рану илеоцекальный угол. На куполе слепой кишки и дистальном отделе подвздошной кишки десерозировались участки висцеральной брюшины размером 0.5×0.5 см., не затрагивая мышечного слоя. Аналогичных размеров дефект париетальной брюшины наносился в области правого бокового канала, в месте перехода брюшины в ее тазовую часть. После выполнения основных этапов методики выполнялся тщательный гемостаз и послойное ушивание лапаротомной раны пятью стерильными нерассасывающимися капроновыми лигатурами.

II. Исследование послеоперационного функционального состояния эндотелиоцитов – скорости локального кровотока при модификации синтеза эндогенного оксида азота. Используя разработанную экспериментальную модель, проведено исследование влияние операционной травмы различного объема на скорость локального кровотока брюшины. Исследование реализовано на наркотизированных крысах (небутал – 40 мг/кг), разделенных на 3 равные группы (по 100 животных), согласно ранее представленному объему операционной травмы. Исследование скорости локального кровотока брюшины, проведено на брыжеечных сосудах. Его регистрация осуществлялась с помощью ультразвукового доплерографа «Минимакс-Доплер», датчика УЗОП-010-01 с рабочей частотой 25МГц и рабочей компьютерной программы ММ-Д-К-Minimax Doppler v.1.7. (Санкт-Петербург, Россия), использующего математиче-

скую обработку сигнала быстрого преобразования Фурье (БПФ) для преобразования цветового спектра распределения кровотока. Оценка скорости локального кровотока осуществлялась: сразу после нанесения операционной травмы (1 сутки), а затем ежедневно в течении 10 дней послеоперационного периода. Для оценки функционального состояния эндотелия сосудов брюшины осуществлялась модификация синтеза эндогенного оксида азота при введении: ацетилхолина (стимулятор синтеза эндогенного NO) – 0,01 мг/кг, нитро-L-аргинина (блокатора E-синтазы) в дозе 10 мг/кг, L – аргинина – 300 мг/кг (эндотелий зависимого донатора NO) и нитроглицерина (эндотелий независимого донатора NO) – 15 мг/кг (Тюренок И.Н., Воронков А.В., 2008). При оценке эндотелиальной функции использовалось понятие «L-аргининового парадокса», основанного на свойстве L-аргинина к увеличению продукции NO на фоне эндотелиальной дисфункции, и отсутствием данной реакции в норме. После выполнения исследований животные выводились из эксперимента путем мгновенной декапитации, выполняемой до их выхода из наркоза.

III. Исследование механизма послеоперационной клеточной регуляции и состояния медиаторной функции эндотелия сосудов брюшины. Проведено исследование с использованием иммуногистохимического метода, а также определения фактора Виллебранда крови в группе с наибольшим объемом операционной травмы (стандартная операционная травма дополненная ампутацией матки с придатками (3 группа)), данные которого интерпретированы на группы с меньшим объемом операционной травмы (1 и 2 группы). В исследовании использованы 30 крыс. Забор аутопсийного материала (висцеральная брюшина брыжейки тонкой кишки) осуществлялся после мгновенной декапитации, ежедневно на протяжении 10 суток. Группу контроля ставили 5 интактных крыс. Для световой микроскопии полученный во время аутопсии материал фиксировался в 10% растворе формалина, обезжизивался, заливался в парафиновые блоки. С помощью роторного микротомы готовились парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм., которые после депарафинизации в батарее спиртов восходящей концентрации окрашивались. В исследовании применено иммуногистохимическое окрашивание маркерами: эндотелий зависимой вазодилатации – моноклональные антитела к эндотелиальной NOS (Nitric Oxid Synthase, Clone RN5, NCL-NOS-3 F P (HIER)), эндотелий зависимой вазоконстрикции – моноклональные антитела к эндотелину-1 (Endothelin-1 Receptor (ETA), Clone RJT 24, NCL-L-ETA P (HIER)); апоптоза – моноклональные антитела к каспазе-3 (Clone JHM62, Novocastra), к лиганду TNF-зависимого апоптоза – TRAIL (Clone 27B12, Novocastra), к транскрипционному фактору NF- κ B (NF- κ B p65, BioGenex). Визуализацию проводили с помощью непрямого иммунопероксидазного метода с высокотемпературной и ферментной демаскировкой антигенов. Индекс апоптоза рассчитывали как отношение эндотелиальных клеток к иммуногистохимическими признаками апоптоза к нормальным эндотелиоцитам (%). Для достоверности полученных результатов применяли позитивные контроли антигенов (лимфатические узлы, печень при недифференцированном лейкозе), негативные контроли антигенов (предстательная железа, головной мозг) и негативные контро-

ли антител (обработка срезов без нанесения первичных антител). Оценка результатов иммуногистохимического исследования осуществлялась с использованием полуколичественной оценочной шкалы («0» – негативное окрашивание, «+» – слабое окрашивание, «++» – умеренное окрашивание, «+++» – выраженное окрашивание) и количественной характеристики – оптическая плотность, рассчитываемая с помощью программы морфометрического анализа изображений ВидеоТест-Морфо 4.0 (Россия). Исследование проведено под бинокулярным микроскопом Nikon «Eclipse E200» с использованием объектива x40, x100 и окуляра x10. Микрофотосъемка выполнялась адаптированной к микроскопу цифровой фотокамерой Canon Power Shot A640 с использованием программного обеспечения «ТайСАМ». Определение фактора Виллебранда (vWF) проводилось на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов "Биола" (наборы "Ренам" для определения фактора Виллебранда).

IV. Морфологическая характеристика послеоперационной реакции участков брюшины различной локализации и функции. Исследование проведено на 90 крысах, равнозначно распределенных по 3 группам (по 30 животных), соответственно объему операционной травмы, согласно ранее описанной экспериментальной модели. В качестве исследуемого аутопсийного материала нами осуществлялся забор участков брюшины: париетальная брюшина нижней трети правого бокового канала (тазовый отдел), париетальная брюшина диафрагмы и висцеральная брюшина тонкого кишечника. Забор аутопсийного материала производился: сразу после операции (1 сут.), на 3, 5, 7 и 10 сутки послеоперационного периода. Подготовка гистологических препаратов производилась по выше изложенной типовой методике, включающей дегидратацию, заливку в парафиновые блоки, депарафинизацию, нарезку блоков в микротоме. В качестве обзорной окраски срезов применялся гематоксилин и эозин. Для дифференцировки тканевых составляющих отдельные препараты окрашивали трехцветным методом по Маллори. С помощью компьютерной программы «Видеотест Морфо 3.0» (СПб, Россия) проводились измерения новых морфометрических критериев, определенных нами как значимые: толщины брюшины (мкм), в 3-х различных её участках, численная плотность мезотелиоцитов (1/100мкм длины среза), средний диаметр ядер мезотелиоцитов (мкм), показатель формы поверхности. Показатель формы, как безразмерную величину, рассчитывали как отношение реальной длины границы ткани на участке ткани к длине отрезка между его границами (100 мкм).

V. Исследование послеоперационного состояния резорбционной функции брюшины. Для исследования влияния операционной травмы различного объема на резорбционную функцию брюшины, была предложена, апробирована, запатентована и применена в эксперименте новая экспериментальная модель («Способ экспериментальной оценки резорбционной функции брюшины» – патент РФ на изобретение №2400821 от 27.09.2010). Эксперимент проведен на 90 крысах, разделенных случайным образом на 3 группы (по 30 животных), согласно ранее описанной модели операционной травмы различного объема. Резорбционная функция брюшины оценивалась опосредованно, путем измерения временного промежутка, не-

обходимого для вхождения животного в стадию хирургического сна после внутрибрюшинного введения раствора этаминала натрия. Критерием хирургической стадии наркоза явилось отсутствие: активных движений, реакции на внешние раздражители, роговичного и мигательного рефлексов, дыхательной аритмии. Для оценки исходного (физиологического) уровня резорбции брюшины у интактных животных ежедневно в течение 4 дней внутрибрюшинно вводилась стандартная доза раствора этаминала, рассчитанная индивидуально для каждого (40 мг/кг). На 4 сутки измерения физиологической резорбции, после вхождения животных в хирургическую стадию наркоза и измерения временных промежутков, всем животным проводилось операционное вмешательство согласно приведенным группам. Последующее внутрибрюшинное введение этаминала и измерение временных промежутков, отражающих резорбционную функцию брюшины на фоне операционного вмешательства, осуществлялось ежедневно на протяжении 10 суток.

VI. Исследование послеоперационной динамики состава перитонеальной жидкости. Эксперимент выполнен на 90 крысах, разделенных случайным образом на 3 группы (по 30 животных), согласно ранее описанной модели операционной травмы различного объема. В экспериментальных группах через день (1 день соответствует выполнению операции) в течение 30 дней послеоперационного периода производился забор перитонеальной жидкости с последующим ее цитологическим, электрофоретическим исследованием и анализом методом клиновидной дегидратации (кристаллографии). Группу контроля ставили 5 интактных крыс, у которых аналогичные заборы выполнялись в течение 5 дней до нанесения операционной травмы. Для забора перитонеальной жидкости использовались разработанные и запатентованные устройства (Патент РФ на полезную модель «Устройство для фиксации экспериментального животного при заборе перитонеальной жидкости» №72405 от 20.04.2008) и «Устройство для пункции брюшной полости при заборе перитонеальной жидкости у экспериментального животного» №89954 от 2.12.2009). Послеоперационная динамика фибриногена исследовалась электрофоретическим методом на агарозном геле с использованием диагностического набора «CORMAY GEL PROTEIN 100» (Польша), источника питания и электрофоретической камеры «Helena biosciences helios Europe» по стандартной методике, описанной производителями. Анализ данных выполнялся с использованием стандартной компьютерной программы «BioTest». Материал для цитологического исследования центрифугировался, надосадочную жидкость удаляли, из полученной взвеси делали мазки. Мазки окрашивались методом Романовского – Гимзе, подвергали цитологическому анализу с использованием световой микроскопии с оценкой результата из расчета на 100 клеток. Для оптимизации процесса анализа цитограмм применена система автоматизированного компьютерного цитологического анализа (свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ №2008612911 от 16.06.2008). Для кристаллографического исследования полученную при пункции брюшной полости смесь перитонеальной жидкости и физиологиче-

ского раствора наносили в форме капли на поверхность предметного стекла и высушивали на открытой поверхности при температуре 20-30°C. Наличие стекловидного кольца по периферии высушенной капли характеризовало пригодность приготовленной смеси для поляризационно-оптического исследования, проводимого через 48 – 72 часа. Определяли наличие типичных/атипичных анизотропных текстур, типы структур, их динамику, определяющих соотношение коллоидно-кристаллоидных компонентов перитонеальной жидкости [В.Н.Шабалиным, С.Н.Шатохиной (2001)]. Для оптимизации процедуры анализа фаций была разработана, применена в эксперименте и запатентована программа для исследования медико-биологического препарата, полученного методом клиновидной дегидратации (свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ №2009616949 от 15.12.2009).

VII. Морфологическое исследование сформировавшихся послеоперационных спаек. Эксперимент выполнен на 90 крысах, разделенных случайным образом на 3 группы (по 30 животных), согласно ранее описанной модели операционной травмы различного объема. На 30 сутки послеоперационного периода (период адгезиогенеза), под этиминаловым наркозом производилась ревизия брюшной полости и определялась макроскопическая характеристика спаек: морфологический тип, уровень спаечного процесса (УСП) и ряд новых критериев: средний объем спайки (СОС) и среднее количество спаек (СКС). Все обнаруженные сращения морфотипировались на типы: тяжевые, нитевидные, паутинные, пленчатые, плоскостные. Для количественной оценки спаечного процесса применена ранее разработанная математическая формула (патент на изобретение № 2202279, от 20.04.2003): $V_{\text{спаяк}}(\text{УСП}) = \sum I_{\text{тяж}} \cdot \pi (d_{\text{тяж}} / 2)^2 + \sum I_{\text{нитеч.}} \cdot \pi (d_{\text{нитеч.}} / 2)^2 + \sum I_{\text{паут.}} \cdot \pi (d_{\text{паут.}} / 2)^2 + \sum S_{\text{пленч.}} \cdot h_{\text{пленч.}} + \sum S_{\text{плоск.}} \cdot h_{\text{плоск.}}$ где, V – объем, l – длина спайки, d – диаметр поперечного сечения спайки, S – площадь спайки, h – толщина спайки, $\pi = 3,14$., и новые математические формулы: $V_{\text{спайки}}(\text{СОС}) = (V_{\text{спаяк}} \times M) / N_{\text{спаяк}}$, $\text{СКС} = N_{\text{спаяк}} / M$, где $V_{\text{спаяк}}$ – уровень спаечного процесса (см³); M – суммарное количество опытных животных, участвующих в эксперименте; $N_{\text{спаяк}}$ – суммарное количество спаек, обнаруженных у животных экспериментальной группы. Для гистологической характеристики осуществлялся забор биопсийного материала спаек. После забора материала животные выводились из эксперимента путем мгновенной декапитации, выполняемой до их выхода из наркоза. Аутопсийный материал ткани спаек подготавливался для световой микроскопии по ранее описанной типичной методике, с их окраской гематоксилином и эозином. Используя предложенные критерии [Поройский С.В., 2003], проведен морфостереометрический анализ с определением удельных объемов [Автандилов Г.Г., 1981]: 1) соединительной ткани; 2) жировой ткани 3) рыхлой соединительной ткани; 4) плотной соединительной ткани. В спайках полуколичественно определялась выраженность: мезотелизации («0» – нет, «+» – единичные мезотелиальные участки, «++» – до 1/2 поверхности -, «+++» – более 1/2 поверхности), лимфогистиоцитарной инфильтра-

ции («0» – нет, «+» – единичные очаговые изменения, «++» – распространенные очаговые изменения, «+++» – диффузные изменения), сосудистого компонента («0» – нет, «+» – 1-5 в поле зрения, «++» – 5-10 в поле зрения, «+++» – >10 в поле зрения). Исследование проведено под бинокулярным микроскопом Nikon «Eclipse E200» с использованием объектива x40, x100 и окуляра x10. Микрофотосъемка выполнялась адаптированной к микроскопу цифровой фотокамерой Canon Power Shot A640 с использованием программного обеспечения «TauCAM».

VIII. Клиническое исследование распространенности послеоперационного спайкообразования и содержания в крови половых гормонов у оперированных женщин. Открытое простое проспективное исследование выполнено на базе отделения гинекологии ГКЗ «ВОКБ №1». В исследовании участвовало 160 женщин, разделенных на 2 равные группы, учитывая принцип объема выполненного оперативного вмешательства: 1 группа (n=80) – пациентки, перенесшие лапаротомию, гистерэктомию с придатками и 2 группа (n=80) – пациентки, перенесшие лапаротомию, гистерэктомию без придатков. Критериями включения пациенток в исследования явились: показания к выполнению гистерэктомии по поводу невоспалительных заболеваний, сохраненная менструальная функция. Из группы исследования исключались пациентки, находящиеся в менопаузе, имеющие клинически или интарперационно верифицированные признаки спаечного процесса, операции на органах брюшной полости, воспалительная этиология заболевания (тубоовариальные образования) и наличие специфических инфекций в анамнезе, признаки гормональной недостаточности (эндокринное бесплодие, синдром преждевременного истощения яичников). В 1 группе преобладали пациентки перименопаузального возраста (72,5%), во 2 группе – позднего репродуктивного возраста (50%). На момент операции средний возраст в 1 группе составил – 47,4±3,4 года, во 2 группе 43,5±5,2 года. Все женщины имели сохраненную менструальную функцию (100%), сопровождающуюся изменениями, чаще в виде гиперполименорреи (1 группа – 86,3%, 2 группа – 90%) и альгоменорреи (1 группа – 47,5%, 2 группа – 40%). Среди ранее перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто встречались хронические неспецифические воспалительные заболевания гениталий (вагинит, сальпингоофорит, эндометрит). Показаниями к оперативному лечению в большинстве случаев явились миома матки и аденомиоз (1 группа – 86,3%, 2 группа – 87,5%). В 76,9% применялся субтотальный вариант гистерэктомии. Ведение послеоперационного периода осуществлялось согласно установленным МЗ РФ стандартам оказания медицинской помощи. Пациентки выписывались без осложнений на 8-10 сутки после операции. Оценка и анализ распространенности спаечного процесса проводилась исходя из данных послеоперационного обследования: 1) *осмотр и бимануальное исследование* (при повторном обращении на 38-55 сутки после операции) – оценка подвижности культи, пальпация уплотнений, определение болезненности; 2) *ультразвуковое исследование* (через 30-60 дней после операции) – проводилось вагинальным датчиком аппаратов экспертного класса Siemens «Antares», Voluson 730. Лабораторно определялись: 1) *уровень фибриногена плазмы* (1-3 послеоперационные сутки) – забор крови натощак, определение методом

Клауса (норма: до 4г/л), 2) *уровень эстрадиола и ФСГ в крови* (6-7 послеоперационные сутки) – забор крови натошак, (эстрадиол (N=57-277 пг/мл, <82 – менопауза), ФСГ 60,1-90,8 МЕ/мл. – естественная менопауза.

IX. Обоснование нового направления профилактики послеоперационного спайкообразования. Эксперимент выполнен на 320 крысах, разделенных на 2 группы сравнения (по 160 животных), в каждой из которых в качестве патогенетического средства воздействия на послеоперационную эндотелиальную дисфункцию сосудов брюшины применялись: в 1 группе – Сулодексид (Весел Дуэ Ф) – 30 ЕВЛ (единицы высвобождения липопротеинлипазы) (Alfa Wassermann, Италия) и во 2 группе – РГПУ-189 – 50мг/кг (лаборатория фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолгГМУ – зав. лабораторией, чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. И.Н.Тюренков). Способ введения всех перечисленных веществ – *per os* (зондовое), за 10 дней до и в течение 2 недель после оперативного вмешательства. В качестве растворителя использовали 0,9% раствор хлорида натрия. Группой контроля явились животные 3 экспериментальной группы, без введения лекарственных средств, послеоперационная реакция брюшины которых была ранее исследована. Основные направления эксперимента четко соответствовали описанным ранее методикам, примененным для выявления основных механизмов реакции брюшины на операционную травму. Оценивались: скорость локального кровотока при модификации синтеза эндогенного оксида азота (II), состояние медиаторной функции эндотелия (III), морфология сформировавшихся послеоперационных спаек (VII).

X. Клинико-экспериментальное исследование возможностей диагностики и дифференциальной диагностики послеоперационного спайкообразования с использованием дистанционного тепловидения и его сочетания с ультразвуковым методом. Эксперимент выполнен на 30 взрослых беспородных котах весом от 2,5 до 4 кг. Интактным животным выполнялось тепловизионное исследование (контрольная группа). Затем всем животным наносилась стандартная операционная травма (группа сравнения), этапы которой соответствовали ранее представленной модели: срединная лапаротомия, идентификация и выведение в рану илеоцекального угла, десерозирование висцеральной брюшины купола слепой кишки, конечного отдела подвздошной кишки и двух аналогичных дефектов париетальной брюшины правого бокового канала размером 1,0 на 0,5 см., ушивание раны 5 отдельными узловыми швами. Динамическое тепловизионное обследование (теплоскопия, термография, радиометрия) выполнялись на 10 и 30 сутки после нанесения стандартной операционной травмы на АПК «Радуга-4» чувствительностью 0,1С° с возможностью получения серии изображений в масштабе реального времени. Регистрация и анализ тепловизионных исследований проведено с использованием компьютерной программы разработанной ОКБ «Ритм» (г.Таганрог). После последнего тепловизионного исследования выполнялась релапаротомия, ревизия органов брюшной полости, идентификация образо-

вавшихся сращений, сопоставление локализации спаек и картины зон гипертермии на термограмме, забор биоптатов сращений для проведения гистологического исследования. Биопсийный материал спаек подготавливался для световой микроскопии по ранее описанной типичной методике, с их последующей окраской гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Маллори. При морфологическом описании спаек нами использовались ранее предложенные морфологические критерии [Поройский С.В., 2003]: удельные объемы соединительной ткани и ее видов (рыхлой и плотной), жировой ткани, выраженность лимфогистиоцитарной инфильтрации, сосудистого компонента. Клиническое исследование выполнено при плановом тепловизионном обследовании 137 человек, разделенных на 3 клинические группы, сформированных по характеру жалоб: 1 группа (контрольная) – пациенты без клинических признаков заболеваний (n=43), 2 группа – пациенты с болевым синдромом живота и отсутствием в анамнезе лапаротомных вмешательств (n=31), 3 группа – пациенты с болевым синдромом живота и наличием в анамнезе ранее перенесенных лапаротомных вмешательств (n=63). Давность перенесенных оперативных вмешательств составляла от 1 до 12 лет. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $38,8 \pm 2,9$ года, 2 группы $44,5 \pm 3,3$ года, 3 группы – $34,9 \pm 4,1$ года. По половому признаку преобладали женщины 1:5. Обследование всех пациентов проводилось в помещении с постоянной температурой воздуха $21,0^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$, влажность 40-70%, скорость движения воздуха не больше 0,25 м/с. Адаптация пациента к окружающей температуре проводилась в течение 20 минут. Обследование пациентов всех групп проводилось в интервале температур от 27 до 37 С, с диапазоном шкалы температур от 5 до 20 С (чаще 10 С). Последовательно измерялась температура в 10 точках передней поверхности области живота, при необходимости дополнительные точки, по 4 точкам в правой и левой боковым поверхностям, 6 точкам задней поверхности, формировались горизонтальные и вертикальные термопрофили, строились гистерограммы. Обследование проводилось в вертикальном и горизонтальном положении пациентов. Проводилась оценка качественных (изучение распределения участков гипо-, изо- и гипертермии) и количественных (определение разности температур между измененным участком и симметричной стороной, в сравнении с окружающими тканями) показателей. В качестве основных характеристик использовались данные о положении, числе, форме, размерах, интенсивности, структуре, контурах, смещении и окружающих тканях участках гипо- или гипертермии в проекции измененных участков. Для увеличения температурного градиента зон гипертермии и повышения специфичности термограмм, во всех ранее описанных группах после выполнения исходной термографии, нами предложен и впервые применен для диагностики послеоперационных сращений «тест с глюкозой». Тест включал предварительную дачу больному за 1 час до повторного исследования раствора глюкозы (на 250 мл. воды 75 гр. глюкозы). Повторная термография выполнялась через 30 мин и через 1 час после прием раствора глюкозы. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате SSD 660А «Toshiba» (Япония), в В-режиме,

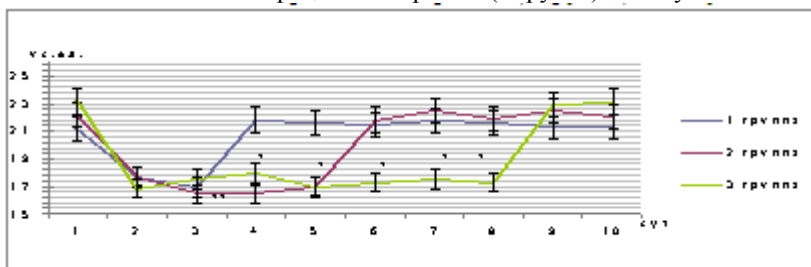
режиме энергетического и цветового доплеровского картирования с использованием датчиков 3,5 и 10 МГц с применением функциональных проб (дыхание, натуживание, пальпация, изменение положения тела пациента). В последующем производился анализ полученных результатов, его сопоставление с данными термографии, ориентируясь на выполненную при тепловизионном исследовании маркировку анатомических ориентиров.

Вариационно-статистическая обработка полученных результатов проводили общепринятыми методами [Плохинский Н.А., 1980; Эренберг А., 1981; Автандилов Г.Г. 1990; Браверман Э.М., Мучник Н.Б., 1993; Платонов А.Е., 2000]. Расчет средней арифметической величины, среднего квадратичного отклонения, ошибки репрезентативности, анализ статистической значимости различий проводился с применением t-критерия Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа, критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони; достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Обработка данных производилась с помощью пакетов программ, BioStat 2008 5.2.5.0., Microsoft Office EXCEL 2010 (Microsoft, USA)

Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения патогенеза послеоперационного спайкообразования брюшной полости, а также оценки влияния на адгезиогенез новых способов его профилактики, был разработан комплексный морфо-функциональный подход, позволяющий оценить характер функционирования NO системы, выраженность послеоперационной эндотелиальной дисфункции (ЭД) и их связь с морфологическим строением брюшины, организацией перитонеальной жидкости, распространенностью спайкообразования. Данный подход включал последовательное применение лабораторных методов, в динамике адгезиогенеза: 1) исследование послеоперационного функционального состояния эндотелия сосудов брюшины (эндотелий зависимой и эндотелий независимой вазодилатации); 2) исследование послеоперационной медиаторной функции эндотелиоцитов (e-NOS, Endotelin-1, vWF); 3) оценка механизма послеоперационной эндотелиальной дисфункции и ее исходов (апоптотические белки – Caspasa-3, TRAIL) 4) оценка послеоперационной эндотелиальной провоспалительной активности (белок – NF κB), морфологическое исследование динамики периперационного перитонита; 5) исследование системной послеоперационной реакции брюшины (гистологическое и морфометрическое исследование разных по локализации и функции отделов брюшины); 6) исследование послеоперационного состояния перитонеальной жидкости (клеточные, коллоидно-кристаллоидные взаимоотношения, уровня фибриногена); 7) макроскопическая оценка послеоперационных спаек в абсолютных цифрах (уровень спаечного процесса, средний объем спаек, среднее количество спаек); 8) микроскопическая оценка послеоперационных спаек. Используя комплексный морфо-функциональный подход, было выявлено, что первичной реакцией брюшины на операционную травму является изменение

функционального состояния микроциркуляторной системы. Исследование проведено с использованием разработанной модели стандартной операционной травмы (Патент РФ на изобретение №2374699 от 27.11.2009). Влияние операционной травмы различного объема на скорость локального кровотока брюшины во всех группах имела сходную тенденцию в виде ее снижения к 2 суткам послеоперационного периода, проявляющуюся в виде уменьшения силы и насыщенности спектра ультразвукового сигнала. При этом отмечалась однотипная реакция микроциркуляторного русла на воздействие операционной травмы различного объема в виде снижения скорости брюшинного кровотока. Однако, время восстановления исходных значений скорости локального кровотока брюшины имело четкую связь с объемом операционной травмы (Рис.1). Так, в 1 группе исходное значение скорости локального кровотока достигалось к 4 послеоперационным суткам, во 2 группе – к 6 суткам и в группе с максимальным объемом операционной травмы (3 группа) – к 9 суткам.

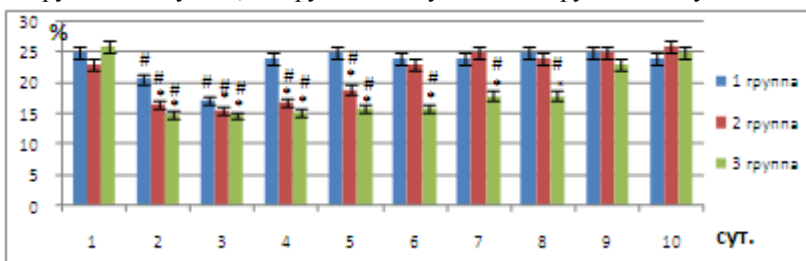


Примечание: * – достоверно по отношению к 1 группе животных ($P \leq 0,05$) (достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис. 1. Послеоперационная динамика скорости локального кровотока брюшины при воздействии операционной травмы различного объема

Вазодилатирующая функция эндотелия при воздействии операционной травмы различного объема оценивалась с использованием «золотого стандарта» верификации ЭД с использованием активации и блокады оксида азота с помощью анализаторов эндотелий зависимой вазодилатации: ацетилхолина (АХ), нитро- L- аргинином (n-L-арг), L-аргинином (L-арг), и анализатором эндотелий независимой вазодилатации – нитроглицерина. Согласно проведенным исследованиям, при ведении АХ, в 1, 2, 3 группах отмечалось обратимое снижение стимулированного синтеза NO, отражающего развитие обратимой ЭД. При этом четко прослеживалась зависимость увеличения объема операционной травмы и выраженности ЭД, длительности периода функциональных нарушений эндотелия в направлении: 1 группа < 2 группа < 3 группа (Рис.2). Период послеоперационной дисфункции эндотелия связанной с аспектом снижения стимулированного синтеза NO коррелировал с сроками

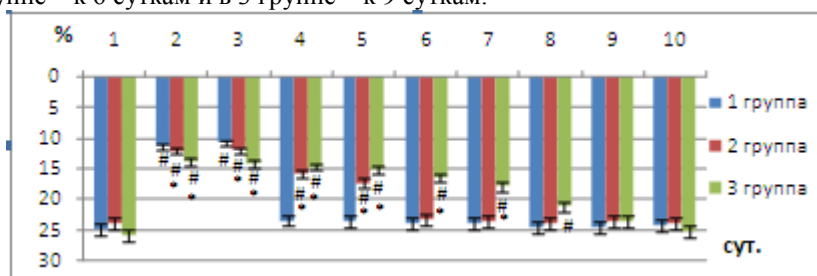
восстановления исходных значений гемоциркуляции в послеоперационном периоде: в 1 группе – к 4 суткам, в 2 группе – к 6 суткам и в 3 группе – к 9 суткам.



Примечание: * – достоверно по отношению к 1 группе животных ($P \leq 0,05$), # – достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис.2. Изменение скорости кровотока в послеоперационном периоде на фоне введения ацетилхолина при различном объеме операционной травмы

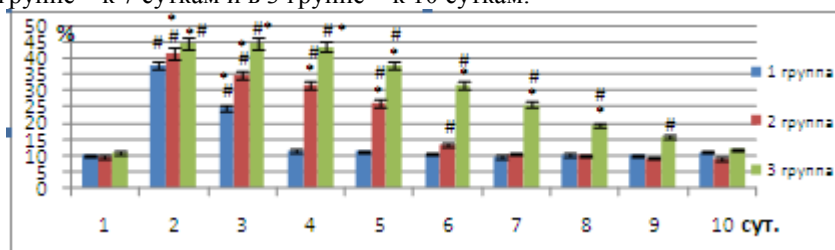
При исследовании эндотелий зависимой вазодилатации, связанной с стимулированием базального уровня NO нитро- L-аргинином (н-L-арг) было определено обратимое снижение скорости кровотока во всех исследуемых группах. Причиной данного снижения можно считать блокаду e-NOS (E-синтазы) и как следствие снижение базального уровня NO, подтверждающие присутствие обратимых функциональных изменений эндотелия в ответ на операционную травму различного объема. Аналогично реакции на АХ прослеживалась зависимость увеличения объема операционной травмы и выраженности ЭД, длительности периода функциональных нарушений эндотелия в направлении: 1 группа < 2 группа < 3 группа (Рис.3). Период послеоперационной дисфункции эндотелия связанной с аспектом снижения базального синтеза NO коррелировал с сроками восстановления исходных значений гемоциркуляции в послеоперационном периоде: в 1 группе – к 4 суткам, в 2 группе – к 6 суткам и в 3 группе – к 9 суткам.



Примечание: * – достоверно по отношению к 1 группе животных ($P \leq 0,05$), # – достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис.3. Изменение скорости кровотока в послеоперационном периоде на фоне введения нитро- L-аргинином (n-L-arg) при различном объеме операционной травмы

При исследовании эндотелий зависимой вазодилатации, связанной с введением L-аргинина (L-arg) было выявлено увеличение прироста скорости кровотока во всех исследуемых группах, характеризуя «эффект L-аргининового парадокса». Данная тенденция подтверждает присутствие послеоперационной реакции эндотелиоцитов в виде обратимой ЭД. При этом отмечалась зависимость выраженности функциональных нарушений и длительности периода функциональных нарушений от объема операционной травмы, что согласуется с данными предыдущих фармакологического тестирования функции эндотелия групп (АХ, n-L-arg): 1 группа < 2 группа < 3 группа (Рис.4). Период послеоперационной дисфункции эндотелия связанный с снижения базального синтеза NO коррелировал с сроками восстановления исходных значений скорости кровотока в послеоперационном периоде: в 1 группе – к 4 суткам, в 2 группе – к 7 суткам и в 3 группе – к 10 суткам.



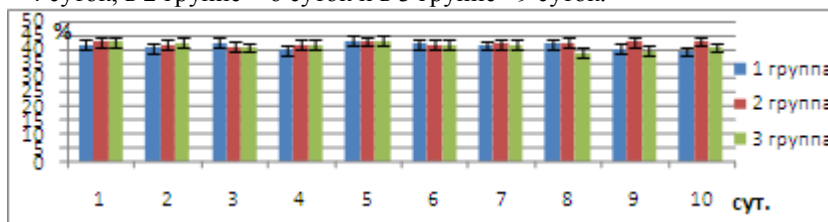
Примечание: * - достоверно по отношению к 1 группе животных ($P \leq 0,05$), # – достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис.4. Изменение скорости кровотока в послеоперационном периоде на фоне введения L-аргинином (L-arg) при различном объеме операционной травмы

Исследование эндотелий независимой вазодилатации с использованием нитроглицерина определило степень влияния на происходящие нарушения вазодилирующей функции мышечного компонента сосудистой стенки. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии существенных изменений скорости локального кровотока брюшины при введении нитроглицерина в послеоперационном периоде, по сравнению с контрольным значением, во всех экспериментальных группах (Рис.5). Данный факт свидетельствует о первичности ЭД в происходящих послеоперационных нарушениях гемодинамики брюшины.

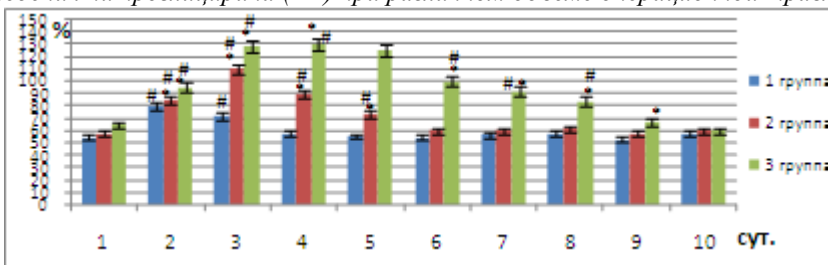
При изучении уровня фактора vWF в плазме крови были получены данные, подтверждающие развитие ЭД, потенцируемой операционной травмой различного объема с развитием медиаторной недостаточности, обратимым повышением процессов адгезии, обратимым нарушением в коагуляционном гемостазе со сдвигом в протромботическую сторону. Аналогично реакции

эндотелия на маркеры эндотелийзависимой вазодилатации (АХ, н-L-арг, L-арг), прослеживалась зависимость между увеличением объема операционной травмы и выраженности ЭД, длительности периода прокоагулянтных и адгезивных нарушений плазмы в направлении: 1 группа < 2 группа < 3 группа (Рис.6). Период послеоперационной дисфункции эндотелия и реологических нарушений плазмы крови в послеоперационном периоде составили: в 1 группе – 4 суток, в 2 группе – 6 суток и в 3 группе – 9 суток.



Примечание: ($P \geq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис. 5. Изменение скорости кровотока в послеоперационном периоде на фоне введения нитроглицерина (НГ) при различном объеме операционной травмы.



Примечание: * – достоверно по отношению к 1 группе животных ($P \leq 0,05$), # – достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис. 6. Динамика содержания в плазме крови vWF в послеоперационном периоде после нанесения стандартной операционной травмы различного объема.

Итогом плазменного (коагуляционного) механизма свертывания крови, отражающим выраженность изменения функции эндотелия, является образование фибрина, при этом основная роль принадлежит плазменным факторам, в том числе фибриногену. Учитывая, что наиболее выраженное повышение активности vWF во всех группах происходит к 3 суткам, была проведена оценка уровня фибриногена крови именно в этот временной период, выявившая его увеличение во всех группах в направлении 1 группа < 2 группа < 3 группа (Таб.6).

Таблица 6

Содержание фибриногена в крови у животных на 3 послеоперационные сутки

	1 группа	2 группа	3 группа
Контроль	1,81±0,09	1,75±0,07	1,7±0,08
3 сутки	2,1±0,15	2,5±0,17*	2,94±0,17*

Примечание: *- $p < 0,05$, по отношению к контролю (достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Учитывая ранне полученные данные, доказывающие развитие операционно опосредованной ЭД сосудов брюшины, был проведен анализ экспрессии e-NOS и эндотелина-1, определяющих механизм ЭД. Иммуногистохимическое исследование эндотелиальных клеток сосудистого русла брюшины к моноклональному антигену e-NOS, выявило позитивную реакцию материала с тенденцией к обратимому снижению экспрессии в период, соответствующий установленному ранее периоду проявлений признаков обратимой ЭД. Последующее восстановление экспрессии было выявлено в период, сопоставимый с регрессом признаков ЭД в 3 экспериментальной группе – к 8-9 суткам послеоперационного периода (Таб.7). Определение экспрессии к моноклональному антигену эндотелин-1 выявило антагонистическую направленность характера экспрессии маркера вазоконстрикции (Таб.7).

Таблица 7

Динамика иммуногистохимической реакции эндотелиоцитов на маркеры эндотелий зависимой вазодилатации / вазоконстрикции в 3 группе

Маркеры ЭЗВК и ЭЗВД		Сутки послеоперационного периода										
		К	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
e-NOS	ИЭ	+++	++	+	+	+	+	+	++	++	+++	+++
	ОО	86,3±	53,7±	34,4±	33,6±	35,4±	35,7±	34,8±	53,7±	54,2±	84,8±	85,6±
	П	3,2	2,5**	2,7**	2,4**	2,6**	2,9**	2,5**	2,5**	2,7**	3,2	3,4
Эндотелин-1	ИЭ	+	++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+
	ОП	34,4±	47,4±	84,8±	85,6±	85,6±	84,8±	53,7±	54,2±	43,7±	35,4±	35,7±
		2,7	2,5**	3,2**	3,4**	3,4**	3,2**	2,5**	2,7**	2,5**	2,6	2,9

Примечание: ОП – оптическая плотность; ИЭ – интенсивность экспрессии; ЭЗВК – эндотелий независимая вазоконстрикция; ЭЗВД – эндотелий зависимая вазодилатация. К – контроль, * – ($P \leq 0,05$); ** – ($P \leq 0,01$) – достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Оценка динамики экспрессии апоптотических факторов Caspasa-3, TRAIL, NF-κB и индекса апоптоза (ИА) эндотелиоцитов свидетельствовала о связи послеоперационной ЭД с активацией апоптотических протеинов эндотелиоцитов. При этом исходный резерв эндотелиальной клетки определяет: 1) возможность обратимой компенсации ее состояния с постепенным восстановлением активности e-NOS, 2) завершение процесса апоптоза и гибелью эндотелиоцита (Таб.8). Увеличение активности фактора NF-κB и его более длительная экспрессия, по сравнению с другими апоптотическими факторами (Caspasa 3; TRAIL) (Таб.8), на фоне ЭД, позволило сделать заключение о возможной первичности и пусковой роли эндотелиальных нарушений в проявлениях послеоперационной асептической воспалительной реакции брюшины (периоперационного перитонита). При этом, провоспалительная функция реализуется посредством активации фактором NF-κB генов медиаторов воспаления: IL-1,2,4,6,8,10; антагониста рецепторов IL-1; IL-2 рецептора α; TNF-

α , TNF- β ; колониестимулирующего фактора; молекул адгезии: VCAM-1; ICAM-1; E-селектина [Г.Н.Дранник,1999; Hawiger J., 2001].

Таблица 8

Динамика апоптотической и провоспалительной реакции эндотелиоцитов в 3 группе

Факторы		Сутки послеоперационного периода										
		К	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Caspasa 3	ИЭ	+	++	++	+++	+++	++	++	++	+	+	+
	КК	+	++	++	++	++	+++	++	+	+	+	+
TRAIL	ИЭ	+	++	++	+++	+++	++	++	+	+	+	+
	КК	+	++	++	+++	++	++	++	+	+	+	+
NF- κ B	ИЭ	+	++	++	++	+++	+++	++	++	++	++	+
	КК	+	++	++	++	+++	+++	++	++	+	+	+
Индекс апоптоза		3,6 \pm 0,3	10,4 \pm 0,8***	12,3 \pm 0,9***	17,8 \pm 1,6***	18,2 \pm 1,8***	18,8 \pm 1,9***	14,5 \pm 1,6***	9,2 \pm 0,8***	6,2 \pm 0,4**	4,5 \pm 0,8	4,0 \pm 0,4

Примечание: ИЭ – интенсивность экспрессии; КК – количество клеток; ЭЗВК – эндотелийнезависимая вазоконстрикция; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация. К – контроль, * – (P \leq 0,05); ** – (P \leq 0,01); *** – (P \leq 0,001- достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Используя предложенный комплекс морфологической критериев, был исследован биопсийный материал функционально и топически различных отделов брюшины: париетальной брюшины нижней трети правого бокового канала (тазовая часть), диафрагмы, висцеральной брюшины тонкой кишки. Полученные результаты свидетельствовали о системной воспалительной реакции брюшины, не зависимо от объема операционной травмы. Однако выраженность и длительность воспалительной реакции для различных отделов брюшины была специфична. При этом было определено, что выраженность воспалительных изменений отделов брюшины увеличивалась в следующем направлении: диафрагмальная брюшина < брюшина правого бокового канала < висцеральная брюшина тонкого кишечника. Вся совокупность признаков ответной морфологической реакции нами была объединена в понятии «периоперационный перитонит», имеющего характер асептического воспаления. Определенная нами ответная воспалительная реакция различных отделов брюшины на операционную травму определяет механизм формирования послеоперационных сращений вне области операционного вмешательства.

По расположению, брюшина диафрагмы находилась в наибольшем удалении от места операционного доступа и реализации этапов операции. Характерным проявлением морфологической реакции диафрагмальной брюшины на операционную травму стали признаки периоперационного перитонита, выраженность и острота которого определяется объем операционной травмы: 3 группа > 2 группа > 1 группа. Не зависимо от объема операционной травмы, в 1 сутки послеоперационного

периода характеризовались начальными признаками воспалительного процесса, прогрессирующего и приобретающего максимальную выраженность к 3 послеоперационным суткам. При этом характерной морфологической картиной являлось наличие выраженного отека, отслойки базальной мембраны и ее утолщение, лимфогистиоцитарной инфильтрации. Во 2 группе лимфогистиоцитарная инфильтрация характеризовалась умеренным, а в 3 группе существенным увеличением представительства нейтрофилов, определяя выраженность и остроту воспаления. Во 2 и 3 групп отмечалось увеличение размеров и округление мезотелиоцитов. Характерным признаком морфологической реакции диафрагмальной брюшины явилось приобретение ею выраженной складчатости (извитости). Сосудистая послеоперационная реакция характеризовалась расширением просвета артериол и венул. Отличительной особенностью 3 группы явились признаки сладжирования и стаза. Для 5-7 суток, на фоне регресса отека брюшины, типичным являлась миграция и пролиферация фибробластоподобных клеток, на поверхности мезотелия обнаруживались сгустки фибрина. К 10 суткам, не зависимо от объема операционной травмы, на первый план выходил процесс коллагеногенеза. При морфометрическом исследовании, не зависимо от объема операционной травмы, отмечалась тенденция к максимальному увеличению толщины париетальной брюшины в 1 послеоперационные сутки за счет увеличения диаметра ядер мезотелиоцитов, интерстициального отека, клеточной инфильтрации: наибольшее увеличение толщины (177,3%) отмечалось в 1 группе, во 2 и 3 группах оно составило соответственно 163,3% и 152,2% ($p < 0,05$). Восстановление толщины брюшины в 1 группе происходило к 10 послеоперационным суткам ($p < 0,05$), сохраняя превышение контрольного значения на 9,4%. Во 2 и 3 группах данный показатель восстанавливался к 7 суткам ($p > 0,05$), однако затем отмечалось истончение брюшины, на 13,7% и 47,8% соответственно к 10 суткам, характеризуя признаки дистрофии брюшины с преобладанием представительства соединительной ткани. Изменение численной плотности мезотелиоцитов в 1 и 2 группах имело сходную динамику не зависимо от объема операционной травмы, в 3 группе достоверных отличий от контрольного значения обнаружено не было. В 1 и 2 группах максимальное снижение численной плотности мезотелиоцитов париетальной брюшины отмечалось в 1 послеоперационные сутки, отражая послеоперационное компенсаторное увеличение объема мезотелиоцитов и уменьшение их численного количества на единицу длины. При этом, наибольшее снижение данного показателя отмечалось в 1 группе (56,1%) ($p < 0,05$), во 2 группе снижение было менее выраженное составив (24,6%) ($p < 0,05$). Восстановление исходного значения данного показателя отмечалось в 1 группе к 7 суткам и 2 группе к 3 суткам. Средний диаметр ядер отражал активацию внутриклеточных метаболических процессов мезотелиоцитов, определяющих компенсаторную и регенераторную реакцию клетки. Однотипной реакцией для 1, 2 и 3 групп явилось максимальное увеличение размеров ядер мезотелиоцитов в 1 послеоперационные сутки. Восстановление исходных размеров ядер во 2 и 3 группах происходило к 3 послеоперационным суткам, в 1 группе – к 7 суткам. Показатель формы поверхности диафрагмальной брюшины определил увеличение ее площади

(складчатость) в ответ на воздействие операционной травмы различного объема, наиболее выраженное во всех группах в 1 сутки послеоперационного периода: во 2 группе – 253,9%, в 3 группе – 238,5% и в 1 группе 192,3 %. Восстановление исходных значений происходило к 5 суткам после операции. Не зависимо от объема операционной травмы, завершение морфологических проявлений перитонеального перитонита в диафрагмальной брюшине характеризовалось появлением и пролиферацией фибробластов, коллагеногенезом, отмечаемые с 5-7 суток послеоперационного периода.

Париетальная брюшина нижней трети (тазовой части) правого бокового канала, располагается в непосредственной близости к месту лапаротомного доступа. При этом объем операционной травмы сопровождался увеличением выраженности и длительности течения признаков перитонеального перитонита: 1 группа < 2 группа < 3 группа. В отличие от диафрагмального отдела уже с 1 суток послеоперационного периода отмечались более выраженные морфологические изменения. При этом не зависимо от объема операционной травмы, типичной реакцией явился отек слоев брюшины и субперитонеального пространства. Наибольшую выраженность он имел во 2 и 3 группах: во 2 группе – выраженный отек базальной мембраны и мезотелиальных клеток, в 3 группе – отслойка базальной мембраны, набухание волокон, приобретение мезотелиоцитами округлой формы. Уже с 1 послеоперационных суток во 2 и 3 группах отмечалась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, при этом во 2 группе она была представлена лимфоцитами, а в 3 группе обнаруживались нейтрофильные клетки. Важным отличием 2 и 3 групп от 1 группы явилось вовлечение в воспалительный процесс подлежащих тканей: ареактивный миолиз и цитолиз миоцитов, сопровождающихся реактивной круглоклеточной инфильтрацией. Объем операционной травмы определял выраженность и длительность морфологических изменений: в 1 группе – максимальная выраженность была характерна для 3 послеоперационных суток, а их регресс отмечался к 7 суткам; во 2 и 3 группах – максимальная выраженность отмечалась к 5 послеоперационным суткам, регрессируя к 10 суткам. Особое внимание обратило сравнительно меньшая выраженность признаков воспаления в 1 послеоперационные сутки в 1 группе. В период максимальных проявлений перитонеального перитонита сосудистая реакция в 1 группе характеризовалась гиперемией, при этом во 2 и 3 группе отмечалась явления стаза. На 7 сутки послеоперационного периода в 3 группе обращало на себя внимание наличие на поверхности мезотелиоцитов скоплений фибрина. Морфометрическое исследование определило сходную с диафрагмальной брюшиной направленность морфологической реакции: не зависимо от объема операционной травмы отмечалась тенденция к максимальному увеличению толщины париетальной брюшины правого бокового канала в 1 послеоперационные сутки: в 1 группе – на 198,4%, во 2 и 3 группах – 169,3% и 150,8%. На 10 сутки толщина брюшины отличалась от исходного значения: в 1 группе – превышала на 29,7%, во 2 и 3 группах обнаруживалось ее истончение на 8,13% и

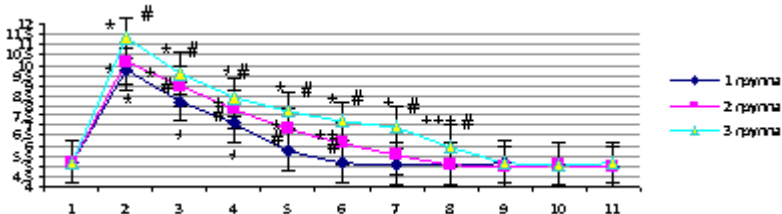
26,9% соответственно. Численная плотность мезотелиоцитов в 1 сутки послеоперационного периода характеризовалась снижением не зависимо от объема операционной травмы: в 1 группе – на 70,5%, 2 группе – на 72,6% и 3 группе – на 58,9%, вследствие компенсаторного увеличения относительного размера мезотелиоцитов. В отличие от диафрагмальной брюшины, восстановление исходных значений в группах происходило в более поздний срок – к 10 суткам послеоперационного периода, отражая ответную реакцию на операционную травму, инициацию компенсаторных процессов регенерации брюшины и реституции дефектов. Аналогично другим отделам, реакцией на операционную травму стало увеличение среднего диаметра ядер мезотелиоцитов, максимально выраженное в 1 послеоперационные сутки, отражающей компенсаторную активацию метаболизма клетки: в 1 группе – 152,4%, в 3 группе – 146% и во 2 группе – 133,3%. Восстановление исходных значений происходило: во 2 группе – к 3 суткам, в 1 группе – к 7 суткам и в 3 группе к 10 суткам послеоперационного периода. Показатель формы поверхности характеризовал послеоперационное увеличение площади париетальной брюшины, наиболее выраженное в 1 послеоперационные сутки ($P < 0,05$): в 3 группе – 254,5%, в 1 группе – 227,3% и 2 группе – 218,2%. Исходное восстановление показателя происходило: в 1 и 3 группах – к 7-м суткам, во 2 группе – к 10-м суткам послеоперационного периода. Аналогично диафрагмальному отделу, не зависимо от объема операционной травмы, завершение периперитонитного перитонита, характеризовалось появлением и пролиферацией фибробластов, коллагеногенезом в 1 группе (к 7 суткам) и более ранним развитием стадии его регресса (с 3-7 сутки). Во 2 и 3 группах периперитонитный перитонит, имея более выраженные признаки, завершался дистрофическими изменениями брюшины с направлением фибро- и коллагеногенеза в сторону увеличения представительства соединительной ткани, сохраняя тенденцию аналогичную диафрагмальному отделу брюшины.

Наиболее выраженные признаки периперитонитного перитонита в ответ на операционную травму различного объема отмечались в висцеральной брюшине тонкой кишки, обосновывая литературные данные о встречаемости спаек тонкой кишки у 50% оперированных больных [Menzies D., Ellis H., 1990]. При этом выраженность его проявлений имела следующую направленность: 1 группа < 2 группа < 3 группа. Так, с 1 суток послеоперационного периода во всех группах отмечался резкий отек брюшины, ее утолщение, признаки лимфогистиоцитарной инфильтрации с наибольшим представительством нейтрофилов из всех ранее описанных отделов брюшины. Типичной характеристикой явилось вовлечение в течение периперитонитного перитонита слоев кишечной стенки, с выходением признаков воспаления за пределы базальной мембраны брюшины. Наиболее выраженные признаки воспалительной реакции стенки кишки обнаруживались в 3 группе (выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, с преобладанием нейтрофилов). Во 2 и 3 группах отмечалась наиболее выраженная сосудистая реакция, проявляю-

шаяся полнокровием, эритро- и лейкостазом, лейкодиapedезом. На фоне выраженного воспаления уже с 3 суток послеоперационного периода во всех группах отмечались признаки регресса перитонита, пролиферативные изменения: персистенция фибробластов, коллагеногенез, увеличение представительства рыхлой соединительной ткани, наиболее выраженные в 3 группе. Признаки перитонита завершались: в 1 и 2 группах – к 7 суткам, в 3 группе – к 10 суткам послеоперационного периода, сопровождаясь регрессом размеров мезотелиоцитов и их ядер. Наиболее выраженные проявления перитонита в брюшине тонкого кишечника можно связать с тем, что кишечник является органом с высоким представительством лимфоидно-клеточных структур, как транзиторных, так и резидентных, обуславливающих большую скорость и выраженность реактивных изменений. Морфометрия брюшины определила сходную динамику морфологических изменений с брюшиной ранее описанных отделов. Независимо от объема операционной травмы максимальное увеличение толщины висцеральной брюшины тонкой кишки отмечалось в 1 послеоперационные сутки: 1 гр. – 155,8%, 2 гр. – 154,3%, 3 гр. – 154,3%. Восстановление исходного значения отмечалось: в 1 и 3 группах – к 7 суткам, во 2 группе – к 5 суткам послеоперационного периода. Особое внимание обращало отсутствие в висцеральной брюшине во 2 и 3 группах финальных дистрофических изменений толщины брюшины, сопровождающих исход перитонита в ее других отделах, что возможно объяснимо акцентом выраженности проявлений перитонита в слизистом и подслизистом слоях кишки, а также наиболее оптимальными условиями кровоснабжения висцеральной брюшины. Численная плотность мезотелиоцитов не зависимо от объема операционной травмы имела тенденцию к максимальному уменьшению в 1 сутки послеоперационного периода: во 2 опытной группе – на 75,9% , в 1 группе – на 44,82% и в 3 группе – на 56,6 %. Восстановление исходных значений происходило к 10 суткам. Средний диаметр ядер мезотелиоцитов характеризовался максимальным увеличением в 1 послеоперационные сутки, составляя: в 1 группе – 127,3%, в 3 группе – 125,9%, во 2 группе – 141,6%. Восстановление диаметра ядер отмечалось к 7 послеоперационным суткам. Аналогично другим отделам, показатель формы поверхности имел наибольшие изменения в 1 послеоперационные сутки, превышая контрольное значение: в 1 группе – на 84,6%, во 2 группе – на 130,8% и 3 группе – на 138,5%), Восстановление исходных значений данный показатель достигал в 1 и 2 группах к 7 суткам. Аналогично другим отделам, не зависимо от объема операционной травмы, завершение перитонита, характеризовалось появлением и пролиферацией фибробластов, коллагеногенезом.

Выявленные звенья послеоперационной реакции брюшины прямым образом влияют на ее функциональное состояние. При этом, используя разработанную экспериментальную модель, а также ряд предложенных функциональных показателей (длительность функциональных нарушений (ДФН),

уровень физиологической резорбции (УФР), уровень послеоперационной резорбции (УПР), выраженность функциональных нарушений (ВФН)), была выявлена закономерность послеоперационных изменений секреторно-резорбционной функции брюшины в ответ на воздействие операционной травмы различного объема. Согласно полученных данных, УФР составил $5,2 \pm 0,14$ мин. Определено, что в ответ на операционную травму брюшина реагирует обратимым снижением резорбционной функции. При этом максимальное нарушение резорбционной функции не зависимо от объема операционной травмы определялось в 1 послеоперационные сутки, а ВФН была прямо пропорциональна объему операционной травмы (Рис.7). Так в 1 группе ВФН составила – 190,3%, во 2 группе – 196,1%, в 3 группе – 219,8% от исходного значения. УПР в течение послеоперационного периода, характеризовался максимальными значениями снижение резорбции в направлении: 1 группа < 2 группа < 3 группа. Независимо от объема операционной травмы проявления послеоперационного снижения резорбционной функции носили обратимый характер, определяясь компенсаторными возможностями эндотелиальной клетки, стабилизацией микроциркуляторных нарушений и регрессом явлений перитонеального перитонита. При этом особое внимание обращает прямая зависимость между объемом операционной травмы и длительностью восстановления функциональных нарушений: в 1 группе – к 4 суткам, во 2 группе – к 6 суткам и в 3 группе – 8 суткам послеоперационного периода.



Примечание: Достоверно по отношению к контрольному значению (УФР): * - ($P \leq 0,001$), ** - $P \leq 0,01$, *** - $P \leq 0,05$; # – достоверно по отношению к 1 группе животных ($P \leq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис. 7. Динамика послеоперационного изменения резорбционной функции брюшины при воздействии операционной травмы различного объема

Снижение резорбционной функции брюшины, задержка в брюшной полости перитонеальной жидкости на время определяемое объемом операционной травмы, является неблагоприятным фактором в отношении прогноза спайкообразования, учитывая оптимальные временные и качественные условия для организации фибриногена и фибрина. Исходя из чего, дальнейшее направление исследований, заключалось в комплексной оценке послеоперационного состояния перитонеальной жидкости в 3 направлениях: исследование фибриногена, клеточно-го состава и коллоидно-кристаллоидных взаимоотношений. Реакция крупномо-

лекулярной фракции фибриногена на операционную травму различного объема имела сходную направленность. При этом воздействие операционной травмы сопровождалось снижением представительства данной фракции: в 1 группе – с 1 по 7 сутки, во 2 и 3 группах – с 1 по 9 сутки послеоперационного периода, что определялось расходом фибриногена при его переходе в нерастворимую форму фибрина, являющегося «материалом» при построении сращений и закрытии десерозированных участков на фоне нарушенной секреторно-резорбционной функции брюшины. В указанный срок отмечалось наибольшее снижение фибриногена в 1 группе – в 1,2 раза, во 2 группе – в 1,3 раза и в 3 группе – в 1,5 раз. Достижение и превышение фибриногеном контрольного значения выявлено: в 1 группе – с 9-17 сутки, во 2 и 3 группах – с 11-17 сутки. При этом в данные периоды отмечалось наибольшее увеличение фибриногена: в 1 и 2 группе – в 1,2 раза, в 3 группе – в 1,3 раза. По срокам представленные периоды согласуются с временем завершения морфологических проявлений перитонеального перитонита и восстановлению морфо-функционального состояния брюшины в группах. Операционная травма различного объема, способствовала изменению коллоидно-кристаллоидного соотношения в перитонеальной жидкости, носящее обратимый характер и нашедшее отражение в различной картине фаций в динамике послеоперационного периода. Обратимость изменений подтверждала регрессивность течения ранее описанных послеоперационных морфо-функциональных нарушений, объединяя в себе совокупную характеристику резорбционных, белковых нарушений, а также динамику и прогностический исход перитонеального перитонита. Исходя из полученных данных, во всех группах структурная динамика фаций отражала положительную направленность регенераторного ответа брюшины, характеризуя благоприятный исход перитонеального перитонита. Сроки изменения структур фаций были сопоставимы с временем реализации морфологических признаков перитонеального перитонита, проявляясь во 2 и 3 группах уже с 1 суток, а в 1 группе только с 3 суток послеоперационного периода. При этом во 2 и 3 группах в 1 сутки послеоперационного периода, переходная зона была в равной степени представлена структурами типа «разветвленный» и «угнетенный» дендрит с зональным пограничным распределением белка, ядро фации было выражено и имело четкую границу с переходной зоной. При этом большую выраженность воспалительного ответа на расширение объема операционной травмы в 3 группе характеризовало появление уже в 1 сутки послеоперационного периода структур типа «разветвленный» с зональным расположением белка и «угнетенный» дендрит. Согласно выявленной динамике структур фаций и примененной классификации количественной оценки типичных структур фаций биологических жидкостей (В.Н.Шабалина, С.Н.Шатохиной (2001)), было определено прогрессирующее увеличение представительства коллоидных (белковых) компонентов перитонеальной жидкости в 1 группе – к 9 суткам, во 2 группе – к 5 суткам, в 3 группе – к 3 суткам. Обратный регресс до исходного состояния фаций перитонеальной жидкости достигался в 1 группе – к 13 суткам, во 2 и 3 группе – к 15 суткам, характеризуясь преоб-

ладанием «пирамидальных» структур и единичными структурами типа «разветвленного» дендрита. Операционная травма различного объема характеризовалась изменением клеточного состава перитонеальной жидкости, отражающего реакцию брюшины на повреждение. При этом эритроциты обнаруживались в перитонеальной жидкости с 1 суток как результат операционной травмы, определяясь в 1 и 2 группах – в течение 13 суток, а в 3 группе – в течение 17 суток. Повышенные содержания в перитонеальной жидкости лейкоцитов в 1 и 2 группах с 1 по 7 послеоперационные сутки, в 3 группе с 1 по 13 послеоперационные сутки, явились цитологическим критерием срока течения перитонеального асептического перитонита. Отмечалось увеличение доли сегментоядерных лейкоцитов в 1 группе – с 7-15 сутки, а во 2 и 3 группах – уменьшение представительства сегментоядерных лейкоцитов на всем протяжении исследуемого срока послеоперационного периода. Независимо от объема операционной травмы эозинофилы характеризовались резким увеличением своего представительства в 1-3 сутки послеоперационного периода (ответная реакция на операционный стресс), сменяясь последующим их снижением ниже контрольного значения в 1 группе – с 4 суток; во 2 группе – с 5 суток, в 3 группе – с 7 суток (регресс операционного стресса). Независимо от объема операционной травмы отмечено отсутствие статистически значимой реакции моноцитов ($p > 0,05$). Послеоперационная реакция лимфоцитов выявила достоверно определяемый во всех группах период послеоперационного лимфоцитоза: в 1 группе – с 7 по 9 сутки, во 2 группе – с 5 по 13 сутки и в 3 группе – с 4 по 17 сутки и последующего периода послеоперационной лимфопении: в 1 группе – с 13 суток, во 2 группе – с 19 суток, а в 3 группе – с 23 суток послеоперационного периода. При этом сроки представленной динамики лимфоцитов имеет прямую связь с объемом операционной травмы, отражая признаки течения и регресса перитонеального перитонита, и вероятно связаны с периодом активации и миграции клеток через морфологически и функционально измененную брюшину. Реакция макрофагов перитонеальной жидкости на различный объем операционной травмы характеризовалась: в 1 группе отсутствием статистически значимых изменений их количества во все сроки эксперимента, во 2 и 3 группах отмечалось присутствие периода стимуляции макрофагов – с 9-13 и 5-13 сутки послеоперационного периода соответственно. При этом длительность периода активации макрофагов прямым образом была связана с объемом операционной травмы, отражая финал перитонеального перитонита, активность фибробластических и репаративных процессов. Независимо от объема, операционная травма способствовала увеличению количества мезотелиальных клеток в перитонеальной жидкости с 1-х суток послеоперационного периода. При этом наибольшая операционная травма (2 и 3 группы) способствовала появлению в более ранние сроки послеоперационного периода (3-7 сутки) наибольшего количества мезотелиальных клеток, абсолютное число которых имело прямую зависимость от объема операционной травмы.

Дальнейшее исследование было направлено на оценку послеоперационного спаечного процесса, как варианта финала комплекса морфо-

функциональных изменений брюшины и реакции перитонеальной жидкости, потенцируемых послеоперационной эндотелиальной дисфункцией. При оценке спаечного процесса в 1 группе выявлено образование послеоперационных спаек у 89% животных, во 2 и 3 группах спайки обнаруживались в 100% случаев. Специфичными и наиболее часто встречающимися видами спаек в 1 группе явились спайки с участием большого сальника (84,9%), париетальной брюшины области лапаротомного рубца (57,6%); во 2 группе – большого сальника (70,4%), культы матки (56,2%); в 3 группе – большого сальника (80,4%), культы матки (45,0%) и культы яичников (21,2%). Частота встречаемости спаек, одной из сторон фиксации имеющих висцеральную брюшину кишечника, в 1 группе составила 21,2%, во 2 группе – 31,5%, в 3 группе – 32,2%. Данная распространенность согласовывается с морфологическими данными о выраженности воспалительного процесса в направлении 1 группа < 2 группа < 3 группа и его преобладании в висцеральной брюшине кишечника. Макроскопически спайки во всех группах были представлены грубыми плоскостными и пленчатыми сращениями, плотно фиксированными к серозным поверхностям. Определяемые морфологические критерии УСП, СОС и СКС имели прямую зависимость с объемом операционной травмы (Таб.9).

Таблица 9

Макроскопическая характеристика спаечного процесса на 30 сутки послеоперационного периода

Группа	УСП (см ³)	СОС (см ³)	СКС
1	0,36±0,07	0,164	2,2
2	0,56±0,06*	0,189	2,96
3	0,79±0,07*	0,201	3,93

* – $p < 0,05$ относительно 1 опытной группы.

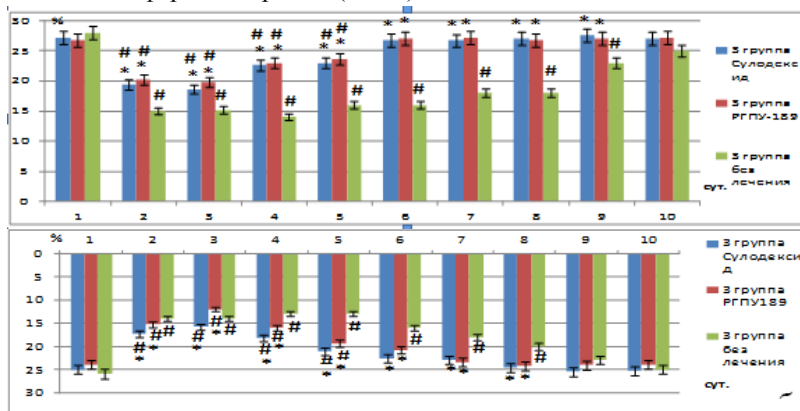
Независимо от объема операционной травмы, на 30 сутки послеоперационного периода отмечалось сопоставимое во всех группах качественное морфологическое строение спаек: в сформированных сращениях преобладала плотная соединительная ткань (1 группа – 62,3±6,42% (0,6±0,06 мкм³/мкм³), 2 группа – 72,5±5,18% (0,7±0,05 мкм³/мкм³), 3 группа – 80,0±4,62% (0,8±0,05 мкм³/мкм³)). В большинстве наблюдений на поверхности спаек отсутствовал мезотелиальный покров (1 группа – 60,6%; 2 группа – 66,3%; 3 группа – 71,21%), преобладала распространенная лимфогистиоцитарная инфильтрация – «+++» (1 группа – 51,1%; 2 группа – 45,4%; 3 группа – 48,62%), среди новообразованных сосудов преобладали артериолы среднего диаметра. Клеточные элементы были представлены немногочисленными фиброцитами. Обнаруженные признаки асептического воспалительного процесса спаек в финале их формирования, могут объяснить риск повторного спайкообразования после адгезиолиза.

Исследование распространенности и выраженности послеоперационного спаечного процесса выполнено на 160 женщин, перенесших гисте-

рэктомию с придатками (1 группа, n=80, возраст – 47,4±3,4 года) и без придатков (2 группа, n=80, возраст – 43,5±5,2 года) по поводу невоспалительных гинекологических заболеваний. При этом было выявлено, что в исследуемых группах наиболее частым сопутствующей экстрагенитальной патологией явились сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, нейроциркуляторная дистония) (1 группа – 85%, 2 группа – 67,5%), эндокринные заболевания (1 группа – 20%, 2 группа – 11,3%), имеющие в основе патогенеза доказанный механизм эндотелиальной дисфункции (Петрищев Н.Н., 2003; Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В., 2011; Maltais S., et all., 2011). Определена прямая зависимость объема операционной травмы с содержанием половых гормонов (эстрадиол, ФСГ). При этом выполненная гистерэктомия в обеих группах вызвала изменение гормонального статуса пациенток. Так к 6-7 суткам после операции у больных 1 группы в 100% наблюдалась выраженная гиперэстрагемия, частота которой во 2 клинической группе была в 7,2 раза меньше (13,8%). Послеоперационное изменение ФСГ определило тенденцию сопоставимую с изменением эстрадиола, при этом клинически значимое его изменение наблюдалось в 1 клинической группе – 55,5-74,5 МЕ/мл, во 2 группе его уровень был существенно ниже, составив 5,0-36,0 МЕ/мл. Изменение гормонального статуса женщин в послеоперационном периоде, можно считать одним из факторов спайкообразования, потенцирующим выраженность экспериментально установленной послеоперационной эндотелиальной дисфункции сосудов брюшины. После выполнения оперативного вмешательства, вновь возникшие жалобы предъявляли 95% пациенток 1 группы и 86% пациенток 2 группы. При этом, категория женщин не предъявляющая жалоб в 1 группе была в 4 раза меньше, чем во 2 группе, а наиболее частыми жалобами в обеих группах были: постгистерэктомический синдром (приливы, тахикардия) (в 1 группа – 56,3%, 2 группа – 45%), периодический дискомфорт в животе и в области послеоперационного рубца (в 1 группа – 37,5%, 2 группа – 33,8%). Анализ распространенности и выраженности послеоперационного спаечного процесса в 1 и 2 группах больных характеризовал его взаимосвязь с объемом операционной травмы и клиническими проявлениями. При этом, динамическое бимануальное исследование на 30-45 сутки не выявляло особенностей в 1 группе у 62,5%, во 2 группе в 70% обследованных. Чаше патологические признаки обнаруживались в 1 группе пациенток, среди которых наиболее выраженными были: тяжесть в проекции придатков (в 1 группа – 23,8%, 2 группа – 17%) и ограничение подвижности культи матки/влагалища (в 1 группа – 13,8%, 2 группа – 10%). На 1-3 сутки после операции была определена прямая зависимость объема операционной травмы и концентрации фибриногена крови оперированных женщин в направлении 1 группа > 2 группа. При этом в 1 группе только у 43,8% женщин отмечалась нормофибриногенемия (до 4 г/л), тогда как во 2 группе это количество было в

1,8 раз больше (80%). Преобладали больные с умеренной гиперфибриногенемией, которых было в 1,7 раз больше в 1 группе, чем во 2 группе. При этом только в 1 группе были пациентки с выраженной гиперфибриногенемией (>5 г/л). Ультразвуковое сканирование вагинальным датчиком на 30-60 сутки после выписки оперированных из стационара констатировала нормальную эхографическую картину в 1 группе – у 72,5% и во 2 группе – у 81,3% женщин. Патологические эхографические признаки чаще обнаруживались в 1 клинической группе, при этом наиболее частым УЗ-признаком присутствия спаек явилось атипичное расположение тазовых органов (в 1 группа – 18,8%, 2 группа – 11,3%).

При исследовании вазодилатирующей функции эндотелия и оценке выработки стимулированного и базального уровня синтеза NO, на фоне применения РГПУ-189 и Сулодексида у животных 3 группы, выявлено ускорение времени восстановления сосудистого тонуса в 1,5 раза (9 до 6 суток) и выраженности эндотелиальной дисфункции (на 6 сутки) в 1,7 раза по сравнению с животными без фармакотерапии (Рис.8).

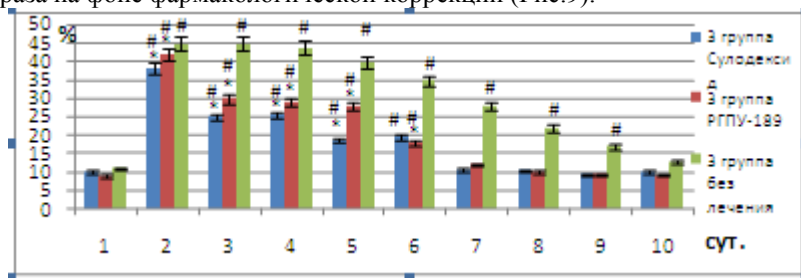


Примечание: * – достоверно по отношению к 3 группе животных без лечения ($P \leq 0,05$), # – достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис.8. Влияние РГПУ-189 и Сулодексида на модификацию синтеза эндогенного оксида азота (А) ацетилхолином, (Б) нитро-L-аргинином, у животных 3 группы.

При оценке «L-аргининового парадокса» в группе сравнения получены результаты, подтверждающие ранее выполненные эксперименты по изменению скорости кровотока брюшины при модификации синтеза эндогенного оксида азота. В данном блоке экспериментальных исследований выявлено значительное снижение выраженности «L-аргининового парадокса», сокращение периода восстановления кровотока брюшины в 1,4 раза (с 10 до 7 су-

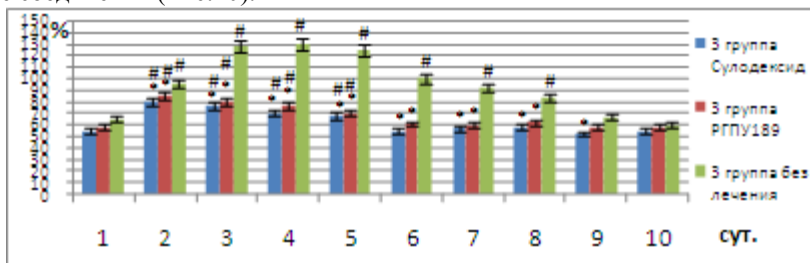
ток) и выраженности эндотелиальной дисфункции (на 7 сутки) в среднем в 2,5 раза на фоне фармакологической коррекции (Рис.9).



Примечание: * – достоверно по отношению к 3 группе животных без лечения ($P \leq 0,05$), # – достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис.9. Влияние RGPV-189 и Сулодексида на скорость кровотока брюшины при введении L-аргинина (L-арг) у животных 3 группы.

При исследовании ЭНВД с использованием нитроглицерина значимых различий между всеми экспериментальными группами не отмечалось, подтверждая отсутствия миогенного влияния на тонус сосудов. При изучении уровня фактора vWF, специфического маркера эндотелиальных нарушений, в плазме крови были получены данные, свидетельствующие о сокращении сроков восстановления фактора vWF в 1,5 раза (с 9 до 6 суток) и выраженности эндотелиальной дисфункции в 1,8 раза в группах крыс получавших изучаемые соединения (Рис.10).



Примечание: * – достоверно по отношению к 3 группе животных без лечения ($P \leq 0,05$), # – достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$) (Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни)

Рис.10. Динамика содержания в плазме крови vWF в послеоперационном периоде на фоне введения RGPV-189 и Сулодексида у животных 3 группы.

Макро- и микроскопическая оценка послеоперационного спайкообразования в 3 экспериментальной группе на фоне введения Сулодексида (группа сравнения 1) и RGPV-189 (группа сравнения 2) выявила образование послеоперационных спаек у 46,7% и 56,6% животных соответственно, что было в 2,1 и 1,8 раза меньше чем в

3 группе животных без их применения (группа контроля). Максимальные спаечные изменения наблюдались в нижней 1/3 брюшной полости (тазовый отдел) и были представлены грубыми плоскостными сращениями, сопоставимыми по распространенности в 1 и 2 группах сравнения соответственно: спайки большого сальника с культей матки (40,4% и 41,47%), спайки большого сальника с культей яичников (28,8% и 31,03%), плоскостные спайки большого сальника с лапаротомным рубцом (23,1% и 15,52%), спайки большого сальника с дефектом париетальной брюшины (7,7% и 12,07%). Введение экспериментальным животным Сулодексида и РГПУ189 способствовало снижению по сравнению с группой контроля: уровня спаечного процесса в 2,5 и в 2,1 раза, среднего количества спаек в 2,3 раза и 2,1 раза соответственно, на фоне сопоставимого среднего объема спаек (Таб.9). Морфологическая характеристика образовавшихся за 30 сутки после операции спаек в группе контроля, 1 и 2 группах сравнения была сопоставима, за исключением меньшей выраженности признаков асептического воспаления в 1 и 2 группах сравнения. При этом, в сформированных сращениях преобладали: плотная соединительная ткань (группа контроля – $80,0 \pm 4,62\%$ ($0,8 \pm 0,05 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$)), 1 группа сравнения – $76,0 \pm 3,86\%$ ($0,8 \pm 0,04 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$)), 2 группа сравнения – $78,0 \pm 4,42\%$ ($0,8 \pm 0,04 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$)), единичные очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации – «+» (группа контроля – 28,38%; 1 группа сравнения – 63,6%; 2 группа сравнения – 57,8%), в большинстве наблюдений на поверхности спаек отсутствовал мезотелиальный покров, среди новообразованных сосудов преобладали артериолы среднего диаметра (группа контроля – 46,2% на «+» артериолы (64,6%) среднего диаметра (81,25%); 1 группа сравнения – 52,2% на «+» артериолы (70,2%) среднего диаметра (86,4%); 2 группа сравнения – 57,4% на «+» артериолы (66,4%) среднего диаметра (82,4%); среди клеточных элементов обнаруживались немногочисленные фиброциты.

Термограммы области живота у экспериментальных животных до нанесения операционной травмы характеризовались вариабельностью тепловизионной картины, связанной с физиологической термоасимметрией. Более высокая температура наблюдалась в проекции пупка и паховых складок. Участки гипертермии не имели четких границ. После нанесения стандартной операционной травмы, тенденция изменений тепловизионной картины на 10 и 30 сутки послеоперационного периода характеризовалась увеличением локализованности и четкости участков гипертермии в области послеоперационного рубца, появлением ограниченных участков гипертермии различных размеров и интенсивности в местах не связанных с проекцией анатомических образований. При этом разница температуры (ΔP) в сравнении с симметричными участками и окружающими тканями до операции и в динамике на 10 и 30 сутки после операции не имела достоверных различий ($p > 0,05$) составив соответственно: $1,3 \pm 0,08 \text{ C}^\circ$, $1,3 \pm 0,15 \text{ C}^\circ$ и $1,3 \pm 0,15 \text{ C}^\circ$. При релапаротомии спаечный процесс обнаруживался у 100% экспериментальных животных, при этом участки локальной гипертермии в 100% случаев соответствовали расположению и протяженности мест фиксации висцеро-лапаротомных спаек. Морфологическое исследование выявило преобладание плоскостных (78%)

сальниковых (96%) послеоперационных спаек лапаротомного рубца. Гистологически спайки характеризовались преобладанием плотной $9,6 \pm 7,96\%$ ($0,6 \pm 0,08 \text{ мкм}^3 / \text{мкм}^3$) соединительной ткани, отсутствием на их поверхности мезотелиального покрова (54,5%), наличием распространенной лимфогистиоцитарной инфильтрацией (58,4%), выраженным неоангеогенезом (43,5%), основную часть которого представляли артериолы (69,5%) среднего диаметра и капилляры (29,8%). Клиническое тепловизионное исследование пациентов 1 группы ($n=43$) (не предъявляющие жалоб) позволило выделить 3 типа термограмм: 1 тип – с отсутствием градиента температуры (монотонная изотермия) – 27,9%; 2 тип – с распространенной пятнистостью (участками гипертермии), преимущественно расположенной в верхних отделах живота – 18,6%; 3 тип – с индивидуальным распределением участков повышенной и пониженной температуры, связанных с физиологической термоасимметрией – 53,5%. ΔP между наружными зонами живота составила – $0,27 \pm 0,1^\circ\text{C}$. ΔP по вертикали составляла $0,43 \pm 0,2^\circ\text{C}$. ΔP в сравнении с реперной зоной (гипогастральная область слева) составляла $0,42 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Во 2 клинической группе ($n=31$) (болевой синдром живота с отсутствием в анамнезе лапаротомных операций) термограммы отличались более дифференцированной картиной. Регистрировались участки гипертермии, расположение которых соответствовало проекции на переднюю стенку живота: желудка (16,1%), желчного пузыря (38,7%), поджелудочной железы (3,2%), придатков матки (13%), печени, почек и мочевого пузыря (по 6,45%). ΔP составила $1,26 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Заключение тепловизионного исследования пациентов совпали с клиническим диагнозом: гастриты, холециститы, панкреатиты, аппендицит. В 3 клинической группе ($n=63$) (болевой синдром живота с отсутствием в анамнезе лапаротомных операций) регистрировались участки гипертермии в средней и нижней трети передней поверхности живота (hypogastrium – 41%, epigastrium – 33%, mesogastrium – 9%, комбинация – 17%), с достаточным постоянством они определялись в области послеоперационного рубца (96,7%). В 100% локализация участков гипертермии соответствовала локализации зоны максимальной болезненности. В 79% наблюдений форма участков гипертермии была линейной, в 21 % случаях – неопределенной. ΔP в сравнении с симметричными точками составила $1,18 \pm 0,2^\circ\text{C}$, ΔP в сравнении с реперной зоной $1,34 \pm 0,3^\circ\text{C}$. Учитывая полученные данные, было сформулировано предварительное заключение – болевая форма спаечной болезни брюшной полости, подтвержденное ультразвуковым исследованием. УЗИ проведено в участках, соответствующих зонам гипертермии (чаще послеоперационный рубец), определившие признаки спаечного процесса: наличие гиперэхогенных тяжей, полипозиционным ограничении подвижности органов в проекции рубца. Для оптимизации методики в направлении увеличения температурного градиента нами применен нагрузочный тест с глюкозой, включающий предварительную дачу больному за 1 час до исследования раствора глюкозы (на 250 мл. воды 75 гр. глюкозы). При этом у пациентов контрольной группы – в 100% проба

была отрицательной, то-есть изменений термограмм до и после проведение пробы не отмечено. У больных 3 группы – в 78% случаях зарегистрировано достоверное отличие термограмм до и после пробы с глюкозой. При этом ΔP на 30-40 минуте после глюкозной нагрузки увеличивалась в 1,6 раза ($2,12 \pm 0,45^\circ$). Существенным отличием данных термограмм являлось не только увеличение термоасиметрии, но и усиление интенсивности, локализованности зон гипертермии.

ВЫВОДЫ

1) Разработанный комплексный морфо-функциональный подход к изучению патогенеза послеоперационного спайкообразования брюшной полости обладает валидностью, позволяя оценить связь характер функционирования NO системы, выраженности послеоперационной эндотелиальной дисфункции с морфологическим строением брюшины, организацией перитонеальной жидкости, распространенностью спайкообразования, для разработки новых способов его профилактики и диагностики.

2) Реакцией брюшины на лапаротомную операционную травму является обратимое замедление скорости локального кровотока, длительность которого определяется объемом операционной травмы, составляя в 1 группе – 4 суток, 2 группе – 6 суток и 3 группы – 9 суток. В основе обнаруженных гемодинамических нарушений лежит развитие обратимой эндотелиальной дисфункции, подтвержденной изменением скорости локального кровотока брюшины на введение стимуляторов эндотелий зависимой и эндотелий независимой вазодилатации. При этом выраженность эндотелиальной дисфункции имеет прямую зависимость с объемом операционной травмы, а ее длительность согласуется с периодами нарушения локального кровотока брюшины, составляя для 1 группы – 1-4 сутки, 2 группы – 1-6 сутки и 3 группы – 1-9 сутки.

3) Послеоперационная эндотелиальная дисфункция, провоцируемая операционной травмой различного объема, характеризуется наибольшим обратимым снижением стимулированного синтеза NO при введении AX : в 1 группе – в 1,4 раза, во 2 группе – в 1,5 раза, в 3 группе – в 1,8 раз; базального синтеза NO при введении n-L-аргинина: в 1 группе – в 2,3 раза, во 2 группе – в 2,0 раза, в 3 группе – в 1,9 раз, и обратимым увеличением феномена «L-аргининового парадокса»: в 1 группе – в 3,8 раз, во 2 группе – в 4,3 раза, в 3 группе – в 4,1 раза. При этом максимальная выраженность послеоперационного нарушения синтеза NO во всех группах наблюдалась к 2 суткам послеоперационного периода.

4) Послеоперационная эндотелиальная дисфункция, провоцируемая операционной травмой различного объема, сопровождается обратимым нарушением антитромботической функции эндотелия сосудов брюшины с сдвигом коагуляционного гемостаза в протромботическую сторону, характеризуюсь наибольшим увеличением в плазме крови специфического маркера эндотелиальной дисфункции vWF и фибриногена соответственно: в 1 группе – в 1,5 и 1,2 раза, во 2 группе – в 1,9 и 1,4 раза, в 3 группе – в 2,0 и 1,7 раза. При этом,

максимальная выраженность нарушения антитромботической функции эндотелия в 1 группе соответствует 2 суткам, а во 2 и 3 группах – 3 суткам послеоперационного периода.

5) Послеоперационная эндотелиальная дисфункция сосудов брюшины в динамике сопровождается обратимым снижением экспрессии маркера эндотелий зависимой вазодилатации (e-NOS) в 2,6 раза и обратимым повышением экспрессии к маркеру эндотелий зависимой вазоконстрикции (эндотелин-1) в 2,5 раза, максимально выраженными на 3 сутки послеоперационного периода. При этом, срок восстановления медиаторной функции эндотелия соответствует 9 послеоперационным суткам, согласуясь с периодами развития и регресса послеоперационной эндотелиальной дисфункции.

6) Послеоперационная эндотелиальная дисфункция сосудов брюшины в динамике сопровождается активацией апоптотических протеинов эндотелиальной клетки, с увеличением экспрессии маркеров апоптоза (Caspasa-3, TRAIL) на 3-4 сутки и их восстановлением к 6-7 суткам, выраженной активацией провоспалительного фактора NF-κB на 4-5 сутки и его восстановлением к 9 суткам. При этом, наибольшее увеличение индекса апоптоза (в 5,2 раза) отмечалось на 4-5 сутки послеоперационного периода.

7) Операционная травма сопровождается системной морфологической реакцией брюшины в виде «периоперационного перитонита», выраженность которого зависит от локализации, обуславливая возможность формирования и распространенность послеоперационных сращений вне зоны травмы брюшины. При этом, признаки периоперационного перитонита в диафрагмальной брюшина были минимальны, в брюшине правого бокового канала – умеренно выраженными, а в висцеральной брюшине тонкого кишечника – выраженными.

8) В 1 сутки послеоперационного периода периоперационный перитонит характеризуется максимальным изменением морфометрических показателей различных отделов брюшины, имеющих в динамике регрессирующий характер: – увеличением толщины (в 1 группе – в 2,0 раза, во 2 и 3 группах – в 2,1 раза), снижением численной плотности мезотелиоцитов (в 1 группе – в 3,4 раза, во 2 группе – в 4,2 раза, в 3 группе – в 2,4 раза (диафрагмальная брюшина – 0)), увеличением среднего диаметра ядер мезотелиоцитов (в 1 группе – в 1,5 раза, во 2 группе – в 1,4 раза, в 3 группе – в 1,5 раза), увеличением показателя формы поверхности мезотелиоцитов (в 1 группе – в 2,3 раза, во 2 группе – в 2,5 раза, в 3 группе – в 2,6 раз).

9) Период проявления морфологических признаков периоперационного перитонита независимо от объема операционной травмы составляет: в брюшине диафрагмы – 1-7 суток, в брюшине правого бокового канала – 1-10 суток и висцеральной брюшине тонкой кишки – 1-5 суток, согласуясь с периодом проявлений послеоперационной эндотелиальной дисфункции сосудов брюшины и периодом повышенной активности провоспалительного фактора NF-κB. При этом финалом периоперационного перитонита являются признаки коллагенеза и склероза, имеющие наибольшую выраженность в брюшине диафрагмы и правого бокового канала,

проявляясь: в 1 группе – с 7 суток, во 2 и 3 группах – с 10 суток и меньшую выраженность в висцеральной брюшине тонкой кишки, проявляясь: в 1 группе – с 3 суток, во 2 и 3 группах – с 5 суток послеоперационного периода.

10) Лапаротомная операционная травма сопровождается обратимым угнетением резорбционной функции брюшины, имеющим прямую зависимость от объема операционной травмы и наибольшую выраженность в 1 сутки послеоперационного периода (в 1 группе -190,3%, во 2 группе – 196,1%, в 3 группе – 219,8%). При этом прогностически значимыми являются периоды угнетения резорбционной функции брюшины, составляющие: в 1 группе – 1-4 сутки, во 2 группе – 1-6 сутки, в 3 группе – 1-8 сутки, являясь сопоставимыми с периодами развития и регресса послеоперационной эндотелиальной дисфункции сосудов брюшины.

11) Послеоперационная морфо-функциональная реакция брюшины характеризуется изменением состава перитонеальной жидкости, определяющимся проницаемостью брюшины и имеющим прямую зависимость с объемом операционной травмы. При этом прогностически значимыми являются следующие критерии нарушения состава перитонеальной жидкости и их динамика:

А) Характеризующие острую фазу периоперационного перитонита:

снижение фибриногена (в 1 группе – с 1 по 7 сутки, во 2 и 3 группах – с 1 по 9 сутки); при кристаллографии - появление в фациях с 1 суток после операции структур типа «разветвленный» с зональным расположением белка и «угнетенный» дендрит; лейкоцитоз (в 1 и 2 группах с 1 по 7 сутки, в 3 группе с 1 по 13 сутки); лимфоцитоз (в 1 группе – с 7 по 9 сутки, во 2 группе – с 5 по 13 сутки и в 3 группе – с 4 по 17 сутки); эозинофилия (в 1-3 сутки); существенное увеличение количества мезотелиальных клеток с 1 суток послеоперационного периода.

Б) Характеризующие завершающую фазу периоперационного перитонита:

увеличение фибриногена (в 1 группе – с 9 по 17 сутки, во 2 и 3 группах – с 11 по 17 сутки); при кристаллографии - преобладание в фациях «пирамидальных» структур и единичных структур типа «разветвленный» дендрит (в 1 группе – к 13 суткам, во 2 и 3 группе – к 15 суткам); лимфопения (в 1 группе – с 13 суток, во 2 группе – с 19 суток, а в 3 группе – с 23 суток); снижение эозинофилов (в 1 группе – с 4 суток, во 2 группе – с 5 суток, в 3 группе – с 7 суток); увеличение макрофагов (в 1 группе – нет, во 2 группе – с 9 по 13 сутки, в 3 группе – с 5 по 13 сутки); уменьшение количества мезотелиальных клеток с 1 суток послеоперационного периода.

12) В эксперименте распространенность спаечного процесса имеет прямую зависимость от объема операционной травмы, согласуясь с периодами развития и регресса признаков послеоперационной эндотелиальной дисфункции сосудов брюшины и периоперационного перитонита. При этом, наибольшее участие в формировании спаек принимает большой сальник (в 1 группе – 84,9%, во 2 группе -70,4%, в 3 группе – 80,4%) с топографическим преобладанием сращений зоны операционной травмы: лапаротомного рубца (1 группа (57,6%)), культы матки (2 группа (56,2%) и 3 группа (45,0%)), культы яичников (3 группа (21,2%) и спаяк одной из сторон фик-

сация имеющих висцеральную брюшину кишечника (в 1 группе – 21,2%, во 2 группе – 31,5%, в 3 группе – 32,2%). Наличие спаек в местах не имевших нарушения серозы мы объясняем развитием периперационного перитонита и эндотелиальной дисфункции висцеральной брюшины.

13) В финале формирования послеоперационных спаек (30 сутки), выявлена прямая зависимость объема операционной травмы с уровнем спаечного процесса, средним объемом спайки, средним количеством спаек и отсутствием зависимости от объема операционной травмы их гистологического строения, характеризующегося преобладанием плотной соединительной ткани, распространенной лимфогистиоцитарной инфильтрации, новообразованных артериол среднего диаметра и уменьшением выраженности мезотелизации спаек.

14) У женщин, перенесших гистерэктомию с придатками и без придатков, определена прямая зависимость объема операционной травмы с послеоперационным снижением уровня половых гормонов и повышением уровня фибриногена крови, выраженностью послеоперационных клинических проявлений и распространенностью спаечного процесса. При этом, полученные в эксперименте и клинике данные, позволяют рекомендовать использование максимально ранней заместительной гормональной терапии, включив в показания к ее назначению профилактику послеоперационного спайкообразования.

15) В эксперименте выявлено антиадгезивное действие препарата «Сулодексид» (Вессел-Дуэ Ф) и соединения РГПУ-189, применение которых в пред- и послеоперационном периодах способствовало сокращению сроков и выраженности эндотелиальной дисфункции в среднем в 1,5 раза и 2 раза соответственно, определив снижение уровня спаечного процесса в 2,5 и 2,1 раза, среднего количества спаек в 2,3 и 2,1 раза соответственно.

16) Полученные в эксперименте и клинике данные позволяют считать комплексное применение тепловизионного метода, дополненного глюкозным тестом, с ультразвуковым исследованием информативным методом в клинической неинвазивной диагностике и дифференциальной диагностике болевых форм послеоперационных спаек брюшной полости, а также в определении оптимальных сроков планового адгезиолиза. Обоснованность метода подтверждена морфологическим субстратом в виде протекающего в спайках асептического воспаления и неопангенеза.

Практические рекомендации

Препарат «Сулодексид» (Вессел-Дуэ Ф) рекомендован к применению на этапе предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода для профилактики послеоперационного спайкообразования при плановых оперативных вмешательствах;

Важным компонентом комплексного подхода к профилактике послеоперационного адгезиогенеза при выполнении тотальной или субтотальной гистерэктомии с придатками является применение максимально ранней заместительной терапии половыми гормонами.

Препарат «Сулодексид» (Вессел-Дуэ Ф) рекомендован к применению на этапе предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода в комплексе с послеоперационной заместительной терапией половыми гормонами, для профилактики послеоперационного спайкообразования после тотальной или субтотальной гистерэктомии с придатками.

Рекомендовано продолжить исследование нового ГАМК-производного средства РГПУ-189, учитывая его ранее доказанное антистрессорное, эндотелийпротективное и центральное симпатоингибирующее действие, в направлении его антиадгезивной активности.

Определение в перитонеальной жидкости содержания фибриногена, проведение ее цитологического и кристаллографического исследования позволяют получить прогностические данные о течении периоперационного перитонита и риске послеоперационного спайкообразования.

Новые данные о распространенности послеоперационного спаечного процесса брюшной полости у женщин, перенесших гистерэктомию с придатками и без придатков, рекомендовано учитывать при выполнении повторных хирургических вмешательств на органах брюшной полости.

Присутствие в анамнезе у хирургических больных заболеваний, имеющих в основе патогенеза доказанный механизм эндотелиальной дисфункции, необходимо рассматривать как фактор риска образования послеоперационных спаек.

Комплексное применение дистанционного тепловидения, усовершенствованного тестом с глюкозой в сочетании с ультразвуковым методом, рекомендуется в качестве способа диагностики и дифференциальной диагностики при обследовании больных с подозрением на болевую форму спаечной болезни.

При планировании срока выполнения хирургического адгезиолизиса, считаем целесообразным учитывать тепловизионные признаки регресса аспетического воспаления в обнаруженных сращениях.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

ВАК рекомендованные издания:

- 1) Тюренков И.Н. Морфологическая оценка эндотелия сосудов почек после ампутации матки с придатками / Тюренков И.Н., Воробьев А.А., Воронков А.В., **Поройский С.В.**, Барканов В.Б. // **Астраханский медицинский журнал.** – 2007, №2, с.187 -188.
- 2) Тюренков И.Н. Оценка эндотелиальной дисфункции методом высокочастотной доплерографии для профилактики послеоперационных нарушений микроциркуляции и тромбозмболических осложнений / Тюренков И.Н., Воронков А.В., Воробьев А.А., **Поройский С.В.** // **Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».** – 2007, т.8, №6, с.348.
- 3) Воробьев А.А. Использование высокочастотной доплерографии для оценки эндотелиальной функции и рисков спаечной болезни у больных сахарным диабетом в послеоперационном периоде (экспериментальное исследование) / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Тюренков И.Н., Воронков А.В. // **Бюллетень Научного центра сердечно-**

сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2007, т.8, №6, с.351.

4) Воробьев А.А. Послеоперационная функциональная дисрегуляция брюшины и ее морфологический субстрат / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Тюренков И.Н., Воронков А.В., Барканов В.Б., Полуосьмак Б.Б. // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2008, №3, с.34-37.

5) **Поройский С.В.** Послеоперационные микроциркуляторные нарушения брюшины и способы их фармакологической коррекции / Поройский С.В., Воробьев А.А., Тюренков И.Н., Воронков А.В. // **Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».** – 2008, т.9, №6, с.157.

6) Тюренков И.Н. Основные методические приемы изучения эндотелиальной функции в эксперименте / Тюренков И.Н., Воронков А.В., Воробьев А.А., **Поройский С.В.** // **Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».** – 2008, т.9, №6, с.156.

7) **Поройский С.В.** Цитоморфологические взаимоотношения в процессе послеоперационного адгезиогенеза брюшной полости / Поройский С.В., Барканов В.Б., Дворецкая Ю.А., Засыпкина О.А., Максимова И.А. // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2008, №4, с.4-10.

8) Барканов В.Б. Анализ распределения клеточных элементов в сформированных спайках верхнего этажа брюшной полости / Барканов В.Б., Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Полуосьмак Б.Б., Горячев А.Н. // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2009, №2, с.48-50.

9) **Поройский С.В.** Послеоперационное морфо-функциональное состояние сосудов брюшины / Поройский С.В., Воробьев А.А., Засыпкина О.А., Дворецкая Ю.А. // **Саратовский научно-медицинский журнал.** – 2009, №4, т.5, с.497-499.

10) Засыпкина О.А. Влияние объема операционной травмы на резорбционную функцию брюшины / Засыпкина О.А., **Поройский С.В.**, Дворецкая Ю.А., Максимова И.А. // **Морфологические ведомости.** – 2009, №3 с.176 – 177.

11) Михин И.В. Лапароскопическая аппликация противоспаечных барьерных средств при лечении трубно-перитонеального бесплодия / Михин И.В., Ткаченко Л.В., Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Минаева Е.А. // **Эндоскопическая хирургия.** – 2009, № 1, с. 222-223.

12) Бебуришвили А.Г. Выполнение лапароскопических вмешательств у ранее оперированных больных / Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Акинчиц А.Н., **Поройский С.В.**, Гушул А.В., Кремер П.Б., Минаева Е.А. // **Эндоскопическая хирургия.** – 2009, № 1, с. 204-205.

13) Бебуришвили А.Г. Современные противоспаечные барьерные средства в профилактике рецидивов острой спаечной кишечной непроходимости / Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Акинчиц А.Н., Кремер П.Б., **Поройский С.В.**, Гушул А.В. // **Эндоскопическая хирургия.** – 2009, № 1, с. 204-205.

14) **Поройский С.В.** Влияние операционного стресса на морфологическую организацию функционально различных отделов брюшины в динамике послеоперационного периода / Поройский С.В., Воробьев А.А., Максимова И.А., Поройская А.В. // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2010, №2, с.104-110.

15) Воробьев А.А. Послеоперационный адгезиогенез в условиях хирургически обусловленной эстрогенной недостаточности / Воробьев А.А., Жаркин Н.А., Засядкина

Н.Э., Дворецкая Ю.А., **Поройский С.В.** // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2010, №9(123), с.50-52.

16) **Поройский С.В.** Влияние операционной травмы на организацию перитонеальной жидкости при ее переходе в твердую фазу / Поройский С.В., Поройская А.В., Дворецкая Ю.А., Олейникова А.Р. // **В мире научных открытий.** – 2010, №4(10), часть 9, с.115-117.

17) Тюренков И.Н. Морфологические и функциональные критерии оценки эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга крыс при гормональных патологиях различного генеза / Тюренков И.Н., Воронков А.В., Снигур Г.Л., **Поройский С.В.**, Слиецац А.А., Робертус А.И. // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2011.- №1.-С.197-200.

18) **Поройский С.В.** Эндотелиальная дисфункция в хирургии – современный взгляд на проблему / Поройский С.В., Воронков А.В., Тюренков И.Н., Булычева О.С., Самойлова О.С. // **Вестник волгоградского государственного медицинского университета,** №3, 2011, с.13-18.

Статьи в научных сборниках и журналах:

19) Воробьев А.А. Морфологическая диагностика послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., **Поройский С.В.**, Ерофеев А.Ю., Баринаева Е.А., Караулов В.В. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области, №1- 2004, с.44-47.

20) Воробьев А.А., **Поройский С.В.** Морфологические перестройки брюшной полости при новых методах профилактики послеоперационных спаек // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной хирургии», г.Курск, 2005, с. 23-25.

21) Воробьев А.А. Тепловизионное в диагностике послеоперационного спайкообразования брюшной полости / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Лютая Е.Д., Подчайнов В.С. // Материалы Всероссийской конференции «Анатомо-физиологические аспекты современных хирургических технологий», г. Санкт-Петербург, 2005, с. 81-83.

22) Воробьев А.А. Разработка методики тепловизионного исследования больных спаечной болезнью / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Лютая Е.Д., Подчайнов В.С., Легеза М.К. // Материалы Всероссийской конференции, посвященной 85-летию Астраханского общества хирургов «Актуальные вопросы современной хирургии», г. Астрахань, 2006, с 52-53.

23) Воробьев А.А. Новые аспекты диагностики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Лютая Е.Д., Подчайнов В.С. // Материалы международной конференции «Новые технологии в хирургии и клинической анатомии», г.Пермь, 2006, с.184-188.

24) Vorobiev A.A., **Poroiskiy S.V.** Effect of new antiadhesive drugs on morphological structure of adhesions of abdominal cavity / Journal: BMC Surgery, 2006, http://www.biomedcentral.com/imedia/1819213491911966_article.pdf

25) Воробьев А.А. Ультразвуковые и тепловизионные методы исследования при спаечной болезни малого таза / Воробьев А.А., Лютая Е.Д., **Поройский С.В.**, Подчайнов В.С., Легеза М.К. // «Перинатальная диагностика», т.6, №1, 2007, с.59.

26) Воробьев А.А. Морфологическое обоснование возможностей дистанционного тепловидения в диагностике послеоперационных спаек брюшной полости / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Гречкина И.А., Дворецкая Ю.А. // Материалы XV Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы прикладной анатомии и хирургии», г. Санкт-Петербург, 2007, с. 123-127.

- 27) **Поройский С.В.** Изменения эндотелия при послеоперационной недостаточности половых гормонов / Поройский С.В., Воронков А.В., Барканов В.Б. // Международная научная конференция «Актуальные вопросы в современной медицине», г.Харьков, 2007, с.105-106.
- 28) Воробьев А.А. Новый подход к неинвазивной диагностике перитонеальных сращений в клинике и эксперименте / Воробьев А.А., Лютая Е.Д., **Поройский С.В.**, Подчайнов В.С. // Ежегодник «Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия» (приложение к журналу «Морфологические ведомости»), 2007, вып.7, С 77-80.
- 29) Воробьев А.А. Состояние микроциркуляции сосудов брюшины в динамике операционной травмы Воробьев А.А., Тюренков И.Н., **Поройский С.В.**, Воронков А.В. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области, №1,2008 с. 50-53.
- 30) Воробьев А.А. Спаечная болезнь органов малого таза: ультразвуковые и тепловизионные параллели Воробьев А.А., Лютая Е.Д., **Поройский С.В.**, Подчайнов В.С., Белобородова Е.В. Сборник тезисов V съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии», г.Москва, 2007г., с.13.
- 31) Бебуришвили А.Г. Выполнение лапароскопических вмешательств у ранее оперированных больных / Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев А.А., Акинчиц А.Н., **Поройский С.В.**, Гушул А.В., Кремер П.Б., Минаева Е.А. // Материалы III хирургического конгресса «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России», г.Москва, 2008 г.
- 32) Воробьев А.А. Влияние операционной травмы на ультраструктурную организацию эндотелия капилляров брюшины / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Поройская А.В., Барканов В.Б. // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты)», г.Пермь, 2008, с.67-69.
- 33) Воробьев А.А. Влияние операционной травмы на функциональное состояние брюшины / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Максимова И.А., Засыпкина О.А., Дворецкая Ю.А. // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты)», г.Пермь, 2008, с.69-70.
- 34) Воробьев А.А. Послеоперационные микроциркуляторные нарушения брюшины / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Тюренков И.Н., Воронков А.В., Поройская А.В. // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы морфологии», г.Гродно, 2008 с.29-30.
- 35) Тюренков И.Н. Морфологические изменения мозга крыс с экспериментально вызванной недостаточностью половых гормонов. / Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И., Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Поройская А.В. // Материалы XV Российского национального конгресса "Человек и лекарство", г.Москва, 2008, с.421.
- 36) **Поройский С.В.** Исследование послеоперационного спаечного процесса при экспериментальном моделировании спайкообразования / Поройский С.В., Максимова И.А., Засыпкина О.А., Дворецкая Ю.А. // IX Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке», г.Москва, 2008, с.408.
- 37) Воробьев А.А. Функциональная дисрегуляция брюшины при операционной травме различного объема / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Засыпкина О.А., Дворецкая Ю.А. //

- Успехи современного естествознания (по материалам VIII международной научной конференции «Гомеостаз и эндозкология», г. Шарм Эль Шейх (Египет)), №3, 2009, с.39.
- 38) Воробьев А.А. Особенности клеточного состава спаек верхнего этажа брюшной полости в зависимости от места их прикрепления / Воробьев А.А., Барканов В.Б., **Поройский С.В.**, Полуосьмак Б.Б., Вавилов В.В. // Материалы IV Российская конференция хирургов с международным участием «Перитонит», г.Анапа, 2009, с.214-215.
- 39) Воробьев А.А. Частота встречаемости спаек при воспалительных заболеваниях органов верхнего этажа брюшной полости / Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Полуосьмак Б.Б. // Материалы IV Российская конференция хирургов с международным участием «Перитонит», г.Анапа, 2009, с.254-255.
- 40) Лютая Е.Д. Диагностика воспалительного процесса при спаечной болезни органов малого таза / Лютая Е.Д., Воробьев А.А., Подчайнов В.С., **Поройский С.В.**, Белобородова Е.В. // Материалы II Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. – М., 2008 – с.167-168.
- 41) Петров В.О. Методика количественной оценки текстурных особенностей фации перитонеальной жидкости для исследования динамики патологического процесса / Петров В.О., Привалов О. О., **Поройский С.В.** // Известия Волгоградского государственного технического университета, 2009, №6, с.73-76.
- 42) **Поройский С.В.** Влияние операционного стресса, провоцируемого ампутацией матки с придатками, на морфологическое строение функционально различных отделов брюшины в динамике послеоперационного периода / Поройский С.В., Воробьев А.А., Поройская А.В., Максимова И.А. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН, №2, 2010 г., с.26-32.
- 43) **Лютая Е.Д.** Тепловизионный метод в диагностике болевых форм спаечной болезни брюшной полости / Лютая Е.Д., Подчайнов В.С., **Поройский С.В.**, Воробьев А.А., Белобородова Е.В. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН №3 ,2010, с.53-58.
- 44) Воробьев А.А. Взаимосвязь спайкообразования и эстрогенной недостаточности в условиях хирургической менопаузы / Воробьев А.А., Жаркин Н.А., **Поройский С.В.**, Засядкина Н.Э., Дворецкая Ю.А. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН №3, 2010, с.24-27.
- 45) **Поройский С.В.** Состояние резорбционной функции брюшины на фоне стрессирующего воздействия операционной травмы различного объема / Поройский С.В., Самойлова О.С., Булычева О.С. // Материалы Выездного пленума Проблемной комиссии «Неотложная хирургия» и Всероссийской научно-практической конференции, г.Пятигорск, 2011, с.193-194.
- 46) **Поройский С.В.** Влияние операционного стресса на морфо-функциональную организацию эндотелия сосудистого русла брюшины/ Поройский С.В., Самойлова О.С., Булычева О.С. // Материалы Выездного пленума Проблемной комиссии «Неотложная хирургия» и Всероссийской научно-практической конференции, г.Пятигорск, 2011, с.257-258.
- 47) Воробьев А.А. Клинико-анатомические особенности внутрибрюшинного спайкообразования в связи с послеоперационной эстрагенной недостаточностью / Воробьев А.А., Жаркин Н.А., Засядкина Н.Э., **Поройский С.В.**, Дворецкая Ю.А. // Ежегодник Российской ассоциации клинических анатомов «Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия», Вып. №11, 2011, с.58-61.

48) **Поройский С.В.** Влияние операционного стресса на состояние эндотелия и резорбционную функцию брюшины / Поройский С. В., Воробьев А. А., Тюренков И. Н., Воронков А. В., Поройская А. В., Самойлова О.С. // Сборник научных трудов научно-практической конференции «Ультразвуковые методы исследования микроциркуляции в клинике», Том.1, Санкт-Петербург, 2011, с.149-161.

Монография

Воробьев А.А. Морфологические и хирургические аспекты профилактики послеоперационного спайкообразования / Воробьев А.А. **Поройский С.В.**, Писарев В.Б., Бебуришвили А.Г., Михин И.В. // Монография.- Волгоград., Изд-во ВолГМУ, 2005, 136 с. Илл.

Патенты:

1) «Система автоматизированного компьютерного цитологического анализа» / Привалов О.О., Воробьев А.А., **Поройский С.В.**, Засыпкина О.А. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2008612911 от 16.06.2008.

2) «Способ моделирования послеоперационного спаечного процесса брюшной полости на фоне недостаточности половых гормонов» / **Поройский С.В.**, Воробьев А.А., Воронков А.В., Тюренков И.Н., Дворецкая Ю.А. // Патент РФ на изобретение №2374699 от 27.11.2009

3) «Устройство для фиксации экспериментального животного при заборе перитонеальной жидкости» / **Поройский С.В.**, Воробьев А.А., Дворецкая Ю.А. // Патент РФ на полезную модель №72405 от 20.04.2008

4) «Устройство для пункции брюшной полости при заборе перитонеальной жидкости у экспериментального животного» / **Поройский С.В.**, Воробьев А.А., Засыпкина О.А., Дворецкая Ю.А. // Патент РФ на полезную модель №89954 от 02.12.09.

5) «Программа для исследования медико-биологических препаратов, полученного методом клиновидной дегидратации при микроскопии» / Петров В.О., Привалов В.О., **Поройский С.В.** // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2009616949 от 15.12.2009

6) «Способ экспериментальной оценки резорбционной функции брюшины» / Поройский С.В., Воробьев А.А., Дворецкая Ю.А., Гречкина И.А. // Патент РФ на изобретение №2400821 от 27.09.2010

Поройский Сергей Викторович

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ

14.01.17 – хирургия

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Формат 60x84/16. Тираж 100 экз.

Бумага офс. Уч.-печ. л. 2,0. Заказ №

Волгоградский государственный медицинский университет.

400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

Издательство ВолГМУ.

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.