

На правах рукописи

Липатов Вячеслав Александрович

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
(экспериментальное исследование)**

14.00.27 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Курск – 2004

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Мясников Альберт Дмитриевич

Научный консультант: доктор фармацевтических наук, профессор
Панкрушева Татьяна Александровна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Иванов Сергей Викторович
доктор медицинских наук, профессор
Колесников Сергей Анатольевич

Ведущая организация: Российский государственный медицинский университет

Защита состоится « ____ » _____ 2004 г. в « ____ » час. « ____ » мин. на заседании диссертационного совета Д.208.039.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации» по адресу: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке КГМУ.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Шатунов А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность.

Несмотря на современный прогресс в медицинской науке, проблема послеоперационного спаечного процесса брюшной полости (СПБП) и спаечной болезни брюшины (СББ) остается одной из актуальных проблем общей хирургии. Число больных продолжает увеличиваться пропорционально количеству оперативных вмешательств, а спаечные осложнения занимают одно из первых мест в структуре послеоперационной летальности. Болезнь поражает преимущественно пациентов молодого, трудоспособного возраста, что обуславливает значительную медицинскую и социальную проблему (Бова и соавт., 1989; Макшанов И.Я., Карпик А.И., Полинский А.А., 1992; Чекмазов И.А., 2002; Ray N.F. et al., 1993; DiZerega G. 1994, 1997). Многие вопросы этиологии и патогенеза послеоперационного СПБП, как указывают многие авторы, мало изучены (Алиев С.А., 1994; Майбородин И.В., Величко Я.В., Плешаков В.П., 1999; Филенко Б.П., 2000; Ansary A.Y., 1992; Ellis H., 1997; Holmdahl L., al., 1994).

По данным Международного общества изучения спаек (International Adhesion Society, Dallas, TX, USA), послеоперационный СПБП является самым частым осложнением хирургических вмешательств на органах брюшной полости. По поводу абдоминальных спаек ежегодно в хирургических отделениях лечится 1% прооперированных ранее больных, у 50-75% этой категории пациентов развивается кишечная непроходимость с высокой летальностью (13-55%). Консервативное лечение СББ малоэффективно, а после оперативных вмешательств ее рецидивы составляют 32-71% (Connections. The Newsletter of the International Adhesions Society, 2001). Надежные средства профилактики послеоперационного СПБП, как указывают Р.А. Женчевский (1989), Р.Д. Магалашвили (1991), А.А. Воробьев, А.Г. Бебурашвили (2001), И.А. Чекмазов (2002), D.M. Wiseman (1999), M.P. Diamond, D.M. El-Mowafi (1998) и многие другие авторы, отсутствуют.

Вследствие развития новых технологий, в последние годы активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику различные барьерные противоспаечные средства. Использование с профилактической целью подобных методов является этиопатогенетически обусловленным. С одной стороны, данные препараты разобщают раневые поверхности на время, необходимое для ре-

генерации поврежденной брюшины, препятствуют их консолидации, склеиванию фибрином и спайкообразованию, с другой стороны, поврежденная брюшина покрывается защитным слоем профилактического средства, что способствует ее регенерации. Однако существующие барьерные средства обладают недостаточной противоспаечной эффективностью, дорогостоящи и труднодоступны отечественному потребителю. В связи с этим считаем актуальным разработку новых индифферентных рассасывающихся барьерных средств профилактики послеоперационного СПБП и апробацию их в условиях эксперимента.

Целью исследования послужило экспериментальное обоснование эффективности использования геля метилцеллюлозы (МЦ) водорастворимой для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости.

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

1. Разработать адекватный цели исследования способ моделирования спаечного процесса брюшной полости и критерии оценки его выраженности.
2. В опытах *in vitro* изучить кинематическую вязкость, уровень рН и осмотическую активность геля МЦ, провести его микробиологические исследования.
3. Исключить потенциальные негативные влияния геля МЦ на интактный организм при его внутрибрюшном введении в условиях эксперимента.
4. Провести сравнительные исследования противоспаечной эффективности геля МЦ, геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) и полиглиюкина.
5. Изучить эффективность применения геля МЦ для профилактики высыхания брюшины во время лапаротомных вмешательств.
6. Оценить результаты применения геля МЦ для профилактики рецидива спайкообразования.

Научная новизна.

Впервые для профилактики интраоперационного высыхания брюшины при лапаротомных операциях (патент на изобретение № 2199325), профилактики послеоперационного СПБП (положительное решение о выдаче патента

№ 2002105340/14) и его рецидивирования (положительное решение о выдаче патента № 2001128330/14) предложено применение МЦ водорастворимой в виде водных растворов и геля. На животных изучено влияние геля МЦ на интактный организм при его внутрибрюшном введении. В условиях эксперимента впервые в сравнительном аспекте изучена противоспаечная эффективность геля МЦ. Разработан способ моделирования послеоперационного спаечного процесса брюшной полости (удост. на рац. предложение № 1544-03 от 03.03.2003), сконструировано устройство для его осуществления (удост. на рац. предложение № 1550-03 от 12.03.2003). Предложена система оценки выраженности спаечного процесса методом семантического дифференциала (удост. на рац. предложение № 1441-01 от 14.02.2001). Впервые в эксперименте на животных использовано устройство собственной конструкции для дозированной дачи ингаляционного наркоза мелким лабораторным животным (удост. на рац. предложение № 1436-01 от 12.02.2001). Разработан и использован в эксперименте способ оценки общего состояния мелких лабораторных животных (удост. на рац. предложение № 1438-01 от 14.02.2001).

Практическая значимость работы.

Использование в клинической практике после соответствующих стандартных доклинических исследований и клинических испытаний геля МЦ в качестве противоспаечного профилактического средства позволит уменьшить выраженность СПБП и осложнений, с ним связанных. В ходе работы создана управляемая модель СПБП, которая позволяет проводить экспериментальные исследования противоспаечных средств в стандартных условиях, способ оценки выраженности спаечного процесса, что может быть использовано как в научно-исследовательской работе, так и в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений.

Реализация работы.

Полученные в ходе исследований результаты использованы в научно-исследовательской работе и учебном процессе (на практических занятиях и лекциях) на кафедрах оперативной хирургии и топографической анатомии, фармацевтической технологии, общей хирургии, хирургических болезней № 1 и

№ 2 Курского ГМУ, кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Волгоградской ГМА, кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Санкт-Петербургской ГМА, Российского ГМУ, кафедре госпитальной хирургии Воронежской ГМА. Разработанные методики использованы в секционной практике патологоанатомического отделения больницы скорой медицинской помощи г. Курска и Курского областного патологоанатомического бюро.

Результаты исследований легли в основу изобретения «Способ профилактики интраоперационного высыхания брюшины», «Способ профилактики образования послеоперационных спаек серозных полостей» и «Способ разделения соединительнотканых сращений (спаек) брюшной полости», а также пяти рационализаторских предложений.

Структура и объем диссертации.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 148 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы: 128 отечественных и 117 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 43 рисунками, включающими диаграммы, графики, макро- и микрофотографии.

Апробация работы.

Основные положения работы доложены на 66-й Научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы медицины и фармации» (Курск, 2001), II Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины» (Орел, 2001), Третьей Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2002), 67-й научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного Центра РАМН (Курск, 2002), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы видеоэндохирургических вмешательств в хирургии и гинекологии» (Воронеж, 2002), I Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине (Тула, 2002), Межрегиональной конференции хирургов, посвященной 70-летию профессора В.И. Булынина (Воронеж, 2002), III Международной научно-

практической конференции «Санкт-Петербургский научный форум» (Санкт-Петербург, 2003), IV Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2003), заседании кафедр хирургического профиля Курского ГМУ (Курск, 26.12.2003).

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработан способ моделирования абдоминальных спаек, позволяющий создать в эксперименте стандартные условия для проведения исследований по профилактике и лечению спаечной болезни брюшины.

2. Предложен способ определения выраженности спаечного процесса методом семантического дифференциала, позволяющий объективно оценить выраженность патоморфологических изменений брюшной полости, обусловленных спаечным процессом.

3. Гель МЦ, обладающий высокой противоспаечной эффективностью, имеет преимущества перед другими средствами, применяемыми в клинической практике для профилактики послеоперационных спаек брюшной полости.

4. Гель МЦ может быть использован для профилактики интраоперационного высыхания брюшины.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

Для обоснования эффективности внутрибрюшного применения геля МЦ с целью профилактики послеоперационного СПБП нами были проведены экспериментальные исследования на животных. Опыты проводились на 330 белых здоровых половозрелых крысах-самцах линии Вистар с массой тела 180–200 г (табл. 1). Животные во всех сериях эксперимента были разделены на опытные и контрольные группы, содержались в одинаковых условиях на стандартном пищевом и питьевом режиме.

В качестве противоспаечного профилактического средства нами предложено использовать МЦ водорастворимую. С целью установления возможной эффективности для профилактики спаечного процесса брюшной полости, использовали 3% гель МЦ-16, отвечающий требованиям соответствующей нормативной документации (ТУ 6-01-717-72).

Гель Na-КМЦ был использован в группе сравнения, так как, по данным литературы, это вещество по химической структуре является наиболее близким к предложенной МЦ и используется для профилактики СПБП.

Изготовление гелей МЦ и Na-КМЦ проводили официальным способом (Синев Д.Н., Гуревич И.Я., 1989). В контрольных группах и группах сравнения также использовались средства, применяемые в практической медицине для профилактики внутрибрюшной адгезии: 0,25% раствор новокаина, полиглюкин.

Таблица 1

Распределение экспериментального материала по сериям

| Серия | | Кол-во животных | |
|---|---|-----------------|-----------------------------|
| | | опыт | контроль и группы сравнения |
| Разработка способов моделирования послеоперационных спаек брюшной полости | | 30 | - |
| Изучение влияния МЦ на интактный организм при ее внутрибрюшном введении | | 25 | 25 |
| Сравнительная противовоспалительная активность геля МЦ, Na-КМЦ и полиглюкина | | 20 | 60 |
| Экспериментальное обоснование применения МЦ для профилактики интраоперационного высыхания брюшины | Изучение времени высыхания брюшины при использовании различных способов профилактики | 10 | 20 |
| | Изучение эффективности 3% геля МЦ для профилактики интраоперационного высыхания брюшины | 10 | 20 |
| Экспериментальное обоснование применения геля МЦ для профилактики рецидива спайкообразования | Выбор оптимального способа разделения спаек | 50 | - |
| | Обоснование рациональности применения геля МЦ для гидравлического препарирования при операциях разделения спаек | 20 | 40 |
| Итого: | | 330 | |

Эксперименты на животных были проведены в асептических условиях оперблока кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Курского государственного медицинского университета.

Операции и все манипуляции с животными проводились с использованием общего обезболивания, а эвтаназия - путем передозировки средств для наркоза, с учетом положений, регламентируемых приложением № 8 («Правила

гуманного обращения с лабораторными животными») «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (№ 1045-73), а также приказом № 724 от 1984 г. Министерства высшего образования СССР «Правила проведения работ с экспериментальными животными».

Для разработки объективного критерия оценки выраженности СПБП при сравнительном изучении противоспаечных профилактических средств с использованием методов и принципов морфометрии и математического анализа нами разработан способ оценки выраженности СПБП методом семантического дифференциала. На основании результатов исследований, проведенных методом экспертных оценок, нами рассчитаны соответствующие каждому из критериев оценки СПБП (распространенность, деформация органов, выраженность отдельных видов спаек) коэффициенты значимости. Оценка каждого критерия проводилась по пятибалльной шкале. Умножив каждую оценку единичного качества на коэффициент значимости данного качества, полученные произведения складывались для каждого конкретного протокола оценки.

При разработке способов моделирования СПБП животным производилось стандартное травмирование висцеральной и париетальной брюшины. Брюшина вентральной стенки в правой подвздошной области после предварительного гидравлического препарирования отсепаровывалась и иссекалась на площади 1 см³. Брюшина слепой кишки на всей поверхности подвергалась скарификации до появления на ее поверхности «кровоавой росы». Для осуществления щадящей скарификации тонкостенной слепой кишки нами предложено специальное устройство.

На базе кафедры фармацевтической технологии Курского ГМУ производились физико-химические исследования растворов и геля МЦ: изучены динамика кинематической вязкости до и после стерилизации препарата, изучалась с помощью капиллярного вискозиметра ВПЖ-2; рН исследуемых образцов определялось по методике, описанной в Государственной фармакопее, XI издание (Государственная фармакопея СССР, 1987); определение осмотической активности растворов и геля МЦ проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану (Гуныко В.Г., Гуныко А.А., Мусиенко И.М., 1982).

Микробиологические исследования, которые имели своей целью исключение у МЦ свойств, способствующих инфицированию брюшной полости, а также контроль стерильности приготовленных препаратов, проводились на базе кафедры микробиологии Курского ГМУ.

При решении вопроса о рациональности внутрисполостного введения МЦ нами исследована реакция брюшины и внутренних органов. Животным пункционным методом в брюшную полость вводилось по 3 мл 3% (90 мг, доза = 160-180 мг/кг) геля МЦ (опытная группа) и в качестве контроля по 3 мл изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия (контрольная группа). Животные выводились из эксперимента на разных сроках (1, 3, 7, 14 и 30 суток).

По истечении срока эксперимента общий анализ крови проводили по стандартной методике, биохимические исследования – с помощью наборов производства НПФ «Абрис+». Из трупов всех выведенных животных с целью гистологического изучения извлекалась слепая кишка, печень, селезенка, почки и грудной комплекс.

Весь морфологический материал маркировался и фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина. В дальнейшем по общепринятой гистотехнической методике приготавливались парафиновые срезы, которые затем окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. Препараты изучались посредством световой микроскопии, производилось микрофотографирование.

Сравнение противовоспалительной эффективности геля МЦ с Na-КМЦ и полиглюкином проводилось на разработанной модели СПБП. Животные были разделены на 4 экспериментальные серии, по 20 животных в каждой: 1-я - контрольная, 2-я - изучение эффекта полиглюкина, 3-я - метилцеллюлозы, 4-я - Na-КМЦ. Непосредственно после моделирования СПБП в брюшную полость вводилось профилактическое средство (за исключением контрольной серии), брюшная полость ушивалась «наглухо».

При исследовании влияния геля МЦ на время высыхания брюшины (1-й этап) и для изучения защитных противовоспалительных свойств геля метилцеллюлозы (2-й этап) использовались шесть серий белых крыс-самцов линии Вистар по 10 животных в каждой.

На первом этапе в остром опыте крысам производилась эвентерация кишечной петли в лапаротомную рану и исследовалось время высыхания

интактной висцеральной брюшины, брюшины, укрытой влажной салфеткой, и брюшины, обработанной 3% гелем МЦ.

На втором этапе крысам в лапаротомную рану выводился участок кишечника длиной 10 см, отступя 2 см от привратника. Кишечная петля выдерживалась на открытом воздухе операционной в течение 30 минут. В первой серии производилось только высушивание петли (контроль). Во второй серии эвентерированный участок кишечника обертывался стерильной марлевой салфеткой, смоченной в изотоническом (0,9%) растворе хлорида натрия. В третьей серии эвентерированная петля кишечника обрабатывалась 3% гелем МЦ и также выдерживалась на открытом воздухе в течение 30 минут. Затем кишечная петля вправлялась в брюшную полость, которая ушивалась наглухо. Животные выводились из эксперимента через 14 суток, оценивалась выраженность спаечного процесса визуально и с помощью методики семантического дифференциала. Органы брюшной полости, вовлеченные в спаечный процесс, подвергались гистологическому исследованию по общепринятой методике.

Эксперименты по изучению противорецидивной активности геля МЦ также состояли из двух этапов. На первом этапе нами был выбран оптимальный способ разделения спаек брюшной полости. Пяти сериям животных, по 10 животных в каждой, производилась релапаротомия и разделение спаек различными способами. С использованием микрохирургической техники под увеличением операционного микроскопа ОМ-2 животным 1-й серии спайки отсекались острым путем, 2-й серии - тупым путем, 3-й серии - смешанным способом (сочетание элементов острого и тупого способов), 4-й серии - с помощью электроножа.

На втором этапе в сравнительном аспекте была изучена профилактическая эффективность геля МЦ, примененного в процессе операции разделения спаек для гидравлического препарирования. На 14 сутки после моделирования СПБП собственным способом производилась релапаротомия. С применением микрохирургической техники спайки разделялись выбранным на первом этапе способом. В 1-й серии гидравлического препарирования не производили (контроль), во 2-й серии в толщу спайки вводился 3% гель МЦ, а в 3-й серии - 0,25% раствор новокаина.

Все животные выводились из экспериментов на 14-е сутки, оценивалась выраженность СПБП, для гистологического исследования из трупа животного извлекались органы, вовлеченные в спаечный процесс.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов однофакторного дисперсионного и корреляционного анализов с помощью электронных таблиц приложения Microsoft Excel 97 и программы Биостатистика (версия 4.03). Вычислялись средние величины количественных показателей, их средние ошибки и коэффициент корреляции.

Результаты работы и их обсуждение.

В результате проведенных исследований МЦ *in vitro* установлено незначительное уменьшение вязкости исследуемых объектов в процессе стерилизации. Однако при последующем охлаждении растворов и геля МЦ отмечено ее восстановление до показателей, близких к первоначальным. Величина рН остается практически неизменной при измерении ее до стерилизации и после. Исследуемые объекты практически не обладают дегидратирующим действием по сравнению с физиологическим раствором натрия хлорида, что позволяет использовать их, в силу высокой смачивающей активности, в качестве средств, во-первых, предотвращающих высыхание органов брюшной полости в процессе оперативного вмешательства, и, во-вторых, - для профилактики возникновения и развития спаечного процесса.

В результате проведенных микробиологических исследований установлено, что в чашках Петри, содержащих высеvy контрольных и опытных образцов до проведения инкубирования их в пробирках, содержится в среднем от 150 до 200 колониеобразующих единиц в 0,1 см. В высевах на чашках Петри из опытных образцов спустя 8 и 24 ч с начала инкубации роста колоний тест-культур не обнаружено, в то время, как высеvy из контрольных пробирок в те же сроки давали стабильный, в среднем 200 единиц, рост колоний микроорганизмов.

На разных сроках после внутрибрюшного введения 3 мл 3% геля МЦ животные не отличались от интактных. При изучении показателей общего анализа крови в динамике (количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов и индексы лейкоцитарной формулы) статистически достоверных отличий выявлено не было. При исследовании биохимических показателей статистически

достоверных отклонений в контрольной и опытных группах нами также не обнаружены (табл. 2).

При аутопсии животных на разных сроках после введения препарата в брюшной полости свободной жидкости не обнаружено, соединительнотканых сращений нет, патологических изменений со стороны органов грудной и брюшной полости также не определялось.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови животных на разных сроках после внутрибрюшного введения 3 мл 3% геля метилцеллюлозы

| Показатель | Серия | | | | | |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| | 1-я серия (12 часов) | 2-я серия (1 сутки) | 3-я серия (3 суток) | 4-я серия (7 суток) | 5-я серия (14 суток) | 6-я серия (кон- троль) |
| Аланинтрансфераза (ММЕ/л) | 56,52 ±1,21 | 61,74 ±1,26 | 55,6 ±1,32 | 60,58 ±1,92 | 58,7 ±2,14 | 58,96 ±2,59 |
| Щелочная фосфатаза (ммоль/л) | 270,5 ±9,81 | 272,5 ±22,2 | 280,6 ±14,5 | 275,1 ±20,8 | 269,8 ±13,4 | 272,7 ±9,16 |
| Креатинкиназа (ммоль/л) | 238,8 ±10,8 | 235,9 ±12,7 | 254,8 ±8,92 | 256,1 ±6,13 | 234,3 ±9,47 | 258,4 ±7,96 |
| Общий билирубин (ммоль/л) | 14,84 ±0,36 | 15,02 ±0,4 | 15,12 ±0,28 | 16,04 ±0,21 | 15,18 ±0,33 | 15,22 ±0,36 |
| Протромбиновый индекс (%) | 88,96 ±1,53 | 85,94 ±1,12 | 86,78 ±0,97 | 88,28 ±1,64 | 86,42 ±1,36 | 87,18 ±1,8 |

При гистологическом исследовании препаратов патологических изменений в изученных органах не выявлено.

Таким образом, клинические данные, биохимические показатели крови, гистоструктура органов, изъятых из трупов животных, не отличались в динамике между опытными сериями и контролем, что свидетельствует об отсутствии влияния внутрибрюшного введения геля МЦ на морфо-функциональное состояние внутренних органов и брюшину интактного организма.

Противоспаечная профилактическая активность геля МЦ изучалась в сравнительном аспекте на собственной модели СПБП. Выраженность спаечного процесса в разных сериях отражена в таблице 3.

Выраженность спаечного процесса брюшной полости в разных сериях

| Серия | Количество животных в серии | Количество животных со СПБП | Выраженность СПБП в баллах методом семантического дифференциала | P* |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|---------|
| 1-я серия (модель без лечения) | 20 | 20 (100%) | 2,44±0,15 | |
| 2-я серия (полиглюкин) | 20 | 20 (100%) | 1,48±0,16 | < 0,001 |
| 3-я серия (МЦ) | 20 | 4 (20%) | 0,10±0,05 | < 0,001 |
| 4-я серия (Na-КМЦ) | 20 | 9 (45%) | 0,35±0,10 | < 0,001 |

При аутопсии животных первой серии (контроль) имел место спаечный процесс, локализованный в правой подвздошной области. При этом чаще конгломерат, состоящий из слепой кишки и прядей сальника, был подпаян к вентральной стенке посредством плоскостной спайки в области нанесенного во время моделирования дефекта.

Во второй серии (полиглюкин) спаечный процесс имелся также у всех животных, однако его выраженность была значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Патоморфологическая картина была представлена в основном в виде разной степени выраженности конгломератов, состоящих из слепой кишки, петель тонкого и толстого кишечника, сальника. В 8 случаях конгломерат был подпаян к вентральной стенке, а в 5 случаях к области срединного послеоперационного рубца.

В сериях с использованием в качестве профилактического средства после нанесения перитонеальной травмы полимеров целлюлозы (3 серия (МЦ) и 4 серия (Na-КМЦ)) выраженность спаечного процесса оказалась минимальной. У четырех и девяти животных в этих группах лишь сальник оказался подпаянным к срединному послеоперационному рубцу. 16 животных в третьей и 11 животных в четвертой сериях не имели признаков СПБП. Следовательно, применение данных средств позволило в некоторых случаях полностью исключить возможность возникновения СПБП, а также снизить его выраженность в 24,4 (во второй серии) и 10,0 (в третьей серии) раз.

* Достоверность различий выраженности СПБП методом семантического дифференциала определялось относительно 1-й серии (модель без лечения).

При гистологическом исследовании в препаратах контрольной серии обнаруживалась зрелая коллагеновая соединительная ткань. Клеточный состав скуден, представлен в основном фибробластами, единичными макрофагами и полиморфноядерными клетками. На данном сроке молодая соединительная ткань имеет хорошо выраженную сосудистую сеть, артериолы и венулы расположены попарно, упорядоченно, ориентированы преимущественно параллельно ходу коллагеновых волокон, имеют направленный ход. В области прикрепления спаек определяется дистрофия мышечного слоя кишечной стенки.

Во второй серии в препаратах наблюдалась идентичная гистологическая картина. В большинстве препаратов третьей и четвертой серий гистологическая структура слепой кишки и брюшной стенки не отличалась от нормальной морфологической картины этих органов, места бывших перитонеальных дефектов покрыты сплошным слоем мезотелиоцитов плоской формы. Лишь в некоторых случаях обнаруживаются незначительные изменения (поля фиброза небольшой протяженности) кишечной и вентральной стенки.

В связи с приведенными данными можно сделать вывод о высокой противоспаечной профилактической активности гелей МЦ и Na-КМЦ, что подтверждает выраженное снижение спайкообразования в третьей и четвертой экспериментальных сериях.

При изучении времени высыхания брюшины в зависимости от применяемых способов профилактики в первой серии оно составило $6,4 \pm 0,5$, во второй - $18,7 \pm 3,6$, а в третьей - $53,0 \pm 4,1$ минут. Причем, после визуального определяемого высыхания геля образовывалась пленка, покрывающая брюшину. Пленка из метилцеллюлозы надежно предохраняла брюшину от высыхания, что подтверждено гистологически.

На этапе экспериментов по сравнению эффективности различных способов профилактики интраоперационного высыхания брюшины при аутопсии выведенных из эксперимента животных визуально во всех сериях признаков воспаления, экссудативной реакции брюшины не обнаружено. В первой и второй сериях имело место образование всех видов спаек, в отдельных случаях определялись деформация органов брюшной полости и вздутие кишечника в области сращений. В третьей серии подобных изменений не обнаружено ни в одном случае. Выраженность спаечного процесса

прогрессивно уменьшалась от первой к третьей серии (рис. 1).

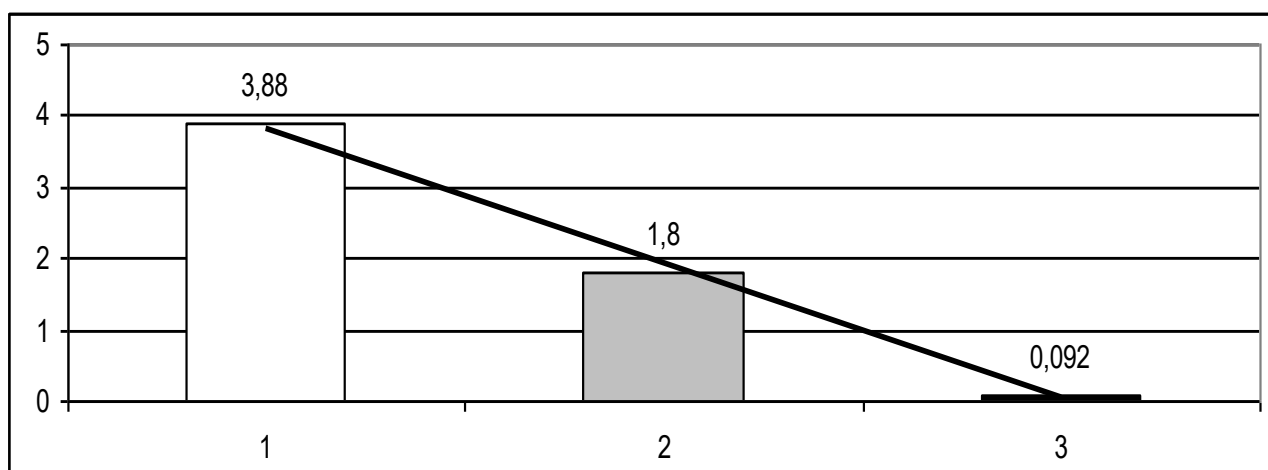


Рисунок 1. Выраженность спаечного процесса в разных сериях (1 – без профилактики высыхания брюшины, 2 – профилактика высыхания брюшины с использованием влажной салфетки, 3 – обработка эвентерированной кишечной петли гелем метилцеллюлозы) методом семантического дифференциала в баллах.

В первой серии обнаруживались висцеро-висцеральные спайки, деформирующие полые органы брюшной полости, а также множественные сращения с вовлечением сальника. Гистологическая структура спаек характеризовалась образованием соединительной ткани между стенкой органов или же стенкой органа и брюшной стенкой.

Во второй серии на 14 сутки имело место образование менее организованной, более рыхлой соединительной ткани. В этой серии при изучении препаратов спаек отмечено наличие очагов клеточной инфильтрации, отека.

Макроморфологическая и гистологическая картина при исследовании брюшины животных третьей серии не отличались от интактной.

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

На 14 сутки после релапаротомии и разъединения спаек разными способами у всех животных имелись явления повторного спайкообразования. В пер-

вой серии в большинстве случаев обнаруживался конгломерат, состоящий из петель тонкого и толстого кишечника с незначительной их деформацией и сегментарным подпаиванием прядей сальника. Аналогичная картина наблюдалась в четвертой серии. Во второй серии СПБП был наименее выражен, при этом конгломерат состоял из слепой кишки и петель тонкого кишечника без видимой деформации органов, вовлеченных в процесс. В ряде случаев во всех сериях отмечалось подпаивание конгломерата к вентральной стенке. Максимальным рецидивированием СПБП отличалась третья серия. Конгломерат был образован из кишечных петель и сальника, в некоторых случаях в него вовлекались печень, желудок и селезенка. Часто конгломерат был подпаян к вентральной стенке, отмечалась заметная деформация органов, вздутие петель кишечника. Выраженность СПБП в разных сериях демонстрирует таблица 4.

Таблица 4

Выраженность СПБП в разных сериях на 14 сутки после адгезиолизиса

| Серия | Количество животных в серии | Количество животных со СПБП | Выраженность СПБП методом семантического дифференциала | P |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---------|
| № 1 (диссекция) | 10 | 10 | 2,07±0,22 | |
| № 2 (острый способ) | 10 | 10 | 1,02±0,27 | < 0,001 |
| № 3 (электронож) | 10 | 10 | 3,34±0,32 | < 0,001 |
| № 4 (смешанный способ) | 10 | 10 | 1,89±0,31 | < 0,001 |

Нами предложен способ разделения спаек с предварительной их гидропрепаровкой посредством введения в их толщу 3% геля МЦ. Введение геля позволяет добиться той дислокации спаянных поверхностей, когда манипуляции между ними, в том числе и рассечение спаек, становятся безопасным. При этом образовавшиеся раневые поверхности оказываются покрытыми слоем индифферентного барьерного профилактического средства, что при их консолидации препятствует рецидивированию СПБП.

На 14 сутки после разделения спаек острым способом спаечный процесс в первой серии оказался более выраженным, чем при моделировании СПБП на предыдущих этапах исследования. Выраженность СПБП после адгезиолизиса без применения противоспаечных средств увеличилась в 1,5 раза (на 56,8%) по

сравнению с моделью. В третьей же серии у трех животных мы не выявили признаков рецидива спайкообразования.

Таблица 5

Выраженность СПБП в разных сериях на 14 сутки после адгезиолизиса с использованием для гидравлической препаровки разных средств

| Серия | Количество животных в серии | Количество животных со СПБП | Выраженность СПБП методом семантического дифференциала | P |
|---|-----------------------------|-----------------------------|--|---------|
| № 1 (контрольная) | 10 | 10 | 3,2±0,29 | |
| № 2 (гидропрепаровка 0,25% раствором новокаина) | 10 | 10 | 2,01±0,27 | < 0,05 |
| № 3 (гидропрепаровка 3% гелем метилцеллюлозы) | 10 | 7 | 0,71±0,26 | < 0,001 |

При гистологическом исследовании в первой серии отмечалось развитие волокнистой соединительной ткани между поверхностями слепой кишки и вентральной стенки. Новообразованная соединительная ткань во второй и в третьей сериях отличалась по степени отека и инфильтрации, при этом в третьей серии упомянутые явления имели минимальную выраженность.

При использовании указанных способов разделения спаек у всех животных отмечается повторное их образование, что подтверждает мнение о неизбежности рецидивирования СПБП без применения профилактических средств. Кроме того, в контрольной группе на сроке выведения отмечено даже увеличение выраженности СПБП после релапаротомии и адгезиолизиса. Использование острого метода разделения спаек с предварительным гидравлическим препарированием 3% гелем МЦ позволяет значительно снизить выраженность СПБП, а в некоторых случаях - предотвратить рецидив спайкообразования.

Таким образом, экспериментально обоснована возможность использования МЦ водорастворимой в качестве «барьерного» противоспаечного профилактического средства. Данное вещество в виде геля при внутрибрюшном введении обладает высокой биологической инертностью и снижает вероятность развития внутрибрюшных послеоперационных спаек, их рецидивов, что открывает перспективы для использования МЦ и препаратов на ее основе для профилактики послеоперационного СПБП и осложнений, с ним связанных.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный способ моделирования СПБП позволяет надежно воспроизводить в эксперименте стандартный адгезивный процесс, а метод семантического дифференциала - достоверно оценивать его выраженность.

2. МЦ водорастворимая обладает позитивными физико-химическими свойствами (кинематической вязкостью, уровнем рН, осмотической активностью), а также микроборезистентностью, которые лежат в основе высокой биологической инертности и противоспаечных профилактических эффектов ее растворов и геля и не изменяются в технологическом процессе.

3. Гель МЦ при его внутрибрюшном введении не влияет на морфофункциональное состояние внутренних органов и брюшины интактного организма.

4. Гель МЦ обладает выраженными профилактическими свойствами, снижая выраженность послеоперационного СПБП и его рецидивов, а в некоторых случаях способен предотвращать спайкообразование.

5. Применение геля МЦ для обработки брюшины при лапаротомных операциях увеличивает время ее высыхания и снижает выраженность послеоперационного СПБП.

6. Использование гидравлического препарирования спаек перед их разделением уменьшает выраженность рецидивного СПБП, а в некоторых случаях предотвращает повторное спайкообразование.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При абдоминальных хирургических вмешательствах, помимо соблюдения общих правил щадящего отношения к брюшине, целесообразно использовать специальные противоспаечные профилактические средства.

2. При выборе способа профилактики внутрибрюшной адгезии следует отдавать предпочтение индифферентным рассасывающимся «барьерным» средствам. В качестве подобного средства после стандартных доклинических и клинических испытаний считаем возможным рекомендовать применение МЦ водорастворимой в виде геля.

3. Разработанный способ моделирования стандартного СПБП целесообразно использовать в экспериментах по сравнительному изучению эффективности различных способов профилактики послеоперационных спаек.

4. Способ определения выраженности спаечного процесса методом семантического дифференциала позволяет в сравнительном аспекте оценивать степень послеоперационной адгезии и может быть использован как в научно-исследовательской работе, так и в клинике в качестве критерия эффективности лечения, а также в патологоанатомической практике.

5. При рассечении соединительнотканых сращений брюшной полости с целью предотвращения перфорации полого или повреждения паренхиматозного органа, вовлеченного в СПБП, а также снижения выраженности его рецидива, целесообразно предварительное гидравлическое препарирование спаянных органов посредством введения в их толщу профилактических средств, в частности 3% геля МЦ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ*

1. Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости методом семантического дифференциала // Материалы второй Рос. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины» (г. Орел, 26-27 апреля 2001 г.). – Орел, 2001. - С. 85–86 (соавт. В.В. Григорян).

2. Способ профилактики интраоперационного высыхания брюшины // Материалы второй Рос. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины» (г. Орел, 26-27 апреля 2001 г.). – Орел, 2001. - С. 53–54 (соавт. А.И. Бежин, Ю.А. Гридасов, В.В. Григорян).

3. Выбор способа моделирования спаечной болезни // Материалы второй Рос. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины» (г. Орел, 26-27 апреля 2001 г.). – Орел, 2001. - С. 52-53 (соавт. А.И. Бежин, В.В. Григорян).

4. Планирование экспериментов и обработка их результатов с помощью программы STATGRAPHICS PLUS FOR WINDOWS // Материалы 66-й науч.

* Все публикации доступны на web-страничке автора по адресу <http://drli.h1.ru>

конф. студентов и молодых ученых "Актуальные проблемы медицины и фармации". - Курск, 2001. - С. 28-30.

5. Оценка общего состояния лабораторных животных в условиях хронического хирургического опыта // Материалы 66-й науч. конф. студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы медицины и фармации». - Курск, 2001. - С. 30-32 (соавт. В.В. Григорян).

6. К вопросу профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Материалы Третьей междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 29-31 марта 2002 г.). - С. 256-257.

7. О патогенетической направленности противоспаечных профилактических мероприятий // Материалы Третьей междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 29-31 марта 2002 г.). - С. 257-258.

8. Спаечный процесс брюшной полости: проблемы терминологии // Материалы Третьей междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 29-31 марта 2002 г.). - С. 258.

9. Выбор лабораторных животных для изучения способов моделирования, вопросов этиопатогенеза, разработки и апробации средств профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Материалы 67-й межвуз. науч. конф. студентов и молодых ученых. В 2-х ч. - Курск: КГМУ, 2002. - Ч. 1. - С. 177–178 (соавт. И.А. Глушенко, Е.В. Губарева).

10. Роль ишемии брюшины в патогенезе послеоперационных спаек брюшной полости // Материалы 67-й межвуз. науч. конф. студентов и молодых ученых. В 2-х ч. - Курск: КГМУ, 2002. - Ч. 1. - С. 178–189 (соавт. И.А. Глушенко, А.В. Кобелев).

11. Рациональность применения метилцеллюлозы для внутрибрюшного введения в профилактике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Материалы 67-й межвуз. науч. конф. студентов и молодых ученых. В 2-х ч. - Курск: КГМУ, 2002. - Ч. 2. - С. 125–126 (соавт. Е.И. Бачурина).

12. Экспериментальное обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики рецидива спаечной болезни // Тр. 67-й науч. сес. КГМУ и отд.-ния мед.-биолог. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. - Курск: КГМУ, 2002. - Ч. 1. - С. 94-95 (соавт. А.Д. Мясников).

13. Исследование некоторых свойств геля метилцеллюлозы, используемого в профилактике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Тр. 67-й науч. сес. КГМУ и отд-ния мед.-биолог. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. – Курск: КГМУ, 2002. – Ч. 2. - С. 91-92 (соавт. Е.В. Кобзарева, Е.И. Бачурина).

14. Профилактика послеоперационного спаечного процесса брюшной полости с помощью индифферентных гелей // Сб. материалов I Всерос. университет. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов по медицине / Под ред. В.Г. Сапожникова. – Тула, 2002. – С. 121-122.

15. Современные аспекты профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Актуальные вопросы видеоэндохирургических вмешательств в хирургии и гинекологии. – Сб. науч. тр. – Воронеж, 2002. – С. 91-94 (соавт. А.Д. Мясников, А.И. Бежин).

16. К вопросу моделирования спаечного процесса брюшной полости // Сборник научных трудов по медицине. – Тула, 2002. – Вып. 1. – С. 78–79 (соавт. А.Д. Мясников).

17. К вопросу о современных принципах профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Сб. науч. тр. «Современные подходы науки и практики в хирургии»: Межрегион. конф. хирургов. - Воронеж, 2002. - С. 154-157 (соавт. А.Д. Мясников).

18. Спаечный процесс брюшной полости как типичная биологическая реакция // Сб. науч. тр., посвящ. 65-летию открытия кафедры биологии в Сибирском (Томском) мед. ун-те «Актуальные проблемы медицинской биологии» / Под ред. Н.Н. Ильинских. - Томск, 2002. - С. 119-121.

19. Роль коэффициента компетентности экспертов-хирургов в разработке математических систем оценки выраженности спаечного процесса брюшной полости // Сб. работ 68-й итог. науч. сес. КГМУ и отд-ния мед.-биолог. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. - Курск, 2002. – Ч. 1. - С. 284-285 (соавт. А.В. Гармашов).

20. Моделирование спаечного процесса брюшной полости // Сб. работ 68-й итог. науч. сес. КГМУ и отд-ния мед.-биолог. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. - Курск, 2002. –Ч. 1. - С. 285-286 (соавт. Е.В. Кобзарева).

21. Критерии эффективности противоспаечных профилактических средств, разрабатываемых в эксперименте // Сб. работ 68-й итог. науч. сес. КГМУ и отд-ния мед.-биолог. наук Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. - Курск, 2002. – Ч. 1. - С. 291-292 (соавт. А.Д. Мясников, А.В. Гармашов).

22. Эффективность применения метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Материалы III Междунар. науч.-практ. конф. «Санкт-Петербургский научный форум». – СПб., 2003. – Т. 1. - С. 57-58 (соавт. А.Д. Мясников, В.А. Жуковский).

23. Доклиническое исследование метилцеллюлозы в профилактике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Материалы Второй Междунар. конф. «Клинические исследования лекарственных веществ». – М., 2003. - С. 128-129 (соавт. А.Д. Мясников, Т.А. Панкрушева, Е.В. Кобзарева).

24. Метилцеллюлоза в профилактике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // «Актуальные проблемы современной хирургии» Тр. Междунар. хирургического конгр. – М., 2003. - С. 256 (соавт. А.Д. Мясников., А.И. Бежин).

25. Цитологическое исследование и его роль в изучении регенераторно-репаративных процессов при повреждении брюшины в эксперименте // Материалы 68-й межвуз. науч. конф. студентов и молодых ученых. В 3-х ч. – Курск: КГМУ, 2003. – Ч. 1. – С. 90 (соавт. И.В. Ближенский, В.А. Афанасенко, А.В. Кобелев).

26. Анестезиологическое обеспечение хирургического эксперимента на собаках // Материалы 68-й межвуз. науч. конф. студентов и молодых ученых. В 3-х ч. – Курск: КГМУ, 2003. - Ч. 1. – С. 134 (соавт. А.А. Скипидарников, А.Н. Кудинова).

27. Выбор оптимального способа адгезиолизиса // Материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. - С. 153 (соавт. И.А. Глушенко, Е.С. Романова).

28. К вопросу о регламентации научно-экспериментальной деятельности с использованием животных // Материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. - С. 380 (соавт. О.В. Молчанова).

29. Изучение возможности применения геля метилцеллюлозы для внутрибрюшного введения в профилактике спаечной болезни // Материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. - С. 380-381 (соавт. В.А. Синьков, А.А. Мартынецев).

30. К вопросу о современных принципах профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. - С. 381-382.

31. Общее обезболивание при остром и хроническом хирургическом эксперименте // Материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 23-25 мая 2003 г.). – М., 2003. - С. 570 (соавт. А.А. Скипидарников, А.Н. Кудинова).

32. Послеоперационный спаечный процесс брюшной полости и эндовидеохирurgia // Материалы Рос. науч.-практ. конф. «Миниинвазивная хирургия в клинике и эксперименте (профессиональные, учебно-методические и социальные аспекты)». - Пермь, 2003. - С. 114-116 (соавт. А.Д. Мясников).

33. Роль хронического асептического гранулематозного перитонита в патогенезе послеоперационного спайкообразования // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2003, № 2. - С. 43-45 (соавт. Е.С. Романова, А.А. Нетяга, А.А. Мартынецев, В.В. Синьков).

34. Профилактика послеоперационной внутрибрюшной адгезии с помощью индифферентных гелей в эксперименте // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: Материалы VIII итог. открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием / Сост. А.В. Яговкин; Под ред. Б.А. Петрова, А.П. Спицина. – Киров, 2003. – С. 22-23. - Киров. гос. мед. академия.

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. С2 2199325 RU А 61 К31/717, А61 В17/00, А64 Р 41/00 Способ профилактики интраоперационного высыхания брюшины при операциях на органах брюшной полости / Курск. гос. мед. ун-т. - № 2001105466/14; Заявл. 26.02.2001 // Изобретения (заявки и патенты). – 2003. – № 6. – С. 54.

2. Способ профилактики рецидива спайкообразования брюшной полости. Положительное решение о выдаче патента на изобретение по заявке № 2001128330 от 18.10.2001 (соавт. А.Д. Мясников, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, Ю.И. Веденьев).

3. Способ профилактики образования спаек серозных полостей. Положительное решение о выдаче патента на изобретение по заявке № 2002105340 от 26.02.2002 (соавт. А.Д. Мясников, А.И. Бежин, Ю.И. Веденьев).

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Устройство для дозированной дачи ингаляционного наркоза мелким лабораторным животным. Удостоверение на рац. предложение № 1436-01 от 12.02.2001 г. (соавт. В.В. Григорян, А.А. Нетяга).

2. Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости методом семантического дифференциала. Удостоверение на рац. предложение № 1441-01 от 14.02.2001 г. (соавт. В.В. Григорян, А.И. Бежин).

3. Способ оценки общего состояния мелких лабораторных животных в хирургическом опыте. Удостоверение на рац. предложение № 1438-01 от 14.02.2001 г. (соавт. В.В. Григорян).

4. Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости. Удостоверение на рац. предложение № 1544-03 от 03.03.2003 г.

5. Устройство для моделирования спаечного процесса брюшной полости. Удостоверение на рац. предложение № 1550-03 от 12.03.2003 г. (соавт. И.А. Глушенко).

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Сдано в набор 17.02.2004 г. Подписано в печать 19.02.2004 г.
Формат 30x42^{1/8}. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 24А.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

