

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК: 616.381-007.274-089-035-036-071

КЛЮЙКО

Дмитрий Александрович

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ
ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
(экспериментально-клиническое исследование)**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.17 - хирургия

Минск 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный консультант: **Корик Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Беларусь, профессор кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского института в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Щастный Анатолий Тадеушевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Гарелик Петр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой общей хирургии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Шулейко Анатолий Чеславович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Защита состоится 19 марта 2024 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovvet@bsmu.by, тел. (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан ____ февраля 2024 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А.В. Жура

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика, лечение и медицинская профилактика послеоперационной спаечной болезни органов брюшной полости (СБ ОБП) и ее осложнений, в частности острой спаечной тонкокишечной непроходимости (ОСТКН), являются актуальной научно-практической проблемой [Bayat Z. et al., 2021] и характеризуются высокой заболеваемостью и летальностью [Fung B.S.C. et al., 2020].

Частота возникновения данного заболевания у пациентов, ранее оперированных по поводу хирургических заболеваний органов брюшной полости (БП), достигает 80%, при этом у каждого второго пациента, оперированного по поводу ОСТКН, возникает ее рецидив [Medvecz A.J. et al., 2020]. На современном этапе развития хирургии, иммунологии, патологической физиологии и анатомии возможно уточнение патогенеза спаечного процесса (СП), обоснование новых методов предупреждения рубцово-спаечных изменений брюшины [Сопуев А.А. и др., 2020].

Лечение и предупреждение СБ ОБП должно быть направлено на восстановление функций и свойств брюшины, создание благоприятных условий для регенерации ее мезотелиального слоя и ликвидации воспалительного процесса в брюшине [Long B. et al., 2019]. Следует констатировать, что в настоящее время отсутствуют эффективные способы профилактики рубцово-спаечных изменений соединительной ткани, что особенно ярко проявляется при лечении пациентов со СБ ОБП [Самарцев В.А. и др., 2019].

Нерешенным остается вопрос определения показаний к хирургическому лечению болевой формы СБ ОБП. При этом целесообразность выполнения планового адгезиолизиса подвергается сомнению рядом авторов, которые считают его дополнительным провоцирующим фактором в развитии СП. Наличие у пациента ОСТКН, по их мнению, является единственным показанием к хирургической операции при болевой формой СБ ОБП. Несмотря на то, что некоторые авторы считают традиционные открытые хирургические операции приоритетными [Hajibandeh S. et al., 2017; Халидов О.Х. и др., 2019], внедрение лапароскопических технологий для лечения СБ ОБП и ОСТКН становится предпочтительным методом в современных хирургических клиниках [Wiggins T., 2019; Denkler C.S. et al., 2020].

Таким образом, уточнение, обобщение и получение новых данных об этиопатогенезе СП, развивающейся на его основе СБ ОБП и ее осложнений, совершенствование методов их хирургического лечения и медицинской профилактики являются актуальными направлениями исследований.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами. Тема диссертационного исследования соответствует: приоритетным направлениям научных исследований п. 4 «Перечня государственных программ научных исследований на 2021-2025 годы», утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 438 от 27.07.2020; приоритетным направлениям научно-технической деятельности п. 2 «Перечня приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы», утвержденным Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020. Диссертационное исследование проведено в рамках двух научно-исследовательских работ кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ): «Совершенствование направлений диагностики и комплексного лечения пациентов с острой и хронической хирургической патологией», № госрегистрации 20170418, срок выполнения – 2017-2021 гг., и «Изучить молекулярно-клеточные механизмы образования спаек в брюшной полости» в рамках Государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» 2016-2020 годы, № госрегистрации 20190337, срок выполнения – 2019-2020 гг.

Цель исследования: разработать, научно обосновать и внедрить в клиническую практику новую концепцию этиопатогенеза спаечной болезни органов брюшной полости и новый персонифицированный подход к оказанию медицинской помощи для существенного улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов с данной патологией.

Задачи исследования:

1. Определить на основании экспериментальных данных этиологические факторы, достоверно влияющие на спайкообразование и механизмы их патологического воздействия на мезотелий брюшины.

2. Выполнить сравнительную вазо-, оксиметрическую и иммуногистохимическую оценки реакций париетальной брюшины на внутрибрюшную гипертензию, воспаление и хирургическую травму при открытых и лапароскопических операциях у пациентов. На основании экспериментальных и клинических данных разработать новую концепцию патогенеза СБ ОБП.

3. Проанализировать ретроспективно результаты оказания медицинской помощи пациентам с болевой формой СБ ОБП и ОСТКН.

4. В проспективном исследовании определить влияние на качество жизни пациентов с болевой формой СБ ОБП и ОСТКН лапароскопического

и открытого хирургического лечения, выполняемого в плановом и экстренном порядке.

5. Разработать и внедрить в клиническую практику алгоритм хирургического лечения и медицинской профилактики пациентов с осложненной СБ ОБП исходя из полученных клинико-экспериментальных данных об этиопатогенезе абдоминального СП.

6. Разработать показания и способ хирургического лечения осложненной СБ ОБП с применением многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса и доказать его преимущество в предотвращении ранних рецидивов заболевания по сравнению со стандартными методами лечения. Разработать математическую модель необходимости хирургического лечения для определения показаний к применению указанного способа.

Объектом исследования являлись 1745 пациентов с болевой формой СБ ОБП и ОСТКН, которым проводили хирургическое лечение по разработанному алгоритму и 141 лабораторное животное с моделированной СБ ОБП.

Предметом исследования явились данные прямой оксиметрии, иммуногистохимического и морфологического исследований брюшины, лапароскопической видеовазометрии, результаты хирургического лечения и показатели качества жизни пациентов в периоперационном периоде.

Научная новизна. Впервые с помощью разработанных новых экспериментальных моделей с применением комплекса моделирующих факторов доказаны и систематизированы причины возникновения СП в БП: определена ведущая роль гипоксии, внутрибрюшной гипертензии, длительности воздействия повреждающих факторов на развитие и распространенность спаек.

Впервые в эксперименте установлена прямая связь между экспрессией факторов роста и фактора, индуцированного гипоксией, с характером морфологических изменений в париетальной брюшине, массопереносом кислорода в ней, наличием воспалительного процесса и реакцией микрососудистого русла в ответ на повреждение, что позволило на основании полученных новых данных разработать и научно обосновать новую концепцию этиологии и патогенеза СБ ОБП.

Разработан метод лапароскопической видеовазометрии для оценки реакции микрососудистого русла на воспаление брюшины с целью прогнозирования развития СП после операции.

Разработан и научно обоснован метод морфологической оценки микропрепаратов ткани спаек, позволяющий персонифицировать подход к лечению и медицинской профилактике СБ ОБП.

Впервые с помощью опросника качества жизни пациентов со СБ ОБП – AQLi (Adhesion Quality of Life index) определены критерии персонифицированного подхода к лечению пациентов со СБ ОБП и ОСТКН для снижения послеоперационных осложнений, исходя из установленных данных об этиопатогенезе, характере и причинах болевого синдрома.

Разработан алгоритм лечения пациентов со СБ ОБП и ее осложнениями, включающий новую математическую модель и опросник для оценки результатов лечения, определения показаний к плановому адгезиолизису, что позволяет улучшить качество жизни пациентов с болевой формой СБ ОБП и минимизировать количество осложнений.

Разработан способ многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса с программируемыми релапароскопиями в лечении СБ ОБП и ее осложнений и доказана его эффективность.

Положения, выносимые на защиту

1. Образование СП в БП в эксперименте является результатом комбинированного воздействия на париетальную и висцеральную брюшину некоторых химических, биологических, физических факторов и внутрибрюшной гипертензии, в итоге приводящих к гипоксии брюшины, что подтверждается экспрессией фактора, индуцируемого гипоксией (белка HIF-1α).

2. Воспаление, внутрибрюшная гипертензия и повреждение париетальной и висцеральной брюшины при хирургических вмешательствах на ОБП приводят к гипоксии ее мезотелия, что активирует в нем экспрессию факторов роста, фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1α) и облегченного глюкозного транспортера (GLUT-1), стимулирующих неоангиогенез и патологическое заживление брюшины с формированием грубой волокнистой соединительной ткани – спаек.

3. Количество стационарных пациентов со СБ ОБП и ее осложнениями увеличивается. Их консервативное лечение не устраняет СБ ОБП и экономически более затратно по сравнению с плановым оперативным лечением. Вероятность летального исхода при ОСТКН достоверно зависит от возраста пациентов, времени от момента появления болевого синдрома до обращения за медицинской помощью и экстренности операции, после которых количество осложнений выше, чем после планового адгезиолизиса.

4. Лапароскопические плановые и экстренные операции при осложненной СБ ОБП имеют клинические преимущества перед открытыми, улучшают качество жизни пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

5. Разработанный на основе новых данных о патогенезе СБ ОБП и ее осложнений лечебно-диагностический алгоритм для ОСТКН способствует

дифференциации хирургической тактики, объема и этапности оперативных вмешательств, что позволило улучшить индекс массы тела пациентов, снизить количество ранних послеоперационных осложнений, добиться отсутствия летальных исходов за счет полного устранения спаечных препятствий и необходимости в повторных операциях по поводу рецидивов болевой формы СБ ОБП и ОСТКН.

6. Опросник качества жизни пациентов со СБ ОБП (AQLi) и разработанный математический индекс необходимости хирургического лечения позволяют персонифицировать показания к лапароскопическому лечению болевой формы СБ ОБП. Предложен и патогенетически обоснован способ многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса, который предупреждает развитие ранней послеоперационной ОСТКН и рецидивы болевой формы СБ ОБП.

Личный вклад соискателя ученой степени в результаты диссертации с отграничением их от соавторов совместных исследований и публикаций. Автором лично определены цель, задачи и объем исследования, разработаны его этапы. Экспериментальные исследования самостоятельно выполнены на 141 животном. Изучено и проанализировано 1745 медицинских документов, из них 1669 электронных медицинских карт пациентов и 76 протоколов вскрытий. Самостоятельно проведен анализ данных клинических и инструментальных методов исследования. Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях, вклад соискателя в получение результата и написание публикаций – 95%. Разработаны экспериментальные модели с применением комплекса моделирующих факторов, обоснованы роли гипоксии, внутрибрюшной гипертензии, длительности воздействия химических, молекулярных и физических факторов в патогенезе СП [3-А; 4-А; 11-А; 12-А; 13-А; 14-А; 17-А; 30-А; 31-А], вклад соискателя – 90%. Установлена взаимосвязь между характером морфологических изменений в брюшине, экспрессией факторов роста и фактора, индуцированного гипоксией, воспалительным процессом, массопереносом кислорода и реакцией микрососудистого русла в ней в ответ на повреждение [2-А; 6-А; 11-А; 12-А; 13-А; 14-А; 20-А; 29-А], вклад автора в получение результата и написание публикаций – 75%. Разработана и обоснована уточненная схема патогенеза СБ ОБП [2-А; 6-А; 18-А; 28-А; 29-А], вклад автора в получение результата и написание публикаций – 80%. Установлена связь между экспрессией факторов роста и дифференцировки фибробластов, гипоксией индуцированного фактора, обоснована целесообразность проведения медицинских, профилактических мероприятий, направленных на поддержание нормоксии при хирургических операциях [1-А; 2-А; 4-А; 7-А;

20-А; 28-А], вклад соискателя в получение результата и написание публикаций – 70%. Разработаны и внедрены в клиническую практику: метод оценки реакции микрососудистого русла на воспаление брюшины [2-А; 8-А; 10-А; 42-А; 44-А], вклад соискателя – 75%; метод морфологической оценки микропрепаратов брюшины [2-А; 3-А; 7-А; 42-А; 43-А; 46-А], вклад соискателя – 85%; критерии прогнозирования отдаленных результатов лечения и определения показаний к плановому адгезиолизису [2-А; 25-А; 26-А; 27-А; 33-А; 34-А; 40-А; 41-А; 45-А] – вклад соискателя 90%; алгоритм лечения пациентов со СБ ОБП и ее осложнениями [5-А; 9-А; 16-А; 23-А; 35-А; 36-А; 37-А; 38-А; 39-А], вклад соискателя – 85%. Теоретически обоснована целесообразность выполнения многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса с программируемыми релапароскопиями [8-А; 15-А; 19-А; 21-А; 22-А; 24-А; 32-А; 34-А; 45-А], вклад соискателя – 85%. Проведены морфологические и иммуногистохимические исследования совместно с сотрудниками кафедры патологической анатомии и судебной медицины БГМУ (совместно с к.м.н, доцентом Летковской Т.А.) [3-А; 7-А; 46-А], вклад соискателя в получение результата и публикации – 75%. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных и их интерпретация, совместно с научным консультантом сформулированы выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, и научная новизна, вклад соискателя в получение результата и написание публикаций – 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на 15 научно-практических конференциях: Обществе хирургов города Минска и Минской области (Минск, 2017); Научной конференции «Республиканский круглый стол «Молодежь в медицинской и фармацевтической науке» (Минск, 2019); Научно-практической конференции «Декабрьские чтения» (Минск, 2018, 2019, 2020); XVI съезде хирургов Республики Беларусь (Гродно, 2018); Научной сессии БГМУ (Минск, 2018, 2019); Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Актуальні питання військово-польової хірургії, політравми та торакальної хірургії» (Одесса, 2019); Городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и организации здравоохранения», посвященной 220-летию юбилею УЗ «2-я городская клиническая больница» (Минск, 2019); Общероссийской межведомственной научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии в лечении раненых и больных» (Москва, 2019), Республиканской научно-практической видеоконференции с международным участием «Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения» (Минск, 2020); 9-й Международной научной конференции по вопросам военно-технического

сотрудничества в области обороны и безопасности в рамках 10-й Международной выставки вооружения и военной техники «MILEX-2021» (Минск, 2021); Международной научно-практической конференции «Современные технологии в медицинском образовании», посвященной 100-летию БГМУ (Минск, 2021); Общероссийской межведомственной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию госпиталя – Федерального государственного казенного учреждения здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»: «Современная военная медицина. Актуальные вопросы и перспективы развития» (Москва, 2023).

Разработанные методы оказания медицинской помощи обоснованы впервые, внедрены в учебный процесс и клиническую практику учреждений здравоохранения Республики Беларусь, что подтверждено евразийским патентом на изобретение, 3 инструкциями по применению и 35 актами о внедрении.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 2 монографии, 30 статей, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общим объемом 23,15 авторского листа; тезисы в сборниках научных трудов, материалах конференций – 10, общим объемом 1,2 авторского листа. По результатам исследования получен Евразийский патент на изобретение – 1, Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 7 глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Работа изложена на 289 страницах и содержит: компьютерный текст (156 страниц), 71 таблицу (25 страниц), 84 рисунка (30 страниц), 8 формул (1 страница) и 41 приложение (41 страница). Список использованных источников включает библиографический список на 31 странице (всего 356 работ, из них иностранных – 200). Список публикаций соискателя включает 46 публикаций на 5 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование проведено на базе научно-исследовательской части БГМУ на 141 морской свинке. Оперативное вмешательство выполняли фиксированному на операционном столике животному лапаротомным доступом. Наркоз осуществляли путем внутриплеврального (для исключения влияния на брюшину) введения

тиопентала натрия 1% в дозе 70 мг на 1 кг массы тела в сочетании с внутримышечным введением 0,005% фентанила в объеме 0,5 мл. Перед выведением животных из эксперимента на расстоянии 2 см от края лапаротомной раны проводили оксиметрию париетальной брюшины, ее иммуногистохимическое и морфологическое исследования. Распределение животных по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение животных по группам

Название группы	Количество
(Contr) Контрольная группа (общая)	10
(M) Группа моделирования спаечного процесса, из них с применением:	85
(M1) 5% спиртового раствора йода	5
(M2) 10% перманганата калия	5
(M3) 3% соляной кислоты	5
(M4) 96% этилового спирта	5
(M5) 3% азотной кислоты	5
(M6) 3% гидроксида натрия	5
(M7) 3% фосфорной кислоты	6
(M8) Пропанола	5
(M9) Ацетона	5
(M10) Абразива	6
(M11) Цианокрилата	6
(M12) Талька	6
(M13) Кетгута	6
(M14) Полипропилена	5
(M15) Талька и последующим адгезиолизисом (двухэтапный метод)	10
(Ob) Группа с моделированным нарушением кишечной проходимости:	8
(Ob-1) частичным (нарушение пассажа)	4
(Ob-2) полным (обтурационная тонкокишечная непроходимость)	4
(G) Группа изучения влияния газовых сред на спаечный процесс, из них:	10
(G-1) с применением 50% кислорода	5
(G-2) с применением 10% кислорода	5
(O) Группа с обогащением брюшины медицинскими газами, из них:	15
(O-1) с применением 50% кислорода	5
(O-2) с применением 100% углекислого газа	5
(O-3) с применением воздуха	5
(P) Группа с моделированной внутрибрюшной гипертензией	5
(Fib) Группа с применением фибрина и стрептокиназы, из них:	8
(Fib-1) с применением фибрина	4
(Fib-2) с применением фибрина и стрептокиназы	4
Всего по экспериментальной части:	141

Методы моделирования СП и СБ ОБП (группа М) с использованием химических средств заключались в их равномерном нанесении на париетальную и висцеральную брюшины при лапаротомии с последующим послойным ушиванием передней брюшной стенки. Применяли спирты: 5% спиртовой раствор йода (M1), 96% этиловый спирт (M4), пропанол (M8);

кислоты: 3% соляную (м3), 3% азотную (м5), 3% фосфорную (м7); неорганическую соль: 10% перманганат калия (м2); щелочь: 3% гидроксид натрия (м6); кетон: ацетон (м9); эфир: цианокрилат (м11) и тальк (м12). Механическое повреждение брюшины (м10) создавали абразивом, обрабатывая стерильной наждачной бумагой Р240 (размер зерна 28-40 мкм, ГОСТ Р 52381-2005) несколько участков тонкой кишки до появления капель крови. В группах м13 и м14 фиксировали тонкую кишку к брюшной стенке без натяжения кетгутом или полипропиленом (соответственно) на расстоянии 2 см от илеоцекального угла. При двухэтапном методе (м15) на брюшину наносили тальк массой 0,5 г, как в группе м12. Далее спустя 5 суток после первого этапа выполняли релапаротомию и разделение образовавшихся сращений брюшины острым путем. Лабораторных животных всех групп выводили из эксперимента спустя 15 суток от его начала.

Сравнение эффективности моделей проводили на основе: летальности животных (χl); количества (χn) и вида (χv) спаек; распространенности СП (χm); наличия тонкокишечной непроходимости (χo); осложнений (χc) и времени моделирования (χt). Объективизацию данных проводили с использованием индексов выживаемости и осложнений, которые вычисляли как отношение числа дошедших до заключительного этапа эксперимента из них и количества осложнений в группе к общему количеству животных в группе. Выраженность СП в БП оценивали при помощи балльной системы, учитывающей четыре критерия: распространенность СП (локально – 1 балл, конгломерат – 2, диссеминировано – 3); количество сращений (до 5 сращений – 1 балл, от 5 до 10 – 2, 11 и более – 3); их вид (штранг – 1 балл, мембрана – 2, плоскостная спайка – 3); деформация кишечной трубки (нет – 0 баллов, сужение – 2, кишечная непроходимость – 3). По указанным критериям определяли выраженность СП: от 0 до 4 баллов – «незначительный»; от 5 до 10 – «умеренный»; от 11 и выше – «выраженный» [11-А; 17-А].

В группе Об у интактных животных моделировали ОСТКН через лапаротомный доступ путем перевязки кишечной трубки лигатурой 5/0 в зоне илеоцекального перехода, после чего ушивали брюшную стенку. Через 36 часов от момента моделирования проводили повторную лапаротомию для оценки изменений в брюшине на 5 см проксимальнее уровня перевязки (расстояние выбрано эмпирически и подтверждено гистологическим исследованием).

Для оценки влияния концентрации медицинских газов в БП на оксигенацию париетальной брюшины (группа О) выполняли разрез передней брюшной стенки длиной 2 см по средней линии, через который в брюшную полость вводили прозрачную гибкую полихлорвиниловую трубку с внутренним диаметром 3 мм и наружным – 5 мм, обеспеченную

коннектором, и фиксировали ее одиночными швами к брюшной стенке. Соединив коннектор с редуктором газовых баллонов, в БП инсуффлировали под давлением, равным 15 мм рт. ст., в течение 4 часов следующие медицинские газы: в группе О-1 – 50% кислород; в О-2 – 100% углекислый газ; в О-3 – атмосферный воздух.

С целью изучения влияния концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси на оксигенацию париетальной брюшины лабораторных животных помещали на 8 часов в нормобарическую камеру со свободным доступом к воде и пище, содержащую 50% или 10% кислород в группах G-1 и G-2 соответственно.

Внутрибрюшную гипертензию (группа Р) вызывали у животных с предварительно выполненной двухэтапной моделью, как в группе m_{15} . Далее при послойном ушивании брюшной стенки дополнительно на прямые мышцы живота накладывали 3 стягивающих шва, над которыми ушивали кожу. Спустя 15 суток от начала моделирования оценивали количество и свойства образовавшихся спаек [30-А].

Для оценки влияния фибрина на развитие СП (группы Fib-1 и Fib-2) в интактную БП животных вводили 0,1 г измельченной гемостатической, фибриновой губки («Тахокомб»). Через 1 час в группе Fib-2 в БП дополнительно вводили $7,5 \times 10^5$ МЕ стрептокиназы в 5 мл 0,9% NaCl. Спустя 5 суток животных выводили из эксперимента [14-А].

В рамках клинических исследований проведен анализ 1745 медицинских документов, из них: 1669 электронных медицинских карт пациентов, проходивших лечение на базе УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска за 10 лет в период с 2012 по 2022 гг. (ретроспективное исследование включало период с января 2012 года по декабрь 2019 года; проспективное – с декабря 2015 года по апрель 2022 года) и 76 протоколов вскрытия умерших в клиниках г. Минска за 4 года: с февраля 2013 года по декабрь 2016 года. Используются следующие методы: морфологическое исследование препаратов брюшины и спаек с оценкой изменений в них с помощью индекса морфометрии; иммуногистохимическое исследование – определение в микропрепаратах брюшины факторов: HIF-1 α , VEGF, PDGF-AA, PDGF-B, TGF- α и глюкозного транспортера GLUT-1; лапароскопическая видеовазометрия (соотношение количества мелких и крупных микрососудов (МС) брюшины, их среднее количество, средний диаметр и площадь), оценка качества жизни пациентов с помощью опросников AQLi, SF-36 v.2 и GIQLi; прямая оксиметрия брюшины (парциальное давление кислорода (pO_2) и индекс оксиметрии (ipO_2)); оценка выраженности СП БП на основании индекса PAI (peritoneal adhesion index) [16-А; 46-А]. Распределение пациентов по группам представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам

Группа	Характеристика группы	Количество
R	Ретроспективное исследование (2012-2019 гг.) – пациенты основным с диагнозом:	1409
R_Ad	Спаечная болезнь ОБП	933
R_Ob	Острая спаечная тонкокишечная непроходимость	476
D	Умершие с основным диагнозом (2013-2016 гг.):	76
D_Ad	Спаечная болезнь ОБП	38
D-Mes	Острое нарушение мезентериального кровообращения	38
P	Проспективное исследование (2015-2022 гг.), из них:	194
T	Оперированы лапаротомным доступом (открыто) с диагнозом:	98
Imp_T	Хирургические заболевания ОБП без признаков воспаления и острой спаечной тонкокишечной непроходимости	24
Ad_Ob_T	Острая спаечная тонкокишечная непроходимость	21
Ad_T	Спаечная болезнь ОБП, без признаков острой спаечной тонкокишечной непроходимости	33
Infl_T	Острые воспалительные заболевания ОБП	20
S	Оперированы лапароскопическим доступом с диагнозом:	96
Imp_S	Хирургические заболевания ОБП без признаков воспаления и острой спаечной тонкокишечной непроходимости	24
Ad_Ob_S	Острая спаечная тонкокишечная непроходимость	30
Ad_S	Спаечная болезнь ОБП, без признаков острой спаечной тонкокишечной непроходимости	21
Infl_S	Острые воспалительные заболевания ОБП	21
Comb	Спаечная болезнь: этиопатогенетически обоснованный, объективизированный, персонифицированный подход к лечению	66
Всего по клинической части:		1745

Выявление пациентов со СБ ОБП, определение качества их жизни, показаний к плановому оперативному лечению и оценку результатов лечения проводили на основе разработанного нами опросника качества жизни (AQLi). Пациенты заполняли опросник самостоятельно во время госпитализации либо опрашивались врачом по телефону. При значении Summ по опроснику от 27 до 60 выполняли плановой адгезиолизис. При значении от 61 до 69 рекомендовали амбулаторное динамическое наблюдение за состоянием пациента в течение 3 месяцев. При значении больше 70 констатировали отсутствие симптомов болезни [45-А].

В рамках ретроспективного исследования изучены 1409 электронных медицинских карт пациентов с заключительным клиническим диагнозом «Кишечные сращения, спайки с непроходимостью» (МКБ К56.5) (N=933), «Брюшинные спайки» (МКБ К66.0) (N=476). Анализ 76 протоколов вскрытия был проведен на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска в категории пациентов с заключительными патологоанатомическими диагнозами «Кишечные сращения, спайки

с непроходимостью» и «Брюшинные спайки» (N=38). Кроме того, изучены протоколы вскрытия и медицинские карты (N=38) умерших с основным диагнозом «Острое нарушение мезентериального кровообращения» за тот же период.

Электронные медицинские карты 194 пациентов проспективного исследования группировали по принципу наличия основного заболевания и применения однородного вида лечебного пособия. Пациенты были разделены на 4 группы: Imp – группа контроля (N=48); Ad_Ob – группа пациентов с ОСТКН (N=51); Ad – со СБ ОБП (N=54); Infl – с воспалительными заболеваниями ОБП (N=41), и в каждой из групп по 2 подгруппы – по операционному доступу Т (лапаротомный) или S (лапароскопический).

С целью оценки результатов применения новых методов медицинской профилактики, консервативного и оперативного лечения пациентов была сформирована группа «Спаечная болезнь ОБП: этиопатогенетически обоснованный, объективизированный, персонифицированный подход к лечению» (Comb, N=66). При наличии показаний в этой группе применяли многоэтапный лапароскопический адгезиолизис. Первый этап включал устранение препятствия кишечному содержимому при ОСТКН. Второе и последующие вмешательства проводили в программируемые (на основании собственной методики) промежутки времени (от 1 до 3 суток) с целью оценки эффективности первого этапа, ревизии и санации БП, предотвращения адгезии, разделения оставшихся и вновь образовавшихся спаек в раннем послеоперационном периоде. В процессе оперативного вмешательства и после его завершения у пациентов группы Comb контролировали и поддерживали в БП нормоксию путем купирования абдоминального компартмент синдрома, дыхательной недостаточности, контроля кислотно-основного состояния, а также нормотермию и нормобарию. Всем пациентам этой группы назначали послеоперационную, противовоспалительную терапию селективными ингибиторами циклооксигеназы-2: эторикокиб 60 мг, по 1 таблетке в сутки после еды в течение 10 дней или при невозможности перорального приема – 2,5% раствор декскетопрофена трометамола 50 мг по 2 мл, медленно, глубоко в мышцу 2 раза в сутки. Оценку качества жизни пациентов проводили до оперативного вмешательства, через 1 и 6 месяцев после первого в рамках многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса оперативного вмешательства [21-A; 22-A; 23-A; 24-A; 34-A].

Для удобства разделения спаек применялась гидропрепаровка тканей по собственной методике. Под сбалансированной многокомпонентной анестезией с искусственной вентиляцией легких иглой Вереша создавали

карбокситеритонеум, после чего вводили порты с оптикой, двумя манипуляторами и портом диаметром 5 мм для проведения иглы длиной 6 мм, 25G (к эндоскопам). С помощью манипулятора под необходимыми углами наклона иглу направляли к спайке, которую инфильтрировали 5% раствором аминокaproновой кислоты, разведенной на физиологическом растворе 0,9% NaCl до создания пространства между поверхностями, достаточного для рассечения тканей. Место инфильтрирования рассекали острым путем, при необходимости дополнительно обрабатывали биполярной коагуляцией [43-А].

Для оценки интенсивности ангиогенеза в БП в рамках клинического исследования была разработана лапароскопическая видеовазометрия [44-А]. С помощью лапароскопического диссектора под видеоконтролем через порт в БП вводили стерильную нейлоновую мононить длиной 10 см, USP 7/0 (0,5) черного цвета и помещали ее на поверхность плоскостной спайки (при наличии СП в БП) или на поверхность париетальной брюшины (рисунок 1).



Рисунок 1 – Эталонная нейлоновая мононить на поверхности париетальной брюшины (обозначена стрелкой)

Осуществляли 3 фотоснимка с помощью устройства видеозахвата AverMedia EzRecorder 310 UDH через лапароскопическую оптику камерой Karl Storz Full HD H3-Z (разрешение – 1920×1080 пикселей). Для оценки изображений использовали программу ImageJ v1.44. Диаметр сечения мононити 7/0 (0,5) равен $60 \pm 5\%$ мкм и принят за единицу – эталон. На фотоснимке вычисляли средний диаметр МС, количество, общую площадь и соотношение количества МС по величине их диаметров в поле зрения. Расстояние между точками в программе ImageJ измеряли в единицах «*rel*» (сокращение от *picture element*) [44-А].

При оперативном вмешательстве на ОБП проводили визуальную оценку сращений: получали биологический материал – фрагменты спаек (от 1 до 3) из внешне наиболее измененных участков размерами 15×15 мм.

Микропрепараты готовили по стандартной методике и оценивали в программе Aperio Image Scope v.12.4.6. Тактическое решение принимали на основании полученных значений суммы баллов (IiSA, от лат. intra-abdominalis index status adhaesionis – индекс состояния внутрибрюшных спаек). В случае если в БП была установлена слабая реактивность СП (IiSA от 0 до 7), осуществляли динамическое наблюдение за состоянием пациента в течение 6 месяцев. В случае если установлена умеренная реактивность СП (IiSA от 8 до 16), наряду с динамическим наблюдением в течение 3 месяцев осуществляли устранение симптомов болезни, нормализацию флоры кишечника и физиотерапию. В случае если установлена выраженная реактивность и высокая вероятность прогрессирования СП (IiSA от 17 и более), принимали решение о необходимости этапного хирургического лечения – санационной лапароскопии через 48 часов после предыдущей хирургической операции [46-А].

Для проведения прямой оксиметрии париетальной брюшины в эксперименте и клинике использовали модифицированный оксиметр с мембранным амперометрическим кислородным датчиком Кларка на базе транскутанного оксиметра TCM 400 (Radiometr, Дания) [4-А; 23-А; 29-А].

Обработку результатов научного исследования проводили с помощью программы «Statistica 10.0 – Windows». Для определения нормальности распределения применяли метод Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk, S-W). Описательные статистики представляли в виде: количество случаев (N), среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (sd), медиана (Me), нижний Q_1 и верхний Q_u квартили. Анализ Спирмена (Spearman ρ) применяли для выявления корреляции количественных переменных характеристик. Методом Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test, M-W) анализировали непараметрические количественные признаки для проверки гипотезы о различиях количественных признаков в двух независимых группах. Тест Крускал–Уоллиса (Kruskal–Wallis, K-W test) использовали для сравнения трех и более количественных признаков в независимых группах. Логистическую регрессию применяли в изучаемых группах для выявления связи между качественными характеристиками. Применяли апостериорные сравнения: непараметрический метод Фридмана (Friedman) с попарным сравнением методом Вилкоксона (Wilcoxon) и поправкой Бонферрони (Bonferroni).

Результаты и их обсуждение

Результаты экспериментального исследования: моделирование СП БП. Летальность (χl) в группах экспериментальных моделей имела следующее распределение: от 66,7% в группе M_8 (пропанол) до 0 в группах M_5 (3% азотная кислота), M_6 (3% гидроксид натрия), M_{10} (механическое (абразивное) средство), M_{12} (тальк) и M_{13} (кетгут). В группе M_{15} (тальк

и адгезиолизис) погибли 2 животных из 7, летальность составила 28,6%. Летальные исходы в группе наступали в среднем через $1,5 \pm 0,5$ дня, при этом средняя летальность составила 31,2% в 10 из 15 групп, где погибали животные. В группах M_{15} (тальк и адгезиолизис) и M_{14} (полипропилен) по количеству патологических сращений брюшины (χn) были получены лучшие результаты среди всех моделей. Оценка распространенности СП в зависимости от вида модели (χm) выявила следующие закономерности: выраженный СП с признаками СБ ОБП был моделирован у животных в группах M_{12} (тальк), M_{10} (абразив), M_{11} (цианокрилат) и M_{15} (тальк и адгезиолизис). Анализ вида спаек (χv) показал, что применение шовного материала (кетгута) вызывало образование преимущественно локальных сращений в виде штрангов. Наиболее валидной и воспроизводимой оказалась двухэтапная модель СП и СБ ОБП (M_{15}) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Спаечная облитерация брюшной полости (модель M_{15})

Азотная кислота в 3% концентрации (M_5), 3% гидроксид натрия (M_6), цианокрилат (M_{11}) и тальк (M_{12}) вызывали частичное нарушение тонкокишечной проходимости (сужение просвета) или полную тонкокишечную непроходимость (χo) ввиду деформации кишечной трубки (67%, 83%, 71% и 67% соответственно). Наибольшее сужение кишки было в группах M_3 с применением 3% соляной кислоты и M_9 – с ацетоном. Анализ фактора осложнений (χc) в группах M_{13} и M_{14} с применением кетгута и полипропилена соответственно, а также абразивных моделирующих средств (M_{10}) выявил межкишечные абсцессы. При этом фактор осложнений оказался максимальным (67%) в группе M_8 (пропанол). При этом в группе M_{15} (тальк и адгезиолизис) он составил 14%.

Для объективизации полученных данных был рассчитан итоговый рейтинг, с учетом всех факторов. В группах, где применяли тальк и адгезиолизис (M_{15}), тальк (M_{12}), 3% гидроксид натрия (M_6), полипропилен (M_{14}) и абразив (M_{10}), при оценке выраженности СП были получены

наиболее высокие места в рейтинге. Указанные модели являются наиболее управляемыми, валидными, репрезентативными, они учитывают многообразие факторов и комбинированный характер повреждения брюшины, наиболее точно воспроизводят СП в БП. В группе m_{15} (тальк и адгезиолизис), сумма мест в рейтинге среди всех групп была самой высокой ($\Sigma = 12$). Цель эксперимента в группе m_{15} (тальк и адгезиолизис) была достигнута – создана наиболее приближенная к клинической практике и валидная модель: образование спаек – 100%, выраженности СП – 71%, частота плоскостных спаек – 78%, распространенность СП – 86% и деформация кишечной трубки – 63% [2-А; 17-А; 31-А].

Механизмы патологического воздействия на брюшину средств, моделирующих спаечный процесс. Окислительный эффект на ткани брюшины оказывали: 5% йод (m_1), 10% перманганат калия (m_2), 3% азотная (m_5) и 3% фосфорная (m_7) кислоты. Денатурирующий и метаболический (алкалоз) эффекты получены в группах: (m_3) 3% соляная кислота, (m_4) 96% этиловый спирт, (m_5) 3% азотная кислота, (m_6) 3% гидроксид натрия и (m_7) 3% фосфорная кислота. Обезвоживающий эффект выявлен в группах (m_4) 96% этиловый спирт, (m_8) пропанол, (m_9) ацетон, (m_{12}) тальк и (m_{15}) тальк с адгезиолизисом. Механическое воздействие (фиксацию тканей) обусловили (m_{11}) цианокрилат, (m_{13}) кетгут и (m_{14}) полипропилен. Механическое (абразивное) действие – удаление мезотелия брюшины и воспалительный ответ возникали в группах: (m_{10}) абразив, (m_{12}) тальк, (m_{15}) тальк и адгезиолизис. Наибольшие итоговые рейтинги по выраженности СП были получены в пяти группах: (m_{15}) – 1 место, (m_{12}) – 2, (m_6) – 3, (m_{14}) – 4 и (m_{10}) 5 ($\Sigma = 12, 15, 17, 20$ и 25 баллов соответственно). В группе m_{15} на брюшину воздействовали 5 различных факторов, а именно: обезвоживание, механическое (абразивное) воздействие, образование фибрина на поверхности, разрушение тканей (рассечение) и капиллярное кровотечение. При этом только лишь абразивный эффект (механическое удаление мезотелия тонкой кишки) обусловил 25 итоговых баллов.

С другой стороны, изолированное воздействие пропанола (m_8), 96% этилового спирта (m_4), 3% фосфорной (m_7) и 3% соляной кислот (m_3), которые оказывают по два патологических воздействия на брюшину, имели наихудшие показатели (с 14 по 11 место рейтинга соответственно).

Таким образом, для развития выраженного СП в БП необходимо комбинированное воздействие на брюшину нескольких патологических факторов. Анализ корреляционных связей «фактор-эффект» подтвердил полиэтиологическое и разнонаправленное влияние моделирующих факторов и их сочетания на спайкообразование и его выраженность: изолированный нагрев при применении цианакрилата в результате его полимеризации

приводил к образованию конгломерата кишечных петель ($r=0,64$; $p<0,0001$), а при сочетании его с абразивным эффектом и алкалозом – к стриктуре тонкой кишки и ОСТКН ($p<0,0001$). К образованию штрангов, сужающих просвет тонкой кишки, приводило изолированное воздействие кетгута, вызывая локальное воспаление ($r=0,4$; $p<0,0001$), алкалоза ($r=0,38$; $p<0,0001$) и окисления ($r=0,44$; $p<0,0001$); прямая корреляционная связь выявлена между механическим (абразивным) воздействием и выраженностью СП ($p<0,0001$). Таким образом доказано, что для развития выраженного СП в БП необходимо комбинированное воздействие на брюшину нескольких патологических факторов [2-А; 17-А; 31-А].

Анализ показателей тканевого дыхания в кишечной стенке при моделированном спаечном процессе в эксперименте. За норму принято pO_2 в контрольной группе, медиана равна 28,7 мм рт. ст. [19,9; 34,65]. Применение любого из моделирующих средств в среднем снижало его в брюшине на 45,5% (в диапазоне от 19% до 84%) по отношению к таковым параметрам в группе контроля (Contr), что свидетельствует о развитии грубых гипоксических изменений в брюшине в ответ на повреждение. Максимальное проявление гипоксии выявлено в группе M_8 (пропанол) – 4,65 мм рт. ст. [2,62; 28,65], минимальное – в группе M_9 (ацетон) – 23,3 [7,6; 30,7] и группе M_{15} (тальк и адгезиолизис) – 10,5 [5,05; 16,25], что ниже по сравнению с контрольной группой на 63,4% ($p=0,0005$). Индекс оксиметрии (ipO_2) изменялся в пределах от 2,25 [0,6; 5,69] в группе M_8 (пропанол) до 6,13 [5,22; 7,33] в группе M_7 (3% фосфорная кислота), что соответствует 64,0% и 1,9% от показателя в группе контроля (Contr: 6,24 [5,09; 6,54]).

Исходя из данных, полученных в нашем исследовании, дополнены этиологические факторы, влияющие на возникновение СП в БП. Во время хирургического вмешательства мезотелий брюшины подвергается механической травме, тепловому воздействию (электрохирургические методы резания и коагуляции), денатурации (антибактериальные средства), окислению (атмосферный кислород) и обезвоживанию (высыхание брюшины). Их суммарное взаимодействие способствует образованию спаек. При этом наиболее важным элементом для их развития при операционной травме брюшины является гипоксия. Отдельные повреждающие факторы (окисление, денатурация, обезвоживание) слабо влияют на возникновение СП, в отличие от их комбинированного и длительного воздействия в условиях недостатка кислорода – гипоксии [2-А; 17-А; 20-А; 29-А].

Парциальное давление кислорода (pO_2) в условиях экспериментальной обтурационной тонкокишечной непроходимости снижалось на 87,8% (3,5 мм рт. ст. [2,19; 4,64]) по сравнению с группой контроля. При моделированном частичном нарушении кишечной проходимости (Ob-1) pO_2

снижалось на 84,0% (в 6 раз – 4,59 мм рт. ст. [3,33; 5,88]) по сравнению с таким же в группе контроля, $p < 0,0001$, а в группе (Ob-2) с моделированной обтурационной тонкокишечной непроходимостью оно снижалось на 92,4% (в 13 раз – 2,19 мм рт. ст. [1,8; 3,62]), $p < 0,0001$. В группе Ob-1 индекс оксиметрии (ipO_2) (3,09 [2,19; 3,91]) был ниже на 50,5% по сравнению с контролем (6,24 [5,09; 6,54]), $p = 0,001$, а в группе Ob-2 – на 76,6% (в 4 раза – 1,46 [1,07; 2,28]), $p < 0,0001$. Экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), увеличивалась на 213,1% (в 3 раза) в группе Ob-1 – 31,03 [28,89; 47,03] и на 219,7% (в 3 раза) в группе Ob-2 – 31,68 [22,91; 40,7] по сравнению с группой контроля (Contr: 9,91 [6,025; 12,24]) [1-A; 2-A; 6-A; 9-A; 11-A].

Влияние концентрации кислорода в брюшной полости и во вдыхаемой газовой смеси на оксигенацию париетальной брюшины и экспрессию HIF-1 α . В группе O-1 (50% кислородная смесь) pO_2 (в мм рт. ст.) было выше на 52,6% (43,79 [37,13; 51,24]), в группе O-2 (5% кислородная смесь) снижалось на 80,6% (5 раз – 5,56 [5,02; 6,16]), в группе O-3 (21% кислородная смесь) – на 5,4% (27,15 [16,4; 32,7]) по сравнению с группой контроля ($p = 0,00004$, 0,0001 и 0,52 соответственно). Индекс оксиметрии (ipO_2) в группе O-1 увеличился на 8,0% (6,75 [6,29; 7,71]), в группе O-2 он снизился на 41,8% (3,64 [2,89; 3,93]), в группе O-3 – на 10,1% (5,62 [5,3; 6,22]) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$, 0,0001 и 0,27 соответственно). В группе O-1 экспрессия HIF-1 α уменьшилась на 64,1% (3,56 [2,78; 5,69]), в группе O-2 увеличилась на 132,8% (23,07 [16,06; 35,48]), ($p = 0,007$ и 0,02 соответственно), а в группе O-3, где моделировали нормоксию (6,07 [3,06; 11,17]), значимо не отличалась от таковой в контрольной группе, $p = 0,2$. В группе G-1 (50% кислородная вдыхаемая смесь) pO_2 увеличилось на 38,8% (39,83 [34,59; 52,7]) по отношению к группе контроля ($p = 0,0002$), а в группе G-2 (10% кислородная вдыхаемая смесь) уменьшилась на 84,3% (в 6 раз – 4,5 [2,31; 6,15]), $p = 0,0001$. Индекс оксиметрии (ipO_2) в группе G-1 (6,74 [6,35; 7,66]) был на 7,8% выше по сравнению с контрольной группой, $p = 0,005$, в группе G-2 (2,58 [0,96; 3,69]) – на 58,7% (в 2,5 раза) ниже, $p < 0,0001$. Экспрессия HIF-1 α в группе G-1 уменьшилась на 64,7% (2,8 раза – G-1: 3,5 [2,95; 4,99]) по отношению к группе контроля ($p = 0,002$), а в группе G-2 возросла на 130,2% (2,3 раза – G-2: 22,81 [19,37; 35,83]), $p = 0,005$. Таким образом, поддержание нормального уровня pO_2 в париетальной брюшине в раннем послеоперационном периоде является профилактикой ее повреждения гипоксическим фактором и посредством этого минимизирует риск развития СП и СБ ОБП у оперированных пациентов [2-A; 4-A; 9-A; 11-A; 29-A].

Влияние внутрибрюшной гипертензии на развитие гипоксии в эксперименте. В группе P (моделированная внутрибрюшная гипертензия) pO_2 было равно 2,48 мм рт. ст. [2,2; 4,36], что ниже на 91,4% (в 11,6 раз) по

сравнению с контрольной группой, $p < 0,0001$. Индекс оксиметрии (ipO_2) в группе P составил 1,57 [1,51; 2,83], что на 74,9% (в 4 раза) ниже по сравнению с контрольной группой, $p < 0,0001$. Экспрессия HIF-1 α в этой группе увеличивалась на 261,9% (в 3,6 раза – 35,86 [28,93; 44,86]) по отношению к группе контроля ($p < 0,001$). Таким образом, развитие в раннем послеоперационном периоде внутрибрюшной гипертензии является прогностически неблагоприятным фактором в формировании СП в БП [2-A; 4-A; 29-A].

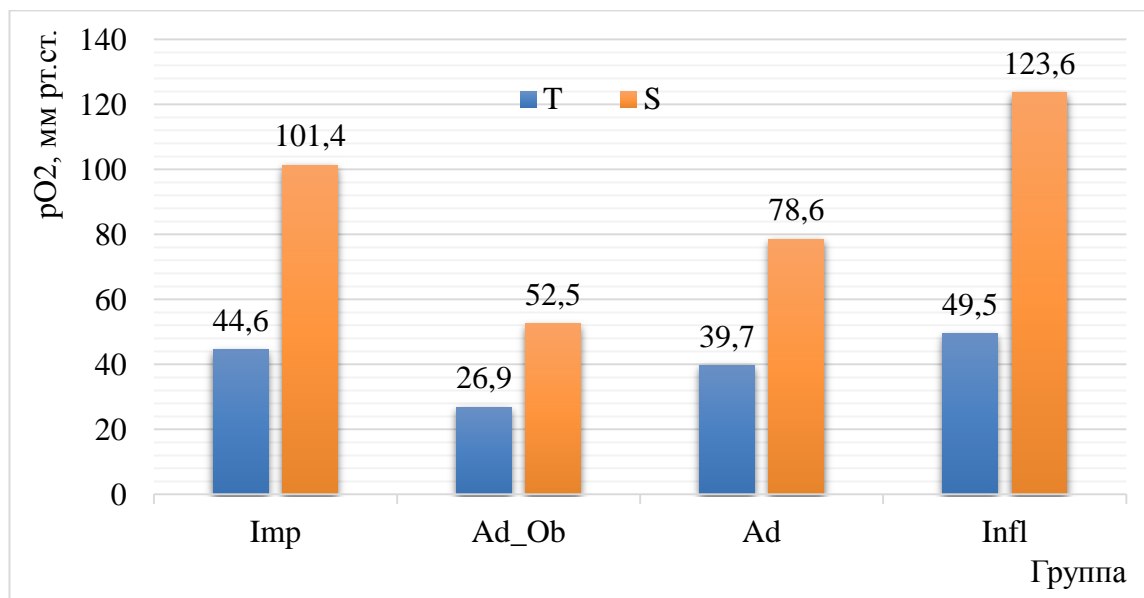
Влияние фибрина в брюшной полости на развитие спаечного процесса. В группе Fib-1 (фибрин) pO_2 составило 16,55 [14,4; 26,38] (в мм рт. ст.), что на 42,3% ниже такового в контрольной группе ($p = 0,05$), а в группе Fib-2 (фибрин и стрептокиназа) на 32,1% меньше – 19,5 [8,9; 24,1], $p = 0,004$. Индекс оксиметрии (ipO_2) в группе Fib-1 составил 5,61 [4,59; 6,14], что на 10,2% меньше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,4$), в группе Fib-2 ниже на 16,0% – 5,25 [3,77; 5,66], $p = 0,009$. Фибрин в БП увеличивал экспрессию HIF-1 α на 203,5% (Fib-1: 30,08 [21,69; 44,7]), $p < 0,05$ по отношению к группе контроля, а в комбинации со стрептокиназой – на 161,3% (в 2,6 раза – Fib-2: 25,89 [17,32; 41,37]), $p < 0,05$. Таким образом, при неповрежденном мезотелии брюшины фибрин и его совместное применение со стрептокиназой не являются средствами, влияющими на развитие СП, а гипоксия на поверхности брюшины, как реакция на введение фибрина и стрептокиназы, является адгезиогенным фактором, который в комплексе с другими факторами способствует развитию спаек [2-A; 14-A].

Результаты клинического исследования

Результаты лапароскопической видеовазометрии: оценка микросудистых изменений в париетальной брюшине. В группе Ad_Об (N=30) установлено, что в условиях гипоксии, вызванной ОСТКН, происходило увеличение количества новых МС на 114,7% (с $14,24 \pm 1,3$ до $30,57 \pm 2,79$), а также увеличение притока крови к брюшине на 53,5%: общая площадь МС в поле зрения увеличилась с $30,05 \pm 3,32$ до $46,13 \pm 4,36$ krel. Увеличение количества МС в области спаек в группе Ad (N=21) на 47,1% (с $14,24 \pm 1,3$ до $20,94 \pm 1,24$) и их суммарной площади на 37,5% (с $30,05 \pm 3,32$ до $41,31 \pm 4,46$ krel), а также снижение их среднего диаметра на 18,7% (с $0,91 \pm 0,09$ до $0,74 \pm 0,06$ rel) по сравнению с группой контроля свидетельствуют об активации неоангиогенеза в париетальной брюшине и развитии СБ ОБП. В группе Imp (N=24) было обнаружено полнокровие, венозный стаз и микротромбозы, что, в свою очередь, привело к локальной гипоксии поверхности брюшины: количество МС увеличилось на 191,9% (с $14,24 \pm 1,3$ до $41,57 \pm 2,34$) по сравнению с группой контроля (Imp), а общая площадь сосудистой сети в поле зрения увеличилась на 82,7% (с $30,05 \pm 3,32$

до $54,92 \pm 4,3$ krel). При этом средний диаметр этих сосудов уменьшился на 23,2% (с $0,91 \pm 0,09$ до $0,7 \pm 0,1$ rel) [2-A; 10-A].

Результаты оксиметрии париетальной брюшины в изучаемых группах: обмен кислорода. В группе пациентов без острой хирургической патологии pO_2 во время лапароскопии (101,45 мм рт. ст. [93,04; 109,1]) с использованием карбоксиперитонеума было на 56,0% выше, чем при открытых операциях (44,65 мм рт. ст. [37,8; 50,79]), $p < 0,001$ (рисунок 3).



Ad_Ob – ОСТКН, Ad – СБ ОБП, Infl – острые воспалительные заболевания ОБП, Imp – норма, T – лапаротомия, S – лапароскопия

Рисунок 3 – Парциальное давление кислорода в париетальной брюшине в зависимости от хирургического доступа в брюшную полость

Воспалительные изменения на поверхности брюшины были причиной увеличения количества свободного кислорода на 11,0% (44,65 против 49,55 мм рт. ст. [43,84; 54,51]), $p < 0,001$. Во всех группах pO_2 было выше при лапароскопическом доступе по сравнению с открытыми операциями. В группе пациентов со СБ ОБП при лапароскопии оксигенация брюшины была выше на 97,8% (39,73 против 78,57 мм рт. ст. [70,08; 83,28]), $p < 0,001$. В группе пациентов с ОСТКН ее повышение составило 94,8% (26,95 против 52,5 мм рт. ст.), $p < 0,001$. В группе с воспалительными заболеваниями ОБП оксигенация увеличилась на 149,5% (49,55 [43,84; 54,51] против 123,65 мм рт. ст.), $p < 0,001$ [28-A; 40-A].

Экспрессия факторов роста (VEGF, PDGF-AA и PDGF-B), облегченного глюкозного транспортера (GLUT-1) и фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1α) в париетальной брюшине, была более выраженной в исследуемой брюшине (спайке) в группе пациентов с ОСТКН по сравнению с группой контроля (рисунок 4).

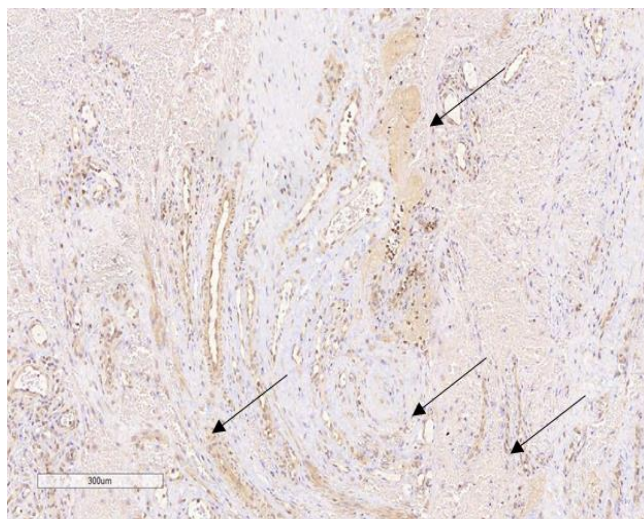


Рисунок 4 – Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора (HIF-1 α) в группе пациентов с ОСТКН (стрелками обозначены скопления клеток с активированной экспрессией HIF-1 α)

Это указывает на: дефицит энергетического обмена (глюкозы) в мезотелии из-за его гипоксии (повышение GLUT-1 на 200,5% (29,92 [13,7; 42,76]), пролиферацию мезенхимных клеток (фибробластов) и клеточный рост соединительной ткани (увеличение PDGF-B на 2,6% (39,15 [36,37; 53,65] и PDGF-AA на 87,9% (76,43 [72,27; 80,52]), активизацию неоангиогенеза в условиях гипоксии (увеличение VEGF на 266,1% (в 3,7 раза – 18,78 [9,75; 27,47])); гипоксию (увеличение HIF-1 α на 127,3% (в 2,3 раза – 17,18 [11,69; 29,47])); воспаление, снижение созревания и пролиферацию внеклеточного матрикса (увеличение TGF- α на 31,7% (12,6 [10; 16,81])). В группе пациентов со СБ ОБП в брюшине (спайке) выявлена экспрессия факторов роста, облегченного глюкозного транспортера и фактора, индуцированного гипоксией, но меньшая по сравнению с таковой при ОСТКН: дефицит глюкозы уменьшался – экспрессия GLUT-1 повысилась только на 67,3% по отношению к нормальному значению (16,66 [12,77; 36,31]) против 200,5% соответственно. Пролиферация мезенхимальных клеток (фибробластов) и рост клеток соединительной ткани увеличились на 105,8% (в 2 раза – PDGF-AA: 83,68 [83,5; 89,85]), неоангиогенез активировался на 63,8% (VEGF: 8,4 [3,36; 10,73]), гипоксия возросла на 155,6% (в 2,5 раза – HIF-1 α : 19,32 [9,49; 32,54]), воспаление увеличилось на 25,5% (TGF- α : 12,01 [11,07; 14,4]) по сравнению с нормой [2-A; 13-A].

Сравнительный анализ групп. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями в группах пациентов со СБ ОБП и ее осложнениями являлись: перитонит (Ad_Ob (N=51) – 6 (11,8%), Ad (N=54) – 1 (1,9%)) и перфорация полого органа (Ad_Ob – 3 (5,9%), Ad – 2 (3,7%)). Тромбоэмболия легочной артерии, как и гипостатическая пневмония, имели место в группе (Ad_Ob) – 6 (11,8%) и не встречались в группе Ad. ОСТКН развивалась при слабо

выраженном (22 случая, 43,1%) и умеренно выраженном (14 случаев, 27,5%) СП в БП. Более редкой причиной ОСТКН являлись конгломерат петель и выраженный СП – по 6 случаев (11,8%), а также тотальный процесс – 8 случаев (15,7%).

При этом применение лапароскопических технологий позволило сократить пребывание в хирургическом отделении пациентов с болевой формой СБ ОБП на 59,6% (в 2,5 раза, с $21,22 \pm 13,97$ до $8,58 \pm 5,84$ дня), а у пациентов с ОСТКН – на 22,0% (с $16,15 \pm 13,07$ до $12,6 \pm 7,01$ дня), $p < 0,05$.

Уточнение патогенеза спаечного процесса в брюшной полости. На основе вышеприведенных экспериментальных и клинических данных нами предложена обобщенная и дополненная схема патогенеза СП в БП (рисунок 5).



Рисунок 5 – Схема патогенеза спаечного процесса в брюшной полости

Восстановление мезотелиального слоя брюшины после хирургического вмешательства может происходить двумя основными путями, зависящими от оксигенации. В условиях нормоксии ингибируется активность циклооксигеназы-2. Это приводит к фибринолизу и деактивации фибробластов на поверхности брюшины. Заживление раневой поверхности

осуществляется через мезотелизацию, а вероятность развития сращений (СБ) или других осложнений значительно снижается. При гипоксии и деваскуляризации активируется экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что запускает неоангиогенез. Также активируется анаэробный метаболизм, который усиливает выработку циклооксигеназы-2 и увеличивает экспрессию глюкозного транспортера-1 (GLUT-1). Это способствует активации фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1 α). Указанные факторы усиливают воспаление, активацию коагуляционного каскада и образование фибрина на поверхности брюшины. В итоге формируются соединительнотканые спайки. Следовательно, в предотвращении патологического сращения брюшины (СП) важную роль играет оксигенация мезотелия. Поддержание нормоксических условий может значительно улучшить заживление брюшины, влияя на экспрессию факторов роста и фактора, индуцированного гипоксией [2-А; 13-А; 18-А].

Ретроспективный анализ результатов лечения 1080 пациентов с диагнозами «Брюшинные спайки», «Спаечная болезнь ОБП» и «Кишечные сращения, спайки с непроходимостью» проведен в двух подгруппах: со СБ ОБП (R_Ad) и ОСТКН (R_Ob).

В подгруппу R_Ob включены 476 пациентов, средний возраст – 58,2 \pm 0,8 лет. Среднее количество госпитализаций подгруппе R_Ob за период наблюдения – 1,34 \pm 0,4. По неотложным показаниям госпитализированы 416 (87,4%) пациентов. Среднее количество дней пребывания – 8,03 \pm 9,0. Лечебно-диагностический прием оказался не эффективным у 212 (44,5%) пациентов. Лапароскопические методы лечения применены в 48,1% случаев (102 пациента из 212), конверсия выполнена у 13 (6,1%) пациентов.

В подгруппу R_Ad включены 933 пациента (средний возраст – 66,7 \pm 0,5 лет). Из них 507 (54,3%) были экстренно госпитализированы с абдоминальным болевым синдромом. Количество дней пребывания в стационаре – 7,6 \pm 6,0. Пациенты с абдоминальным болевым синдромом, проходившие лечение в отделениях терапевтического профиля, осматривались хирургом в среднем на 2,4 \pm 1,6 (со 2 по 5) сутки.

Доказано, что консервативное лечение СБ ОБП не позволяло достичь стабильной ремиссии и выздоровления [2-А; 5-А; 16-А; 33-А; 36-А; 37-А].

В подгруппе R_Ob средний возраст пациентов был на 14,6% меньше, чем в подгруппе R_Ad, $p < 0,001$. В подгруппе R_Ob госпитализаций было на 33,7% больше, чем в R_Ad, $p = 0,0009$.

В результате проведенного анализа выявлено и доказано следующее: вероятность наступления неблагоприятного исхода увеличивалась у пациентов старших возрастных групп со СБ ОБП ($p = 0,04$), а также возрастала с увеличением времени от момента начала заболевания до госпитализации

($p=0,0026$); чем старше пациент, тем позже он обращался за медицинской помощью, что влияло на длительность лечения ($p=0,02$). В подгруппе R_Об ранняя ОСТКН возникала чаще на 88,9%, $p<0,001$; перфорация полого органа – на 73,9%, $p<0,001$, перитонит – на 72,7%, $p=0,0001$; абсцесс БП – на 66,7%, $p=0,006$, чем в группе R_Ad [2-А].

Экономическое обоснование эффективности планового лапароскопического лечения спаечной болезни органов брюшной полости.

На данный момент существуют два подхода в лечении СБ ОБП. Первый подход заключается в консервативном лечении с 3-5 госпитализациями за период болезни, что способствует усугублению состояния: развитию ОСТКН в 33,8% случаев и летальностью в 0,3%. Второй подход – плановый лапароскопический адгезиолизис, экономически более эффективный и с меньшими хирургическим рисками. Суммарная стоимость оперативного лечения по ценам 2020 года – 889,5 руб., а консервативного в 2,6 раза дороже – 2332 руб. [2-А; 5-А].

Анализ 38 протоколов аутопсий показал, что среднегодовая летальность у пациентов со СБ ОБП в клиниках города Минска составила $11\pm 0,5$ пациентов в год, со средним возрастом умерших $67,6\pm 13,6$ лет. Основной причиной смерти был вторичный перитонит (32% случаев). Клинически диагноз СБ ОБП был установлен у 47% пациентов, посмертно – у 89%. Пневмония клинически была установлена в 85% случаев, но морфологически подтверждена только в 34% случаев. Таким образом, имеет место недооценка тяжести состояния пациентов со СБ ОБП, со стабильно высокой летальностью [2-А; 5-А].

Динамика показателей качества жизни пациентов в группах.

По данным опросника AQLi наблюдалось более раннее восстановление состояния в группах, где пациенты со СБ ОБП были оперированы планово лапароскопически, и это состояние длительно сохранялось на достигнутом уровне (Summ через месяц (лапаротомия: 69,8; –11%, лапароскопия: 71,7; –7%); через 6 месяцев (лапаротомия: 46,2; –41%, лапароскопия: 76,4; –1%)), по сравнению с группами пациентов, оперированных экстренно по поводу с ОСТКН (Summ через месяц (лапаротомия: 54,7; –30%, лапароскопия: 59,4; –23%); через 6 месяцев (лапаротомия: 42,5; –46%, лапароскопия: 76,4; –1%)). При этом качество жизни в послеоперационный период наиболее значительно ухудшалось в группах пациентов с тотальным СП (снижалось на 59,3% (33,0 [15,1; 59,4])) и наличием конгломерата кишечных петель (снижалось на 57,6% (34,4 [15,1; 53,8])). Применение лапароскопии при лечении ОСТКН привело к более раннему восстановлению эмоциональной и физической сфер жизни на +80% спустя месяц и на +131% спустя 6 месяцев по сравнению с исходными значениями [2-А; 27-А].

Этиопатогенетически обоснованный, объективизированный, персонифицированный подход к экстренному и плановому хирургическому лечению спаечной болезни органов брюшной полости. С целью разработки алгоритма определения показаний к плановому оперативному лечению при болевой форме СБ ОБП без ОСТКН был проведен анализ результатов опроса пациентов всех групп в предоперационном периоде с помощью опросника AQLi. Показатель Summ в контрольной группе (Infl) принят за условную норму и равен 78 [75; 80]; в группе Ad – 60 [55; 68]; Ad_Ob – 30 [13; 34]; Imp – 88 [85; 89]. Диапазон значений показателя Summ у пациентов группы Ad имел статистически достоверное отличие от других групп и находился в пределах от 55 до 68. На основании полученных данных предложена новая тактика принятия решения о плановом оперативном лечении пациентов с болевой формой СБ ОБП с использованием опросника AQLi: при значении показателя Summ < 65 и инструментально подтвержденным отсутствием другой хирургической патологии ОБП рекомендован плановый адгезиолизис [32-А; 41-А; 42-А].

На основании логистического регрессионного анализа данных анкет 304 пациентов для большей объективности предложена математическая модель необходимости планового адгезиолизиса (1):

$$INCC = \frac{1}{1 + e^{-((7,08 \times GI) + (4,7 \times EF) + (2,3 \times PF) - 8,02)}} \quad (1)$$

где INCC – индекс необходимости хирургического лечения (%),

GI – значение параметра «симптомы» по опроснику AQLi,

EF – «эмоциональная активность»,

PF – «физическая активность»,

e – основание натурального логарифма, равное 2,72.

Прогностическая ценность положительного результата INCC составила 92,1%, специфичность – 88,9%, эффективность – 90,5%. При применении математической модели выявлено, что в группе пациентов с ОСТКН (Ad_Ob) INCC достигал 98,8%±1,1 (до операции – 44,9%±24,4). В группе пациентов со СБ (Ad) спустя один месяц после операции INCC снизился до 19,9%±10,9, а пациенты проявляли удовлетворение своим физическим и эмоциональным состоянием с минимальным количеством жалоб [2-А; 32-А; 46-А].

Апробация модели персонифицированного и объективизированного, этиопатогенетически обоснованного лечения пациентов со СБ ОБП и ее осложнениями была проведена в отделениях малоинвазивной и экстренной хирургии УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска. Для этого была последовательно сформирована группа Comb из 66 пациентов, из

которых 39 проходили лечение со СБ ОБП и 27 – с ОСТКН. Всем им были выполнены оперативные вмешательства с применением лапароскопической техники с преимущественным использованием ультразвукового инструмента и в послеоперационном периоде назначен Эторикокиб 60 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней в таблетках. Назначение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 в послеоперационном периоде должно было способствовать подавлению воспаления, как одного из звеньев патологического каскада, улучшению состояния пациентов в послеоперационном периоде, уменьшению боли и ранней активизации. Отдаленные результаты лечения были оценены спустя 6 месяцев после проведенных операций [26-А].

Динамика показателей качества жизни и дыхательной активности в ткани спайки (париетальной брюшины) в группе Comb. Из 66 пациентов у 25 (37,9%) был применен многоэтапный лапароскопический адгезиолизис. Выраженность СП (iSA) у них составляла $9,7 \pm 4,8$ ед., средняя длительность пребывания в стационаре – $6,6 \pm 3,5$ дня. Летальных исходов не было. Качество жизни в группе Comb было сопоставимо с группами контроля Imp_S и Imp_T на протяжении всего периода наблюдения (до операции больше на 14% и 15%; через месяц – 9%; через 6 месяцев – 1% соответственно), $p > 0,05$. Наиболее существенные отличия в качестве жизни были получены в группе Ad_Ob (до операции хуже на 51% и 82%; через месяц – 17% и 24%; через 6 месяцев – 1% и 45% соответственно), $p = 0,004$. Данные в группе Ad_S были идентичны с данными в группе Comb, $p > 0,05$. Однако при выполнении открытых операций (Ad_T) наблюдались существенные отличия – до операции хуже на 15%; через месяц – на 3%; через 6 месяцев – на 40%, $p = 0,007$. В группе Comb pO_2 при лапароскопии было равно 79,54 [75,22; 91,47], что на 27,5% ниже, чем в группе Imp (101,45 [93,04; 109,1]), $p = 0,007$. В группе Ad_Ob оно было на 51,5% ниже (52,5 [48,35; 59,65]), $p = 0,004$, в Ad – на 1,2% ниже (78,57 [70,08; 83,28]), $p = 0,1$, а в группе Infl – на 35,7% выше (123,65 [115,29; 130,86]), $p = 0,001$, чем в группе Comb. Таким образом, разработанный нами персонифицированный и этиопатогенетически обоснованный хирургический подход улучшает качество жизни пациентов и оказывает положительное влияние на один из основных механизмов патогенеза данной патологии – гипоксию мезотелия париетальной и висцеральной брюшины [2-А; 26-А; 32-А].

Динамика воспалительной реакции крови в группе Comb. Динамику воспалительной реакции контролировали по уровню С-реактивного белка в течение 15 суток (исходя из средней продолжительности лечения) с момента госпитализации. В группе Ad_Ob уровень С-реактивного белка изначально был более высоким из-за наличия у пациентов ОСТКН ($113,1 \pm 76,1$ мг/л), чем в группах Ad и Comb ($28,3 \pm 49,8$ мг/л и $77,4 \pm 15,5$ мг/л соответственно),

$p < 0,0001$. Динамика к его снижению в группе Ad_Ob на 12,5% по отношению к изначальному отмечена к 8 суткам от момента госпитализации ($99 \pm 84,9$ мг/л). При этом к 13 суткам он не достигал нормальных значений ($72 \pm 23,1$ мг/л).

В группе Ad он был близок к норме ($28,3 \pm 49,8$ мг/л) в раннем послеоперационном периоде (1 сутки), имел тенденцию к повышению на 248,1% со вторых ($98,5 \pm 77,6$ мг/л) по восьмые сутки ($91,0 \pm 45,1$ мг/л), и также не приходил к норме к концу периода наблюдения ($101,3 \pm 96,9$ мг/л).

В группе Comb (N=26) был выше нормы в до- и раннем послеоперационном периодах ($77,4 \pm 15,5$ мг/л и $47,5 \pm 12,4$ мг/л соответственно), $p < 0,0001$. К 6 суткам от момента госпитализации отмечено его снижение до $23,0 \pm 15,6$ мг/л. В норму изучаемый параметр приходил к 8 суткам ($3,7 \pm 3,8$ мг/л) от момента госпитализации. Таким образом, лечение пациентов на основе персонифицированного и этиопатогенетически обоснованного хирургического подхода оказывает положительное влияние на купирование воспалительной реакции крови [2-A; 32-A].

Сравнительная оценка результатов планового и экстренного хирургического лечения пациентов группы Comb (N=66), объединенных групп [Ad_Ob и Ad] (N=105), а также групп [Ad_Ob_S и Ad_S] (N=51), оперированных только лапароскопически, показала, что предложенный нами подход к плановому хирургическому лечению пациентов с болевой формой СБ ОБП и ОСТКН является персонифицированными, объективизированными и этиопатогенетически обоснованным (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов в группе Comb с объединенными группами [Ad_Ob и Ad] и [Ad_Ob_S и Ad_S]

Оцениваемый показатель	Группа			p
	Ad_Ob и Ad (N=105)	Ad_Ob_S и Ad_S (N=51)	Comb (N=66)	
Индекс массы тела, (кг/м ²)	+ 2 ± 1,6%	+ 3 ± 1,7%	+12 ± 3,2%	< 0,001
Количество повторных оперативных вмешательств по поводу СБ, (N / %)	9 / 8,6%	7 / 13,7%	2 / 3,0%	
Количество повторных оперативных вмешательств по поводу ОСТКН (N / %)	2 / 1,9%	0	0	
Количество пациентов с выявленными послеоперационными осложнениями со стороны ОБП, других органов и систем (N / %)	37 / 35,2%	10 / 19,6%	2 / 2%	
Среднее количество осложнений со стороны ОБП, других органов и систем (M±SD)	1,7±0,9	1,5±0,7	0,5±0,2	
Послеоперационная летальность (N / %)	9 / 5,7%	2 / 3,9%	0	

Новый подход позволил: улучшить индекс массы тела пациентов ($+12,0\pm 3,2\%$ против $+2\pm 1,6\%$ и $+3\pm 1,7\%$, $p<0,01$), снизить количество повторных оперативных вмешательств по поводу СБ ОБП ($3,0\%$ против $35,2\%$ и $19,6\%$, $p<0,01$) и по поводу ОСТКН в раннем послеоперационном периоде (0 против $1,9\%$, $p<0,001$), снизить количество послеоперационных осложнений в 4 раза ($0,5\pm 0,2$ против $1,7\pm 0,9$ и $1,5\pm 0,7$, $p<0,001$) и летальность (0% против $5,7\%$ и $3,9\%$, $p<0,001$) по сравнению с объединенными группами [Ad_Ob и Ad] и [Ad_Ob_S и Ad_S].

Лучшая переносимость, снижение летальности, количества осложнений и рецидивов, а также более высокое качество жизни в послеоперационном периоде делают этиопатогенетически обоснованный, объективизированный, персонифицированный подход к хирургическому лечению с применением многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса методом выбора при плановом и экстренном хирургическом лечении, медицинской профилактике СБ ОБП и ее осложнений [2-A; 26-A; 32-A].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В эксперименте доказано, что повреждения мезотелия любым химическим или физическим фактором в отдельности недостаточно для возникновения СП в БП, который является результатом комбинированного воздействия следующих шести факторов: механического – абразивного ($r=0,35$; $p<0,01$); химического – денатурация ($r=-0,4$; $p<0,01$), алкалоз ($r=0,38$; $p<0,01$); биологического – воспаление ($r=0,44$; $p<0,01$); физического – нагрев при полимеризации ($r=0,6$; $p<0,01$) и внутрибрюшной гипертензии. По результатам прямой оксиметрии париетальной брюшины доказано, что во всех 15 моделях СП в БП возникало повреждение мезотелия с последующей гипоксией брюшины в среднем на $45,5\%$ ($p=0,0007$): pO_2 снижалось на $19-84\%$ от нормы, а индекс оксиметрии – на $7-46\%$ ($p=0,007$). Этот факт указывает на высокую вероятность рецидива СП в БП после открытого тотального адгезиолизиса в клинике. Обтурационная тонкокишечная непроходимость также вызывала гипоксию кишечной стенки (pO_2 снижалось на $92,4\%$ (в 13 раз), $p<0,01$). При внутрибрюшной гипертензии pO_2 в париетальной брюшине снижалось на $91,4\%$ (в 11,6 раз), $p<0,01$, а индекс оксиметрии – на $74,9\%$ (в 4 раза), $p<0,0001$. Экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), значимо ($p<0,001$) возрастала в париетальной брюшине при снижении pO_2 : в свободной БП – на $132,8\%$ ($p=0,02$), а во вдыхаемой газовой смеси – на $130,2\%$ ($p=0,005$); воздействию

на брюшину фибрина – на 203,5%; моделированном частичном нарушении тонкокишечной проходимости – на 213,1% (в 3 раза); ОСТКН – на 219,7% (в 3 раза); при повышении внутрибрюшного давления – на 261,9% (в 3,6 раза, $p < 0,001$). При гипероксии в БП (50% кислородная смесь): а) экспрессия HIF-1 α снижалась на 64,1% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,007$); б) индекс оксиметрии увеличивался на 8,0% ($p = 0,001$); в) pO_2 в ней повышалось на 52,6% ($p = 0,00004$) [1-А; 2-А; 3-А; 4-А; 7-А; 11-А; 12-А; 13-А; 14-А; 17-А; 30-А; 31-А].

2. Интраоперационная лапароскопическая видеовазометрия достоверно доказала влияние воспаления, внутрибрюшной гипертензии и механической хирургической травмы мезотелия на развитие в нем локальной гипоксии, что подтверждается повышением кровотока при воспалительных заболеваниях ОБП, ОСТКН и при СБ ОБП, где выполняли адгезиолизис: увеличение количества его новых микрососудов на 191,9%, 114,7% и 47,1% соответственно ($p < 0,05$) и их общей площади на 82,7%, 53,5% и 37,5% ($p < 0,05$) при уменьшении их среднего диаметра на 23,2%, 18,7% и 18,7% ($p < 0,05$) по сравнению с условной нормой. Прямая оксиметрия париетальной брюшины и абдоминальных спаек (N=599) подтвердила роль внутрибрюшной гипертензии и типа хирургической травмы в развитии гипоксии мезотелия. ОСТКН усиливала ее на 48,3% (pO_2 : 101,45 мм рт. ст. против 52,5) при лапароскопических операциях и на 39,6% – при открытых (pO_2 : 44,65 мм рт. ст. против 26,95), $p < 0,001$. Доказаны клинические преимущества лапароскопических операций – открытый адгезиолизис при СБ ОБП (N=82) создавал почти в два раза более выраженную гипоксию мезотелия, чем лапароскопический адгезиолизис (N=38): pO_2 составило 39,9 и 78,6 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). Карбоксиперитонеум стимулировал в брюшине обмен кислорода. Парциальное давление последнего в целом в группе лапароскопии (N=176) было выше, чем при открытых операциях (N=423): при СБ ОБП – на 97,8% ($p < 0,05$); при ОСТКН – на 94,8% ($p < 0,05$). В группе с ОСТКН GLUT-1 компенсаторно вырос на 200,5%, уровень PDGF-AA – на 87,9%, неоангиогенез (VEGF) активизировался на 266,1% (в 3,7 раза); активность воспаления (TGF- α) выросла на 31,7% по сравнению с условной нормой ($p < 0,05$). При СБ ОБП аналогичные показатели увеличились на 67,3%; 105,8%; 63,8% и 25,5% соответственно ($p < 0,05$). Выявлено увеличение спайкообразования при возникновении гипоксии мезотелия (рост экспрессии HIF-1 α): при ОСТКН – на 127,3% (в 2,3 раза); при СБ ОБП – на 155,6% (в 2,5 раза), $p < 0,05$. Таким образом, новая концепция спайкообразования включает: хирургическую травму париетальной и/или висцеральной брюшины и воздействие на нее химических (денатурация, алкалоз), термического факторов и внутрибрюшной гипертензии, которые в совокупности создают локальную гипоксию мезотелия. Последняя активирует экспрессию

медиаторов воспаления (TGF- α); неоангиогенеза и пролиферации фибробластов, клеточного роста и дифференцировки соединительной ткани в месте повреждения брюшины (PDGF-AA, PDGF-B, VEGF). Спайкообразование при гипоксии (HIF-1 α) более выражено при открытых операциях и ОСТКН. Соответственно требуется повышенный энергетический обмена в мезотелии – рост экспрессии GLUT-1. В совокупности все это приводит к образованию на месте травмы мезотелия грубой волокнистой соединительной ткани – спаек [1-А; 2-А; 3-А; 4-А; 6-А; 7-А; 8-А; 10-А; 11-А; 12-А; 13-А; 14-А; 18-А; 20-А; 28-А; 29-А; 42-А].

3. За 7 лет количество пациентов со СБ ОБП (N=1080) только в одном многопрофильном стационаре г. Минска увеличилось на 92%. Консервативное лечение болевой формы СБ ОБП: а) было на 42,2% более длительным по сравнению с хирургическим (всего 7169 койко-дней против 4144) и оказалось в 2,6 раза дороже (2332 бел. рубля против 889,5); б) завершалось в 33,8% наблюдений экстренной операцией по поводу ОСТКН. Это свидетельствует о рецидивирующем течении СБ ОБП, неэффективности терапии и необходимости проведения медицинской профилактики. Экстренно были госпитализированы 69,8% таких пациентов, 50,5% из них поступали спустя сутки и более от начала заболевания. Вероятность наступления летального исхода прямо коррелировала с возрастом пациентов и временем от момента начала заболевания до госпитализации ($p=0,04$ и $0,0026$ соответственно). Хирургическому лечению были подвергнуты в целом 22,0% от всех госпитализированных, из них 44,5% – с ОСТКН, в том числе лапароскопически – в 48,1% наблюдений при частоте конверсий 6,1%. Среди экстренно оперированных по поводу ОСТКН: а) чаще встречались сопутствующие и фоновые заболевания почек, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца ($p=0,03$; $0,0003$ и $0,001$ соответственно); б) послеоперационная ранняя ОСТКН возникала на 88,9%, перитонит – на 72,7%, перфорации полых органов – на 73,9% чаще, чем при плановых операциях по поводу СБ ОБП ($p=0,001$; $0,0001$; $0,001$ соответственно). Средняя длительность пребывания в хирургическом отделении после лапароскопических операций была на 22,0% меньше, чем после открытых ($p<0,01$). По данным аутопсий в стационарах г. Минска установлено, что: 1) средний возраст умерших от СБ ОБП и ее осложнений был равен $67,6\pm 13,6$ лет; 2) досуточная летальность составила 10,5% (все старше 70 лет); 3) после экстренных операций преобладала полиорганная недостаточность (89,5%) и послеоперационный перитонит вследствие перфорации полого органа (31,6%); 4) правильный клинический диагноз до вскрытия был установлен только в 47,4% наблюдений; 5) у 18,4% умерших от мезентериального тромбоза был СП БП, что обосновывает необходимость

планового адгезиолизиса при болевой форме СБ ОБП [2-А; 8-А; 9-А; 15-А; 16-А; 19-А; 21-А; 22-А; 24-А; 32-А; 35-А, 36-А; 37-А; 38-А; 39-А].

4. Разработанный опросник качества жизни при СБ (AQLi) оказался удобным в интерпретации цифровых результатов (единицы), достоверным и специфичным для оценки изменений в периоперационный период. Подтверждены выявленные ранее преимущества лапароскопических операций перед открытыми, как плановых при болевой форме СБ ОБП, так и экстренных при ОСТКН: а) длительность пребывания в хирургическом отделении была сокращена на 59,6% (в 2,5 раза, с 21,22 до 8,58 дня) и 22,0% (с 16,15 до 12,6 дня) соответственно ($p < 0,05$), б) качество жизни пациентов (AQLi) через месяц после лапароскопического адгезиолизиса было на 9,2% ниже условной нормы (71,7 против 78,3; $p < 0,01$), после открытого – на 11,5% (69,8 против 77,8; $p < 0,05$). Через 6 месяцев в группе пациентов с лапароскопическими операциями количество баллов по опроснику приближалось к норме (меньше на 1%), а в группе лапаротомий ухудшилось на 41% (46,2 [43,4; 49,1]) из-за рецидива абдоминалгии; в) через месяц после экстренных операций по поводу ОСТКН качество жизни пациентов было сопоставимым (ниже нормы на 23% и 30% соответственно, $p < 0,01$); через 6 месяцев – на 1% лучше (76,4 [72,6; 78,3]) при резком (на 46%) ухудшении в группе с открытыми операциями (42,5 [41,5; 44,3], $p < 0,01$). Качество жизни после операций у пациентов с тотальным СП снижалось на 59,3% (33,0 [15,1; 59,4]), с кишечным конгломератом – на 57,6% (34,4 [30,2; 59,4], $p = 0,007$). При анализе перитонеального индекса адгезии выявлено преобладание спаек в малом тазу (42,5%) и в области постлапаротомного рубца (38,9%), что надо учитывать при планировании лапароскопического адгезиолизиса [2-А; 25-А; 26-А; 27-А; 33-А; 34-А; 40-А].

5. Разработан и внедрен лечебно-диагностический алгоритм: определены показания к экстренным, срочным и плановым операциям при болевой форме СБ ОБП и ОСТКН, в частности показан многоэтапный лапароскопический адгезиолизис – программируемые релапароскопии, в том числе после экстренных и плановых лапароскопических операций по поводу СБ и ее осложнений. Минимизировать вероятность развития СП и СБ ОБП или ее рецидивов после любых абдоминальных оперативных вмешательств позволяет: а) сведение к минимуму интраоперационной механической травмы мезотелия – вместо открытой хирургии следует предпочитать лапароскопическую операцию; б) поддержание при последней стабильно нормального уровня pO_2 в брюшине в периоперационный период (нормоксия) – карбоксиперитонеум; в) ликвидация внутрибрюшной гипертензии и послеоперационного пареза кишечника (нормобария) – принцип «контроль повреждений» и этапность операций при ОСТКН;

г) фармакологическое ингибирование белковых факторов воспаления, роста и фактора, индуцированного гипоксией: назначение после операции нестероидных противовоспалительных препаратов с селективным ингибированием циклооксигиназы-2. Доказано, что назначение препаратов указанной группы купирует воспаление в послеоперационном периоде: к 4 суткам с момента госпитализации в группе Comb (N=26) значения C-реактивного белка были близки к нормальным ($29,7 \pm 15,8$ мг/л), при этом соответственно в 5,6 и 4 раз ниже, чем в группах пациентов с ОСТКН (Ad_Ob: $168,9 \pm 49,9$ мг/л) и со СБ ОБП (Ad: $121,6 \pm 79,7$ мг/л), $p < 0,0001$ [2-A; 5-A; 8-A; 9-A; 15-A; 16-A; 19-A; 21-A; 22-A; 23-A; 24-A; 32-A; 41-A].

б. Доказано, что при количестве итоговых баллов Summ < 65 согласно разработанного опросника AQLi пациентам рекомендован плановый адгезиолизис ($p < 0,00001$). При этом индекс необходимости хирургического лечения (INCC) упрощает использование опросника AQLi, обладает высокой чувствительностью (88,9%) и диагностической эффективностью (90,5%). Доказаны преимущества этиопатогенетически обоснованного, персонафицированного подхода к хирургическому лечению болевой формы СБ ОБП на основе предлагаемых алгоритма и многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса: а) оксигенация париетальной брюшины была идентична таковой в группе пациентов со СБ ОБП ($79,5$ [75,2; 91,5] мм рт. ст. против $78,6$ [70,1; 83,3], $p = 0,1$) и на 51,5% (в 1,5 раза) выше, чем в группе с ОСТКН ($52,5$ [48,35; 59,65], $p = 0,004$); б) количество микрососудов брюшины выросло на 5,4% и 54,1% ($p < 0,05$), а их общая площадь увеличилась на 33,0% и 23,6% соответственно ($p < 0,05$); в) качество жизни через 6 месяцев после операции было сопоставимо с таковым при лапароскопических операциях ($p < 0,05$) и было соответственно выше на 40% и 45%, чем после открытых ($p < 0,05$). Внедрение многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса в совокупности с патогенетически обоснованным ведением периоперационного периода сводят к минимуму основные этиологические факторы спайкообразования, что позволило: а) улучшить индекс массы тела пациентов ($+12,0 \pm 3,2\%$ против $+2 \pm 1,6\%$ и $+3 \pm 1,7\%$; $p < 0,01$); б) снизить количество ранних послеоперационных осложнений ($0,5 \pm 0,2$ против $1,7 \pm 0,9$ и $1,5 \pm 0,7$; $p < 0,01$); в) добиться отсутствия летальных исходов (0 против 5,7% и 3,9%, $p < 0,001$) за счет полного устранения спаечных препятствий и необходимости в повторных операциях по поводу рецидивов СБ ОБП и ОСТКН (0 против 1,9%, $p < 0,001$), по сравнению с объединенными группами (Ad_Ob и Ad) и (Ad_Ob_S и Ad_S) [2-A; 5-A; 8-A; 9-A; 16-A; 23-A; 24-A].

Рекомендации по практическому использованию результатов:

1. Малоинвазивные методы хирургического лечения и активное выявление пациентов со СБ ОБП, ассоциированной с высоким риском развития осложнений, с помощью опросника AQLi являются более предпочтительными по сравнению с выжидательной тактикой и консервативными методами лечения. Плановое хирургическое лечение может быть рекомендовано при значении показателя $Summ < 65$ и инструментально подтвержденным отсутствием другой хирургической патологии ОБП для устранения болевого синдрома и снижения вероятности возникновения ОСТКН [45-А].

2. У пациентов со СБ ОБП и ее осложнениями показан многоэтапный лапароскопический адгезиолизис – программируемые релапароскопии, в том числе после первичной экстренной лапароскопической операции по устранению основного механического препятствия – концепция «контроль повреждений» [44-А].

3. У пациентов с ОСТКН и декомпенсацией функции органов и систем на первой операции хирургически необходимо устранить только механические препятствия без тотального разделения кишечных петель для купирования патологического каскада в кратчайшие сроки. Далее в рамках многоэтапного лапароскопического адгезиолизиса следует проводить программируемые релапароскопии до окончательного устранения патологических сращений в интервале 24-48 часов после первой операции [44-А; 46-А].

4. В лечении и медицинской профилактике рецидива послеоперационной СБ ОБП и ее осложнений рекомендовано применять нестероидные противовоспалительные средства с селективным ингибированием циклооксигеназы-2 [32-А].

5. При выполнении лапароскопического адгезиолизиса целесообразно использовать гидропрепаровку тканей спайки – введение тонкой, короткой иглой к эндоскопам размером 6 мм, 25G в место патологических сращений гемостатического препарата (5% раствор аминокaproновой кислоты, разведенный на 0,9% NaCl) для дальнейшего рассечения и предотвращения кровотечения [43-А].

6. Для моделирования СБ ОБП рекомендовано использовать тальк с последующей релапаротомией и адгезиолизисом, так как она оказалась наиболее приближенной к клинической практике и валидной: нарушения кишечной проходимости имелись в 63%, сужение и деформация тонкой кишки спайками – 38% при летальности животных – 28,6% против 31,2% в среднем по всем группам [17-А; 31-А].

7. С целью купирования патологического каскада, обусловленного длительностью воздействия повреждающих факторов, отсутствием

относительной подвижности поверхностей брюшины, внутрибрюшной гипертензией и гипоксией тканей, патогенетически обоснованным направлением лапароскопического лечения пациентов с высоким риском развития СП является поддержание нормоксии (карбоксиперитонеум, купирование абдоминального компартмент синдрома, дыхательной недостаточности, пареза кишечника, ранней активизации пациентов, контроля кислотно-основного состояния), нормотермии и нормобарии в БП [32-А].

8. Пациентов с болевой формой СБ ОБП целесообразно концентрировать в крупных республиканских и регионарных медицинских учреждениях, занимающихся указанной проблемой и имеющих штат квалифицированных в данной области врачей-хирургов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Монографии

1–А. Прямая оксиметрия в диагностике и лечении хирургических заболеваний органов брюшной полости / В.Е. Корик, С.А. Жидков, Д.А. Ключико, В.Г. Богдан // ВА РБ. – 2020. – 174 с.

2–А. Ключико, Д.А. Этиопатогенетические и прикладные аспекты спаечной болезни брюшной полости / Д.А. Ключико // ВА РБ. – 2022. – 193 с.

Статьи в журналах

3–А. Функциональные и морфологические изменения стенки кишки при экспериментальной тонкокишечной непроходимости / В.Е. Корик, С.А. Жидков, Т.А. Летковская, А.П. Трухан, Д.А. Ключико // Военная медицина. – 2012. – № 2. – С. 54–57.

4–А. Прямая оксиметрия при экспериментальной кишечной непроходимости / В.Е. Корик, А.П. Трухан, С.А. Жидков, Д.А. Ключико // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20. – № 2. – С. 3–8.

5–А. Спаечная болезнь брюшной полости: ретроспективный анализ / Д.А. Ключико, В.Е. Корик, О.А. Юдина, А.С. Жидков // Хирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 85–94.

6–А. Ключико, Д.А. Влияние гипоксии и факторов роста на развитие спаек брюшной полости (обзор литературы) / Д.А. Ключико // Хирургия. Восточная Европа. 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 196–205.

7–А. Ключико, Д.А. Влияние парциального давления кислорода в брюшной полости на экспрессию HIF-1 α / Д.А. Ключико, В.Е. Корик, Т.А. Летковская // Военная медицина. – 2020. – № 1. – С. 27–33.

8–А. Лапароскопические операции в общехирургическом стационаре / В. Е. Корик, А. С. Жидков, Д. А. Ключико, С. А. Жидков, С. В. Александров, Д. А. Попков, Ю. А. Голубчик // Военная медицина. – 2020. – № 3. – С. 44–48.

9–А. Ключико, Д.А. Abdominal adhesions: Surgical treatment and prevention (literature review) / Д.А. Ключико, В.Е. Корик, А.Н. Сивец // Вестник СПбГУ. – 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 43–49.

10–А. Ключико, Д.А. Анализ микрососудистой реакции на патологические процессы, сопутствующие травме брюшины / Д.А. Ключико, В.Е. Корик // Хирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 517–524.

11–А. Ключико, Д.А. Влияние непроходимости тонкой кишки на экспрессию индуцируемого гипоксией фактора-1 α / Д.А. Ключико // Klinichna khirurgiia. – 2021. – Т. 88. – № 5–6. – С. 65–68.

12–А. Ключико, Д.А. Влияние парциального давления кислорода в брюшной полости на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией

в эксперименте (hif-1 α) / Д.А. Ключико, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 51–55.

13–А.Ключико, Д.А. Влияние патологического процесса в брюшной полости на экспрессию факторов роста / Д.А. Ключико, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 56–61.

14–А.Ключико, Д.А. Влияние фибрина на развитие спаечного процесса в брюшной полости / Д.А. Ключико, А.Н. Сивец // Здоровоохранение. – 2021. – № 11 (896). – С. 19–23.

15–А.Ключико, Д.А. Интраоперационная оценка распространенности спаечного процесса в брюшной полости / Д.А. Ключико // Хирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 484–491.

16–А.Ключико, Д.А. Лечебно-диагностическая тактика при спаечной тонкокишечной непроходимости: обзор литературы / Д.А. Ключико, В.Е. Корик // Хирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 220–227.

17–А.Ключико, Д.А. Методика моделирования спаечного процесса брюшной полости / Д.А. Ключико, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Военная медицина. – 2021. – № 3. – С. 105–110.

18–А.Ключико, Д.А. Патогенетические предпосылки развития спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) / Д.А. Ключико // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29. – № 6. – С. 728–735.

19–А.Ключико, Д.А. Профилактика спаечной болезни брюшной полости: современное состояние (обзор литературы) / Д.А. Ключико // Военная медицина. – 2021. – № 2. – С. 120–125.

20–А.Ключико, Д.А. Регистрация показателей тканевого дыхания в кишечной стенке при спаечном процессе в эксперименте / Д.А. Ключико, В.Е. Корик // Военная медицина. – 2021. – № 3. – С. 38–43.

21–А.Ключико, Д.А. Современный подход к послеоперационному ведению пациентов со спаечной кишечной непроходимостью. Сообщение 1 / Д.А. Ключико, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Здоровоохранение. – 2021. – № 8 (893). – С. 35–41.

22–А.Ключико, Д.А. Современный подход к послеоперационному ведению пациентов со спаечной кишечной непроходимостью. Сообщение 2 / Д.А. Ключико, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Здоровоохранение – 2021. – № 10 (895). – С. 11–16.

23–А.Ключико, Д.А. Спаечная болезнь брюшной полости и ее осложнения: современное состояние / Д.А. Ключико // Здоровоохранение – 2021. – № 5 (890). – С. 23–28.

24–А.Клюйко, Д.А. Этапный подход в лечении острой спаечной тонкокишечной непроходимости / Д.А. Клюйко // Медицинские новости. – 2021. – № 7. – С. 52–55.

25–А.Клюйко, Д.А. Анализ летальности при спаечной болезни органов брюшной полости / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик // Военная медицина. – 2022. – № 1. – С. 17–20.

26–А.Клюйко, Д.А. Анализ результатов лечения пациентов со спаечной болезнью брюшной полости и ее осложнениями / Д.А. Клюйко // Медицинские новости. – 2022. – № 4. – С. 58–61.

27–А.Клюйко, Д.А. Динамика качества жизни пациентов, перенесших хирургические операции на органах брюшной полости / Д.А. Клюйко // Военная медицина. – 2022. – № 1. – С. 21–28.

28–А.Клюйко, Д.А. Обмен кислорода в париетальной брюшине как один из факторов спайкообразования / Д.А. Клюйко // Хирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 95–102.

29–А.Клюйко, Д.А. Показатели тканевого дыхания в висцеральной брюшине при спаечном процессе в эксперименте / Д.А. Клюйко // Здравоохранение. – 2022. – Т. 3. – № 900. – С. 13–18.

30–А.Клюйко, Д.А. Роль внутрибрюшной гипертензии в развитии спаечной болезни / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик // Здравоохранение. – 2022. – № 2 (899). – С. 15–19.

31–А.Клюйко, Д.А. Характеристика различных экспериментальных моделей спаечной болезни брюшной полости / Д.А. Клюйко, С.А. Жидков // Здравоохранение. – 2022. – № 9 (906). – С. 22–28.

32–А.Клюйко, Д.А. Комплексное лечение пациентов со спаечной болезнью брюшной полости / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Военная медицина. – 2023. – № 1. – С. 13–21.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

33–А.Анализ результатов лечения пациентов со спаечной болезнью органов брюшной полости / Д.А. Клюйко, В.Г. Богдан, В.Е. Корик, С.А. Жидков, А.С. Жидков // Декабрьские чтения по неотложной хирургии: сборник научных статей. Т. 6 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь [и др.] // под ред. С.И. Третьяка, В.Я Хрыщановича. – Минск: Медисонт, 2017. – С. 111–112.

34–А.Роль лапароскопии в лечении острой кишечной непроходимости спаечного генеза / В.Е. Корик, С.В. Александров, А.С. Жидков, Д.А. Клюйко, Е.О. Орсич, Е.В. Корик // Современные технологии в хирургической практике: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции / В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2017. – С. 105-106.

35–А.Клюйко, Д.А. Спаечная болезнь брюшной полости как причина смерти в хирургии / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик, О.А. Юдина // Декабрьские чтения по неотложной хирургии: сборник научных статей. Т. 7 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь [и др.] // под ред. С.И. Третьяка, В.Я. Хрыщановича. – Минск: Медисонт, 2017. – С. 82–84.

36–А.Клюйко, Д.А. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов со спаечным процессом брюшной полости / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик, А.С. Жидков // Хирургия Беларуси на современном этапе: материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции «Хирургия Беларуси на современном этапе» (Гродно, 1–2 ноября 2018 года): в 2 ч. Ч. 1 / под ред. Г.Г. Кондратенко. – Гродно: ГрГМУ, 2018. – С. 442–445.

37–А.Клюйко, Д.А. Анализ историй болезни пациентов со спаечным процессом брюшной полости / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик, А.С. Жидков // Актуальные вопросы военной клинической медицины: материалы науч.-практ. интернет-конф. с международным участием (Минск, 5–15 февраля 2019 г.) / под ред. В.Я. Хрыщановича, В.Г. Богдана. – Минск: БГМУ, 2019. – С. 145–147.

38–А.Клюйко, Д.А. Абдоминальные спайки: анализ летальности / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик, О.А. Юдина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и организации здравоохранения: материалы науч.-практ. конференции, посвященной 220-летию учреждения здравоохранения «2-я городская клиническая больница» г. Минска / под ред. С.Н. Прусевича. – Минск: БГМУ, 2019. – С. 314–316.

39–А.Спайки брюшной полости, как причина смерти в хирургии / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик, О.А. Юдина, Н.Д. Мелконян // Актуальные вопросы военной клинической медицины: материалы научно-практической интернет-конференции с международным участием / под ред. В.Я. Хрыщановича, В.Г. Богдана. – Минск, 2019. – С. 193–195.

40–А.Клюйко, Д.А. Профилактика спаечной болезни брюшной полости [Электронный ресурс] / Д.А. Клюйко // Актуальные вопросы военной медицины: материалы научно-практической интернет-конференции с международным участием / под ред. В.А. Филонюка, В.Г. Богдана. – Минск, 2021. – С. 43–45.

41–А.Клюйко, Д.А. Профилактика спаечной болезни при хирургических заболеваниях и повреждениях органов брюшной полости / Д. А. Клюйко // Сборник материалов 9-й Международной научной конференции по военно-техническим проблемам, проблемам обороны и безопасности, использования технологий двойного назначения. – Минск, 2021. – С. 301–303.

42–А. Ключко, Д.А. Спаечная болезнь брюшной полости как следствие перенесенного перитонита / Д.А. Ключко // Современная военная медицина. Актуальные вопросы и перспективы развития: материалы Общероссийской межведомственной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию ГВКГ войск национальной гвардии. – М.: Редакция журнала «На боевом посту». – 2023. – С. 155–158.

Патент на изобретение

43–А. Способ многоцелевого применения гидропрепаровки при малоинвазивном лечении спаечной болезни брюшной полости. Евразийский патент на изобретение № 044717 от 27.08.2023 / В.Е. Корик, С.А. Жидков, Д.А. Ключко, М.В. Зайцев. – 2023.

Инструкции по применению

44–А. Метод определения объема оказания медицинской помощи у пациентов со спаечной болезнью брюшной полости и ее осложнениями: инструкция по применению № 010–0223: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 15.05.2023 / Д.А. Ключко. – Минск, 2023. – 6 с.

45–А. Метод определения показаний к хирургическому лечению при болевой форме спаечной болезни брюшной полости: инструкция по применению № 011–0223: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 15.05.2023 / Д.А. Ключко. – Минск, 2023. – 5 с.

46–А. Метод определения объема оказания медицинской помощи при спаечной болезни брюшной полости: инструкция по применению № 012–0223: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 15.05.2023 / Д.А. Ключко, Т.А. Летковская. – Минск, 2023. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ

Клюйко Дзмітрый Аляксандравіч **Этыяпатагенетычнае абгрунтаванне хірургічнага лячэння** **спаечнай хваробы органаў брушной поласці** **(эксперыментальна-клінічнае даследаванне)**

Ключавыя словы: спаечная хвароба органаў брушной поласці, гіпаксіяй індукаваны фактар, відэавазаметрыя, многаэтапны лапараскапічны адгезіялізіс

Аб'ектам даследавання з'яўляліся: 1745 пацыентаў з ускладненай спаечнай хваробай органаў брушной поласці, якім праводзілі хірургічнае лячэнне і 141 лабараторная жывёла з мадэллю спаечнай хваробы.

Прадметам даследавання з'явіліся даныя прамой оксіметрыі, імунагістахімічнага і марфалагічнага даследавання брушыны, відэавазаметрыі, вынікі хірургічнага лячэння, паказчыкі якасці жыцця ў перыоперацыйным перыядзе.

Мэта працы: распрацаваць, навукова абгрунтаваць і ўкараніць у клінічную практыку новую канцэпцыю этыяпатагенезу спаечнай хваробы органаў брушной поласці і новы персаніфікаваны падыход да аказання медыцынскай дапамогі для істотнага паляпшэння вынікаў лячэння і якасці жыцця пацыентаў з дадзенай паталогіяй.

Метады даследавання: статыстычны, эксперыментальны, клінічны, марфалагічны, імунагістахімічны.

Атрыманья вынікі і іх навізна. Распрацавана новая канцэпцыя этыяпатагенезу спаечнай хваробы органаў брушной поласці. Устаноўлена прамая сувязь паміж экспрэсіяй фактараў росту і фактару, індукаванага гіпаксіяй, с характарам марфалагічных змяненняў у парыетальнай брушыне, масапераносам кіслароду і мікрасасудзістай рэакцыяй у ёй у адказ на пашкоджанне. Распрацаваны лапараскапічная відэавазаметрыя, метады марфалагічнай ацэнкі мікрапрэпаратаў, алгарытм лячэння пацыентаў, крытэрыі ацэнкі вынікаў лячэння (апытальнік і матэматычная мадэль) і вызначэння паказанняў да планавага многаэтапнага адгезіялізісу і абгрунтавана яго мэтазгоднасць.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: у хірургічным лячэнні пацыентаў са спаечнай хваробай органаў брушной поласці.

Галіна прымянення: хірургія, патафізіялогія.

РЕЗЮМЕ

Клюйко Дмитрий Александрович

**Этиопатогенетическое обоснование хирургического лечения
спаечной болезни органов брюшной полости
(экспериментально-клиническое исследование)**

Ключевые слова: спаечная болезнь органов брюшной полости, гипоксией индуцированный фактор, видеовазометрия, многоэтапный лапароскопический адгезиолизис

Объектом исследования являлись: 1745 пациентов осложненной спаечной болезнью органов брюшной полости, которым проводили хирургическое лечение и 141 лабораторное животное с моделью спаечной болезни.

Предметом исследования явились данные прямой оксиметрии, иммуногистохимического и морфологического исследования брюшины, видеовазометрии, результаты хирургического лечения, показатели качества жизни в периоперационном периоде.

Цель работы: разработать, научно обосновать и внедрить в клиническую практику новую концепцию этиопатогенеза спаечной болезни органов брюшной полости и новый персонифицированный подход к оказанию медицинской помощи для существенного улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов с данной патологией.

Методы исследования: статистический, экспериментальный, клинический, морфологический, иммуногистохимический.

Полученные результаты и их новизна. Разработана новая концепция этиопатогенеза спаечной болезни органов брюшной полости. Установлена прямая связь между экспрессией факторов роста и фактора, индуцированного гипоксией, с характером морфологических изменений в париетальной брюшине, массопереносом кислорода и микрососудистой реакцией в ней в ответ на повреждение. Разработаны лапароскопическая видеовазометрия, метод морфологической оценки микропрепаратов, алгоритм лечения пациентов, критерии оценки результатов лечения (опросник и математическая модель) и определения показаний к плановому многоэтапному адгезиолизису и обоснована его целесообразность.

Рекомендации по использованию: в хирургическом лечении пациентов со спаечной болезнью органов брюшной полости.

Область применения: хирургия, патофизиология.

SUMMARY

Klyuiko Dmitry Alexandrovich

Etiopathogenetic substantiation of surgical treatment of adhesive disease of abdominal organs (experimental and clinical study)

Keywords: adhesive disease of the abdominal cavity, hypoxia-induced factor, videovasometry, multi-stage laparoscopic adhesiolysis

The object of the study were: 1745 patients with complicated adhesive disease of the abdominal cavity organs who underwent surgical treatment and 141 laboratory animals with a model of adhesive disease.

The subject of the study was the data of direct oximetry, immunohistochemical and morphological examination of the peritoneum, videovasometry, results of surgical treatment, indicators of quality of life in the perioperative period.

The purpose of the work: to develop, scientifically substantiate and introduce into clinical practice a new concept of etiopathogenesis of abdominal adhesive disease and a new personalized approach to medical care to significantly improve the treatment results and quality of life of patients with this pathology.

Research methods: statistical, experimental, clinical, morphological, immunohistochemical.

The results obtained and their novelty. A new concept of etiopathogenesis of adhesive disease of abdominal organs has been developed. A direct relationship has been established between the expression of growth factors and a hypoxia-induced factor with the nature of morphological changes in the parietal peritoneum, oxygen mass transfer and microvascular reaction in it in response to damage. Laparoscopic video vasometry, a method for morphological evaluation of micro-preparations, an algorithm for treating patients, criteria for evaluating treatment results (questionnaire and mathematical model) and determining indications for planned multi-stage adhesiolysis have been developed and its expediency has been substantiated.

Recommendations for use: in the surgical treatment of patients with adhesive disease of the abdominal cavity.

Field of application: surgery, pathophysiology.

Подписано в печать 15.02.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,53. Тираж 60 экз. Заказ 79.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.