

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

**ВАНСОВИЧ ВІТАЛІЙ ЄВГЕНОВИЧ**

УДК 616-007.274-084-089:612-092.9

**ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**  
**СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ**

**(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.03 – хірургія

**Автореферат**  
**дисертації на здобуття наукового ступеня**  
**доктора медичних наук**

Вінниця - 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор **Ничитайло Михайло Юхимович**  
Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалимова,  
заступник директора з наукової роботи

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

доктор медичних наук, професор

доктор медичних наук, професор

Захист дисертації відбудеться “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 200\_\_ року о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д \_\_\_\_\_ в Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: \_\_\_\_\_, Україна, м. Вінниця, \_\_\_\_\_.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за адресою: \_\_\_\_\_.

Автореферат розісланий “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 200\_\_ р.

**Вчений секретар спеціалізованої вченої ради**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Спайкова хвороба (СХ) очеревини залишається на сьогодні найбільш поширеним ускладненням, яке супроводжує майже всі оперативні втручання на органах шлунково-кишкового тракту [Афанасьєв С.В., 2003; Антонюк О.С., 2006; Ellis H. 2005]. Спайки в черевній порожнині утворюються після лапаротомії у 55 – 95% випадків [Кулаков и др., 1998; Risberg B., 1997]. Зростання захворюваності на СХ пов'язують зі збільшенням кількості оперативних втручань, розширенням показань до лапаротомії [Маршава О.М. и др., 2006; Senthilkumar M.P., Dreyer J.S., 2006; Davey A.K., Maher P.J., 2007].

Серед найбільш небезпечних ускладнень СХ є гостра спайкова кишкова непрохідність [Радзіховський А.П. та ін., 2004; Dugon J.J. et al., 2006; Lo O.S. et al., 2007], причому питома вага спайкової непрохідності серед інших видів непрохідності постійно зростає і складає за даними різних авторів від 71,8 до 91,1% [Воробьев А.А. и др., 1998; Жебровский Н.И., 2000, Рыбачков В.В. и др., 2005]. Дане патологія супроводжується високою летальністю, яка коливається в межах від 15 до 50% [Fevang B.T. et al., 2000; Курбонов К.М. и др., 2006].

По частоті та рецидивам захворювання, зниженню або стійкій втраті працездатності, функціональним порушенням, високому відсотку летальності при повторних оперативних втручаннях та зниженню якості життя – СХ є не тільки важким суто хірургічним захворюванням, а і в значній мірі соціальною проблемою [Афанасьєв С.В., 2003; Dunker M.S. et al., 2004]. Утворення спайок в черевній порожнині після традиційних абдомінальних оперативних втручань залишається одним з основних чинників інвалідизації хворих у післяопераційний період в світі і Україні, зокрема, [Афанасьєв С.В., 2003], потребує тривалої реабілітації з залученням значних матеріальних ресурсів [Williams S.B. et al., 2005; Cohen Z. et al., 2005].

Нині з'ясовані основні етапи формування спайки, як сполучнотканинного утворення [Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., 2001], але залишаються невідомими причини перетворення захисної, по суті, реакції травмованої очеревини на патологічний процес – надмірне спайкоутворення з організацією фібринових нашарувань [Семенова Т.В. та ін., 2000; Hellebrekers V.W. et al., 2000; Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., 2001; Chegini N., 2002;].

Основними напрямками розробки методів профілактики СХ є зменшення травматизації очеревини, зниження запалення в зоні операції, зменшення вірогідності випадіння фібрину в черевній порожнині, максимально повне відмежування пошкоджених серозних поверхонь [Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., 2001.]. Але, жодна з запропонованих профілактичних методик не є універсальною і не дозволяє остаточно вирішити проблему виникнення і прогресування надмірного спайкоутворення в черевній порожнині [Покидько М.І., 1999, 2002; Семенова Т.В. та ін., 2000; Дикий О.Г., 2003; El-Mowafi D.M., Diamond M.P., 2003]. Основна увага спрямована на розробку методів профілактики СХ під час оперативного втручання та в післяопераційний період,

натомість більш перспективним може бути попередження СХ ще до виконання лапаротомії [Покидько М.І., Феджага І.П., 2001]. Одним з оптимальних і ефективних шляхів профілактики СХ може бути прогнозування її виникнення і прогресування, але дослідження спрямовані на розробку прогностичних тестів залишаються нечисленими [Покидько М.І., Феджага І.П., 2001].

Таким чином проблема спайкоутворення у черевній порожнині залишається однією з найактуальніших проблем сучасної хірургії. Неможливість передбачити надмірне спайкоутворення у післяопераційному періоді та недостатня ефективність існуючих профілактичних заходів потребують подальших комплексних досліджень патогенетичних механізмів спайкоутворення, що надасть можливість прогнозувати і ефективно попереджувати розвиток СХ і наслідків з нею пов'язаних.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету і є фрагментом теми кафедри загальної хірургії "Розробка нових методів діагностики, лікування, профілактики та прогнозування перебігу гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини" (№ держреєстрації 0104U010509). Автор дисертаційної роботи є відповідальним виконавцем даної теми.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність методів профілактики спайкоутворення після абдомінальних операцій та поліпшити результати хірургічного лікування хворих з ускладненою СХ шляхом уточнення ланок патогенезу захворювання та розробки на основі отриманих даних методів прогнозування, профілактики та лікування СХ.

**Задачі дослідження:** 1) дослідити роль хронічного емоційно-больового стресу в формуванні набутої схильності до надмірного спайкоутворення в умовах експерименту; 2) визначити роль хронічного емоційно-больового стресу в реалізації залежної від активності N-ацетилтрансферази спадкової схильності до надмірного спайкоутворення в експерименті; 3) оцінити ефективність використання  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти для профілактики експериментальної СХ; 4) дослідити значення фенотипу гаптоглобіну у формуванні схильності до СХ очеревини; 5) дослідити значення спадкових та набутих пошкоджень генетичного апарату соматичних клітин у формуванні схильності до СХ; 6) вивчити та оцінити значення стану неспецифічної резистентності організму для виникнення та перебігу СХ очеревини; 7) розробити методи прогнозування виникнення СХ після абдомінальних операцій та способи патогенетично орієнтованої профілактики СХ та оцінити їх ефективність; 8) розробити методи консервативного та хірургічного лікування СХ та оцінити їх ефективність; 9) розробити алгоритм хірургічної тактики під час діагностично-лікувальної лапароскопії.

**Об'єкт дослідження:** хворі, у яких після лапаротомії виникла СХ, і хворі у яких після лапаротомії відсутні прояви СХ; щурі лінії Вістар з експериментальною СХ.

**Предмет дослідження:** перебіг експериментальної СХ у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази при її відтворенні на різних стадіях хронічного емоційно-больового стресу. Механізми реалізації успадкованої та набутої схильності до надмірного спайкоутворення, розробка патогенетично орієнтованих методів прогнозування, профілактики і лікування СХ в клінічних умовах.

**Методи дослідження:** Для характеристики перебігу спайкового процесу в експерименті і клінічних умовах визначали показники обміну біополімерів сполучної тканини та компоненти тіол-дисульфідної системи за допомогою біофізичних методів дослідження (спектрофотометрія). Стан тканин очеревини, ядер мезотелію, активність ацетилхолінестерази оцінювали за допомогою гістологічних і гістохімічних методів. Оцінку перебігу запалення в тканинах очеревини проводили за допомогою флюоресцентних методів. В клінічних умовах обстеження хворих проводили за стандартними методиками. Для оцінки перебігу запалення визначали вміст сіалових кислот (методи клінічної біохімії) та С-реактивний білок (імунологічні методи). Стан генетичного апарату лімфоцитів оцінювали за допомогою цитогенетичних методів дослідження. Визначення фенотипу гаптоглобіну за допомогою електрофорезу. Всі отримані результати піддавалися статистичній обробці з використанням пакету програм "Statistica v. 5,5". Для аналізу використовували коефіцієнт кореляції, дисперсійний аналіз, критерій Ньюмена-Кейлса.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У результаті проведених експериментальних і клінічних досліджень уточнені механізми реалізації спадкової схильності до надмірного спайкоутворення, пов'язаної з активністю N-ацетилтрансферази. Вперше в експериментальних дослідженнях встановлено роль хронічного-емоційно больового стресу в створенні умов для виникнення СХ, та встановлена здатність хронічного стресу сприяти реалізації спадкової, пов'язаної з активністю N-ацетилтрансферази, схильності до надмірного спайкоутворення.

В клінічних дослідженнях одержані нові дані про роль стану неспецифічної резистентності в формуванні набутої схильності до надмірного спайкоутворення і встановлені механізми її реалізації. Розширені уявлення про тіолзалежні механізми формування схильності для виникнення СХ чи її рецидиву. Вперше встановлені особливості змін генетичного апарату соматичних клітин: лімфоцитів, мезотеліоцитів – при СХ. Розширено уявлення про можливості використання антиоксидантних і гепатопротекторних препаратів для профілактики і лікування СХ очеревини.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено спосіб визначення схильності до СХ на основі оцінки асоціативної активності акроцентричних хромосом лімфоцитів (Патент на винахід № 79875 від 25.07.2005 р.). Розроблено спосіб визначення успадкованої схильності до СХ, яку встановлюють при наявності транслокацій t (15; 1) (p1-1p 3.6) в лімфоцитах (Деклараційний патент на корисну модель № 13251 від 15.03.2006 р.). Запропоновано прогностичний тест визначення вірогідності виникнення СХ після абдомінальних операціях оснований на дослідженні

фенотипу гаптоглобіну, типу ацетилювання, рівня тіол-дисульфідного співвідношення. Розроблені методи дозволили збільшити ефективність прогнозування виникнення СХ після абдомінальних операцій.

Розроблено метод профілактики виникнення СХ шляхом застосування препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та силімарину після операцій з приводу гострого апендициту. Розроблений метод дозволив зменшити кількість випадків СХ. Вдосконалені методи лікування СХ з використанням лапароскопічних технологій, шляхом введення в схему лікування препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та силімарину на підставі чого розроблено метод комплексного лікування СХ (Патент на винахід № 76350 від 17.07.2006). Застосування даного способу дозволило зменшити кількість рецидивів СХ. Встановлені протипоказання для використання лапароскопічного адгезіолізу у хворих з СХ. Розроблений алгоритм хірургічної тактики при виконанні діагностично-лікувальної лапароскопії та встановлені показання до конверсії доступу.

Результати роботи впроваджено в лікувально-діагностичну роботу кафедри загальної хірургії Одеського державного медичного університету, Міської клінічної лікарні № 9, м. Одеса, Одеського обласного медичного центру, Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОДМУ, Національного інституту хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою роботи, обґрунтована необхідність даного дослідження. Сумісно з науковим консультантом сформульована мета роботи і необхідні для її досягнення задачі. Автор самостійно формував клінічні групи, обстежував хворих, проводив консервативне та оперативне лікування. Експериментальна частина роботи: планування експерименту, формування груп тварин, моделювання СХ, забір біологічного матеріалу - в повному об'ємі виконані автором.

Морфологічні дослідження проводилося спільно із співробітниками кафедри гістології, цитології і ембріології Одеського державного медичного університету. Генетичні дослідження проведені спільно із співробітниками НДІ молекулярно-генетичної і клітинної медицини Одеського державного медичного університету. Автором самостійно проаналізовані отримані експериментальні і клінічні результати, проведена їх статистична обробка; написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки.

Участь автора в підготовці матеріалів, викладених у статтях, тезах і патентах, написаних в співавторстві, є визначною і полягає в проведенні інформаційного пошуку і узагальненні його результатів, виконанні експериментальних досліджень, спостереженні і лікуванні хворих, статистичній обробці одержаних результатів, участі в обговоренні одержаних результатів і формуванні висновків; написанні тексту статей, тез, патентів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційного дослідження доповідалися на X всеукраїнській науково-практичній та навчально-методичній конференції співробітників кафедр загальної хірургії вищих медичних навчальних закладів України, присвяченій 80-річчю професора А.Я. Фіщенко (Вінниця, 2004), Міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні питання геріатричної хірургії" (Тернопіль, 2004), X Ювілейній міжнародній науково-практичній конференції "Сучасні досягнення спортивної медицини, лікувальної фізкультури та валеології" (Одеса, 2004), III-ix та VI-ix читаннях В.В. Підвисоцького (Одеса, 2004; Одеса, 2007), Всеукраїнській науковій конференції "Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії" (Чернівці, 2004), Науково-практичній конференції "Гістологія на сучасному етапі розвитку науки" (Тернопіль, 2004), III Міжнародній науково-практичній конференції „Динаміка наукових досліджень 2004” (Дніпропетровськ, 2004), Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету "Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині" (Харків, 2004), Конференціях "Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині" (Одеса, 2004; Одеса 2005), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Хірургічне лікування ран та дефектів м'яких тканин" (Київ, 2004), III міжнародних Пироговських читаннях (Вінниця, 2006), XLIX підсумковій науково-практичній конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини" (Тернопіль, 2006),

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 35 наукових робіт, з яких 21 стаття у наукових фахових виданнях, 14 тез у матеріалах конференцій, одержано 4 патенти України на корисну модель та 2 патенти на винахід.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 350 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, 5 розділів результатів власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури, який містить 420 джерел (з них 184 іноземних). Дисертація проілюстрована 52 таблицями, 22 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** *Клінічна характеристика груп хворих.* Робота ґрунтується на результатах обстеження і лікування хворих з різними формами СХ (365 осіб), гострим флегмонозним апендицитом (495 осіб), жовчнокам'яною хворобою (20 осіб). Для формування контрольних груп, обстеженню підлягали донори (90 осіб). Під спостереженням знаходилось 365 хворих з різними формами СХ. З них гостра спайкова кишкова непрохідність була у 215 (59%), часткова спайкова кишкова непрохідність у 70 (19,1%), больова форма – у 80 (21,9%) хворих.

Клінічне дослідження складалося з трьох частин. В першій частині з'ясували значення генетично детермінованих особливостей метаболізму організму людини у формуванні схильності до СХ очеревини. Дослідили спадкові і набуті пошкодження генетичного апарату соматичних клітин у пацієнтів з СХ очеревини. Дослідили механізми реалізації генетично детермінованої схильності до СХ за одним та декількома факторами. В другій частині досліджували значення набутих змін неспецифічної резистентності організму в формуванні схильності до надмірного спайкоутворення. Третя частина присвячена розробці і встановленню ефективності методів прогнозування, профілактики і лікування СХ.

*Методи клінічних досліджень.* Визначення фенотипів гаптоглобіну в сироватці крові донорів та хірургічних хворих проводили за допомогою диск-електрофорезу в поліакріламідному гелі [Davis B.G., 1964] з модифікаціями [Осина Н.А., 1982]. У всіх пацієнтів проводили цитогенетичне дослідження лімфоцитів периферійної крові перед оперативним втручанням. Забір венозної крові та культивування проводили у відповідності зі стандартною методикою каріотипування [Захаров А.Ф., 1982]. Для хромосомного аналізу були відібрані клітини в стадії метафази з повним хромосомним набором, без хромосомних нашарувань. Підрахунок асоціацій акроцентричних хромосом, транслокацій, фрагільних ділянок хромосом проводили у 40 метафазних пластинках кожного пацієнта [Прокофьева-Бельговская А.А., 1986; Фролов А.И., 1993].

В сироватці крові хворих визначали вміст сіалових кислот за допомогою уніфікованого резорцинового методу. [Меньшиков В.В. та ін., 1987]; визначали С-реактивний білок за допомогою уніфікованого методу кільцеприципітації в капілярах. [Меньшиков В.В. та ін., 1987]. В сироватці крові визначали вільний, пептидо- та білковозв'язаний оксипролін. Принцип методу полягає в окисленні оксипроліну хлораміном Б, після чого продукти окислення конденсують парадиметиламінобензальдегідом, з утворенням хромогену червоного кольору. Також проводили кількісне визначення глікозаміногліканів в сироватці крові. Кількість сіалових кислот визначали оцтовокислим реактивом після відділення їх від глікопротеїнів крові [Шарапов П.Н. та ін., 1990].

Стан неспецифічної резистентності визначали за рівнем тіол-дисульфідного співвідношення (ТДС) сироватки крові [Соколовский В.В., 1996]. В сироватці крові визначали вміст сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп [Веревкина И.В. та ін., 1977], їх співвідношення, яке характеризує стан неспецифічної резистентності організму [Соколовский В.В., 1996].

Вміст в тканинах очеревини гістаміну визначали люмінесцентно-гістохімічним методом Кросса [Cross S. та ін., 1971], серотоніну та катехоламінів - методом Фалька-Хілларпа [Falck B. та ін., 1962], гепарину - методом Енербек [Enerback L., 1974]. Біоамінне забезпечення ексудативно-інфільтративних процесів в тканинах пошкодженої кишки оцінювали за індексом біоамінного



забезпечення запалення (ІБЗЗ) [187], який визначали за формулою:  $ІБЗЗ = (Г+С)/КА$ , де Г, С, КА відповідно вміст гістаміну, серотоніну та катехоламінів. Дослідження активності ацетилхолінестерази в стінці тонкої кишки та очеревини проводили за методом Карновски [Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов, 1996]. На постійних гістологічних препаратах стінки кишечника підраховували кількість ядер мезотеліоцитів з високою функціональною активністю в динаміці експериментального спайкового процесу у щурів з різним фенотипом N-ацетилтрансферази [Яцковский А.Н., 1987].

*Хірургічні методи лікування.* У відповідних групах хворих виконували оперативні втручання з приводу гострої спайкової кишкової непрохідності, больової форми СХ, гострого флегмонозного апендициту, жовчнокам'яної хвороби. Операції з приводу гострого флегмонозного апендициту, жовчнокам'яної хвороби проводили за стандартними загальноновживаними методиками. При лікуванні СХ застосовували або стандартну лапаротомію, або лапароскопічний адгезіолізис з урахуванням місця розташування післяопераційного рубця від попередньої лапаротомії [Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., 2001].

*Консервативні методи лікування і профілактики СХ.* Консервативне лікування пацієнтів з спайковою непрохідністю, за запропонованою нами схемою, включало терапію препаратом “Берлітрон” у дозі 300 ОД на добу внутрішньовенно кожного дня впродовж 5 діб. Через 5-6 діб, на тлі стабілізації стану хворого, виконувалась лапароскопія і після візуальної ревізії органів черевної порожнини - лапароскопічний адгезіолізис. У післяопераційному періоді продовжували терапію “Берлітрон” з розрахунку 300 ОД на добу кожного дня внутрішньовенно впродовж 7 діб, після чого призначали препарат “Карсил” по 1 драже тричі на добу впродовж місяця.

*Лабораторні тварини і моделювання експерименту.* Експериментальні дослідження проведені на 471 самці щурів лінії Вістар віком 4 місяці, які утримувалися за стандартних умов експериментально-біологічної клініки Одеського державного медичного університету. Дослідження проведені згідно з науково-практичними рекомендаціями щодо утримання лабораторних тварин та роботи з ними [Ю.М. Кожем'якін та ін., 2002] та положеннями „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей”. У відповідності до мети та задач дослідження дослідні тварини були поділені на групи: 1) інтактні щурі; 2) інтактні тварини у яких моделювали СХ; 3) тварини у яких моделювали СХ на різних стадіях хронічного стресу; 4) тварини, яким при моделюванні СХ очеревини проводили профілактику надмірного спайкоутворення.

З метою формування групи порівняння у щурів першої групи визначали стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, метаболізм біополімерів сполучної тканини за умов різної активності N-ацетилтрансферази, активність ацетилхолінестерази та стан нервових волокон

стілки кишечника та очеревині, кількість функціонально активних ядер мезотеліоцитів очеревини, гістологічну будову парієтальної очеревини та стінки кишечника.

Група 2 складалася з декількох підгруп. В першій підгрупі досліджували індивідуальні особливості перебігу експериментальної СХ. У тварин другої підгрупи досліджували значення різної активності N-ацетилтрансферази для перебігу експериментального спайкового процесу. Вивчали особливості метаболізму біополімерів сполучної тканини з метою з'ясування механізмів реалізації схильності до СХ у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази. Паралельно у цих тварин досліджували зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, стан мезотелію очеревини, морфофункціональний стан нервового апарату очеревини та стінки кишечника. Оцінювали перебіг запалення в черевній порожнині за показниками, які характеризують біоамінне забезпечення запалення.

В групі 3 досліджували роль хронічного емоційно-больового стресу в реалізації залежної від активності N-ацетилтрансферази схильності до СХ. У щурів з низькою, проміжною та високою активністю N-ацетилтрансферази спочатку відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес, після чого моделювали СХ на стадії тривоги, резистентності і виснаження стресу. Щурів виводили з експерименту на 3, 7, 14 та 21-шу добу післяопераційного періоду. Досліджували рівень спайкового процесу (РСП), показники, що характеризують біоамінне забезпечення запалення, гістологічну картину спайкового процесу. В четвертій групі оцінили ефективність застосування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти для профілактики надмірного спайкоутворення. Препарат вводили внутрішньовенно, двічі на добу по 0,2 мл протягом 14 діб після оперативного втручання. Розрахунок дози для тварин проводили у відповідності з методичними рекомендаціями [О.В. Стефанова, 2001].

СХ моделювали шляхом десерозування ділянки сліпої кишки і тонкої кишки на відстані 1 см від місця переходу тонкої кишки у сліпу, розміром 1,0 на 0,5 см. Висікали ділянку парієтальної очеревини розміром 1,0 на 0,5 см навпроти десерозованої ділянки сліпої кишки [Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., 2001]. Хронічний емоційно-больовий стрес відтворювали шляхом щоденної тригодинної дії електричного струму силою 6 мА протягом 18 діб [Desiderato O. та ін., 1974]. Для цієї моделі добре відома тривалість стадій загального адаптаційного синдрому [О.В. Стефанова, 2001]. Фенотипування щурів за активністю N-ацетилтрансферази проводили шляхом інтрагастрального введення тест-препарату "Сульфадимезин" в дозі 25 мг/кг. Через 24 години в сечі за добу визначали активність N-ацетилтрансферази [Ремиш В.В., 2005] по співвідношенню вільного та загального сульфадимезину.

*Методи експериментальних досліджень.* Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги оцінювали на підставі визначення вмісту в сироватці крові та гомогенатах очеревини і стінки тонкого кишечника дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду. Активність

супероксиддисмутази визначали спектрофотометрично за методом [R. Fried, 1975] по здатності ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолія супероксиданіонрадикалом. Каталазну активність в гомогенатах тканин та еритроцитах визначали по швидкості руйнування перекису водню [R. Holmes, C.E. Masters, 1970]. Вміст дієнових кон'югатів визначали методом І.Д.Стальної, 1977, малонового диальдегід – методом І.Д.Стальної і Т.Г.Гарішвілі, 1977.

Для морфологічних досліджень забирали шматочки кишки залученої до спайкового процесу та за межами області нанесення операційної травми, готували постійні гістологічні препарати, забарвлювали [Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов, 1996] гематоксиліном-еозином для проведення оглядових досліджень; за Ван-Гізоном для виявлення колагенових волокон; азур-еозином – для виявлення еластичних волокон та фібрину. Визначення вмісту в тканинах очеревини SH- і SS-груп проводили за методом Барнета і Зелігмана [Barnett R.J., Seligman A.M., 1954]. Визначення в препаратах дегенеративно змінених нервових волокон в стінці тонкого кишечника та очеревині проводили за методом вибіркової імпрегнації дегенеративно змінених нервових волокон та закінчень [Вансович В.Є. та ін., 2005]. Визначення вмісту в сироватці крові SH- і SS-груп, підрахунок ТДС, активність ацетилхолінестерази, показники обміну біополімерів сполучної тканини, кількість функціонально активних ядер мезотеліоцитів, ІБЗЗ, у тварин проводили за вище наведеними методиками.

*Статистичні методи досліджень.* Одержані результати оброблялись за допомогою пакету програм "Statistica v. 5,5", з використанням дисперсійного аналізу, критерію Ньюмена-Кейлса, коефіцієнту кореляції Пірсона, непараметричних методів: коефіцієнту відповідності  $\chi^2$  [Гланц З., 1998].

**Основні результати дослідження.** В результаті проведених експериментальних досліджень виявлені розбіжності у реагуванні сполучної тканини органів черевної порожнини на операційну травму у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази. У щурів з проміжною активністю N-ацетилтрансферази на 21-у добу післяопераційного періоду всі досліджувані показники, що характеризують обмін біополімерів сполучної тканини не відрізнялися від показників інтактних щурів. У жодному випадку не виявлено залучення до експериментального спайкового процесу ділянок парієтальної очеревини та органів черевної порожнини поза межами області нанесення операційної травми. При гістологічному дослідженні ділянок очеревини та стінки тонкої кишки, залучених до спайкового процесу, не виявлено ознак подальшого спайкоутворення. Тобто за 21-у добу після оперативного втручання процес відновлення ушкодженої очеревини та стінки кишки завершується, що відповідає літературним даним про строки формування спайки у черевній порожнині, як сполучнотканинного утворення.

У щурів зі швидким типом ацетилювання вміст в крові вільного та пептидозв'язаного оксипроліну перевищував показники інтактних тварин в усі строки спостереження у

післяопераційному періоді, що свідчить про перебіг катаболізму колагенових волокон і на 21-у добу після операції. Якщо у строки з моменту оперативного втручання до 14-ої доби післяопераційного періоду це пояснювалося травматизацією очеревини та стінки кишки, то на 21-у добу, це пояснюється розпадом незрілого колагену. Останнє припущення підтверджується зростанням вмісту у плазмі крові білковозв'язаного оксипроліну, та підйомом рівня співвідношення БЗО/ВО на 14- та 21-у добу після операції. Останнє також свідчить про подальший перебіг фібропластичних процесів в черевній порожнині і на 21-у добу після оперативного втручання (рис. 1А).

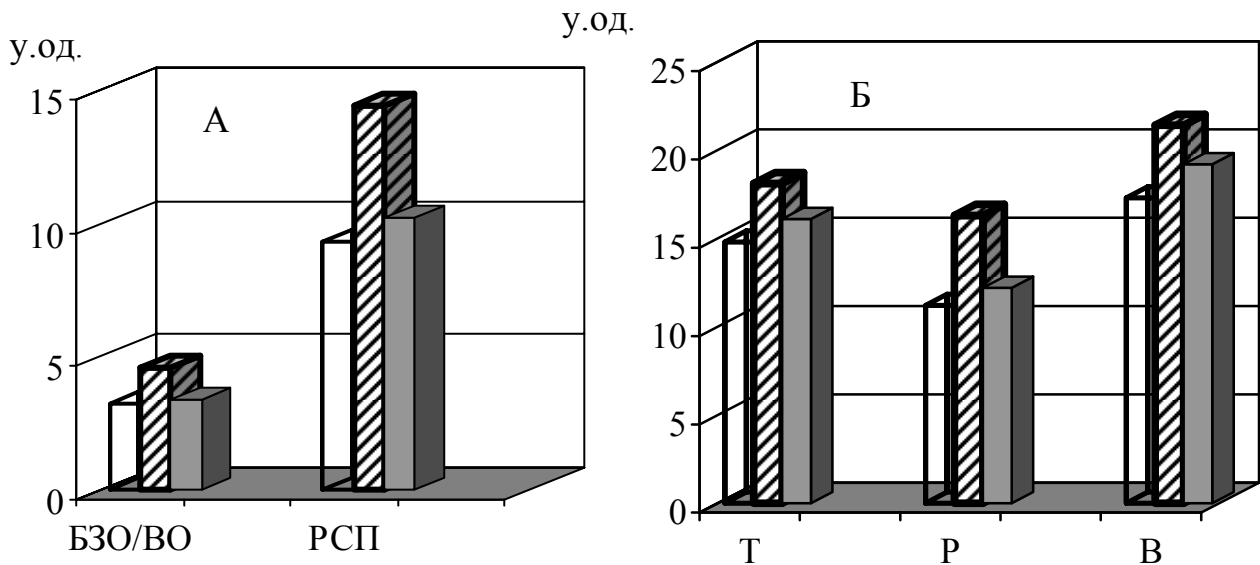


Рис.

1 Рівень спайкового процесу при відтворенні експериментальної СХ у щурів: з різною швидкістю ацетилювання (А); на різних стадіях хронічного емоційно-більового стресу (Б) на 21-шу добу після лапаротомії. \* –  $p < 0,05$  порівняно з іншими групами. Стадія тривоги (Т), резистентності (Р), виснаження (В).

□ – проміжна, ▨ – висока та ■ – низька активність N-ацетилтрансферази.

Виявлені зрушення призводили до того, що на 21-шу добу після операції РСІ у тварин з високою активністю N-ацетилтрансферази був вищим порівняно з щурами з проміжною і низькою активністю ферменту на 54,8 і 41,2% відповідно ( $p < 0,05$ ). Причому у частини тварин спайковий процес виходив за межі області нанесення операційної травми. У щурів з повільним типом ацетилювання співвідношення БЗО/ВО та РСІ знаходилося на рівні щурів з проміжною активністю N-ацетилтрансферази. Але у цих тварин постерігали уповільнене відновлення основної речовини сполучної тканини очеревини, про що свідчили високий вміст у плазмі крові на 21-у добу післяопераційного періоду гексуронових та сіалових кислот.

Але існування високої активності N-ацетилтрансферази не є стовідсотковим прогностичним критерієм виникнення СХ очеревини після лапаротомії в клінічних умовах. До

того ж у хворих, у яких відсутня висока активність N-ацетилтрансферази, виникає СХ. Як показали дослідження, за фізіологічних умов метаболізм біополімерів сполучної тканини не відрізняється у тварин з різною активністю N-ацетилтрансферази. Тобто для реалізації генетично детермінованої активності ферменту в патологічних умовах необхідні додаткові набуті фактори.

Тому, паралельно було досліджено перебіг запалення в стінці травмованої кишки, стан нейрогуморальної регуляції, прооксидантно-антиоксидантна рівновага, гістологічна будова травмованої кишки на 3, 7, 14 та 21-шу добу післяопераційного періоду. Встановлено, що максимальна інтенсивність ПОЛ і, відповідно, активність ферментативної ланки антиоксидантної системи крові припадає на 3-ю і 7-му добу експерименту, тобто співвідноситься з максимальною інтенсивністю катаболізму біополімерів сполучної тканин.

Всучання патологічного процесу в черевній порожнині після операції супроводжується і зменшенням інтенсивності ПОЛ за показниками сироватки крові з їх нормалізацією на 21-шу добу експерименту. Отримані дані вказують, яким чином відбивається перебіг патологічного процесу на стан організму в цілому. Тобто за показниками прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові можна скісно судити про перебіг спайкового процесу в черевній порожнині. На користь останнього свідчать і зрушення ТДС сироватки крові з мінімальним рівнем в проміжок з 3-ї по 7-му добу експерименту і його відновленням на 21-шу добу експерименту.

Так як і у крові в стінці травмованої кишки максимальна інтенсивність ПОЛ спостерігалася на 7-му добу експерименту. Але на відміну від крові на 21-шу добу експерименту в стінці кишки не відбувалася нормалізація показників. На нашу думку це вказує на те, що не відбувалося адаптації тканин ушкодженої кишки до функціонування в нових умовах. Адже природнім є те, що залучені до спайкового процесу ділянки кишечника можуть знаходитися в інших умовах кровопостачання та іннервації. На користь останнього свідчили порушення активності ацетилхолінестерази в стінці кишечника та поява дегенеративно змінених нервових волокон. Розлади іннервації за рахунок функціональних порушень (зміни активності ацетилхолінестерази) та органічних (дегенеративні зміни нервових волокон стінки кишечника) викликають порушення трофіки тканин стінки кишечника та очеревини, таким чином сприяють виникненню гіпоксії і посиленню вільнорадикального окислення, що призводитиме до замкнення патологічного кола і подальшого прогресування спайкового процесу.

Збереження підвищеної інтенсивності ПОЛ може призводити до формування умов, в яких не виключено подальше прогресування СХ в експериментальних умовах. Тому, надалі, дослідити особливості перебігу спайкового процесу у тварин з різною швидкістю ацетилювання на фоні виснаження систем, які забезпечують неспецифічну резистентність організму. Для цього дослідити перебіг експериментального спайкового процесу при відтворенні СХ на різних стадіях хронічного емоційно-больового стресу.

В результаті проведених досліджень встановлено, по-перше, що РСП на 21-шу добу післяопераційного періоду максимальний при моделюванні СХ на стадії виснаження хронічного стресу. По-друге у щурів з високою активністю N-ацетилтрансферази РСП був вищим, ніж у тварин з проміжною і низькою активністю даного ферменту (рис. 1Б). Таким чином, хронічний стрес може бути фактором, який сприяє фенотипічній реалізації генетично детермінованої схильності до надмірного спайкоутворення пов'язаної з різною активністю N-ацетилтрансферази. Надалі дослідили інші можливі механізми сприяння надмірному спайкоутворенню при відтворенні СХ на фоні хронічного стресу: перебіг запалення в стінці травмованої кишки, стан мезотелію прилеглого до десерозованих ділянок кишки.

В результаті проведених досліджень встановлено, що при відтворенні СХ у інтактних тварин максимальна активність запалення спостерігається на 3-ю – 7-у добу експерименту, про що свідчив максимальний рівень ІБЗЗ в стінці травмованої кишки. В подальшому активність запалення зменшувалася і, нарешті, на 21-шу добу експерименту вміст гістаміну, серотоніну, катехоламінів і гепарину не відрізнявся від показників інтактних щурів. Таким чином, завершення формування спайки як сполучнотканинного утворення на 21-шу добу експерименту супроводжується і усуненням запалення в органах залучених до спайкового процесу.

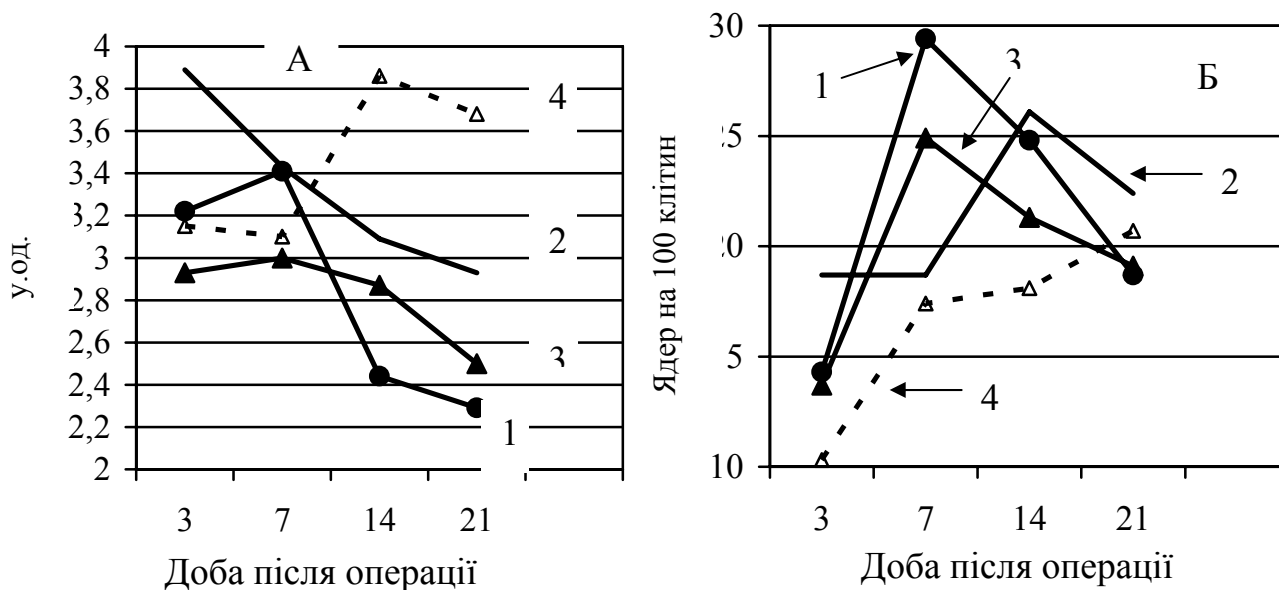


Рис. 2 Перебіг запалення в черевній порожнині за ІБЗЗ (А) та функціональний стан мезотеліоцитів (Б) при відтворенні СХ на різних стадіях хронічного стресу. Відтворення СХ у: 1 – інтактних щурів, 2 – на стадії тривоги, 3 – резистентності та 4 – виснаження хронічного стресу.

В свою чергу хронічний емоційно-больовий стрес змінює перебіг запалення в очеревині викликаного нанесенням операційної травми, збільшуючи тривалість запалення в травмованій стінці кишки. На користь останнього свідчить більший рівень ІБЗЗ на 21-шу добу після операції у

тварин, у яких відтворювали СХ на фоні хронічного стресу. При цьому максимальним ІБЗЗ був при відтворенні СХ на стадії виснаження хронічного стресу і перевищував показники в групі, в якій моделювали СХ у інтактних тварин на 60,7% ( $p < 0,05$ ). Збільшення тривалості запалення створює умови для подальшого прогресування експериментальної СХ (рис. 2А).

Відомо, що затримка мезотелізації ушкоджених ділянок очеревини сприяє подальшому прогресуванню спайкового процесу, тому дослідили функціональну активність ядер мезотеліоцитів очеревини прилеглої до десерозованих ділянок стінки кишки. Встановили, що стрес призводить до зменшення кількості функціонально активних ядер мезотеліоцитів після лапаротомії (рис. 2Б). Максимальне пригнічення функціональної активності мезотеліоцитів відбувається при моделюванні СХ на стадії виснаження хронічного стресу. Таким чином хронічний стрес, пригнічуючи функціональну активність мезотелію, може уповільнювати мезотелізацію ушкодженої очеревини і створює умови для прогресування спайкового процесу.

Таким чином хронічний емоційно-больовий стрес збільшує РСП в експерименті. Механізм формування стресозалежної набутої схильності до надмірного спайкоутворення полягає в збільшенні тривалості запалення в черевній порожнині, порушенні нейрогуморальної регуляції тканин стінки кишечника, уповільненні відновлення сполучної тканини очеревини, затримці мезотелізації пошкоджених ділянок очеревини в післяопераційному періоді. Отже виникнення і перебіг спайкового процесу залежить від стану організму на момент нанесення операційної травми, що необхідно враховувати при розробці методів прогнозування і профілактики СХ.

Враховуючи значення стану неспецифічної резистентності організму в розвитку СХ очеревини оцінили ефективність застосування  $\alpha$ -ліпоевої кислоти для профілактики надмірного спайкоутворення в експерименті. Встановлено, що  $\alpha$ -ліпоева кислота здатна зменшувати РСП при відтворенні СХ, як у інтактних, так і стресуражених тварин. При цьому вона реалізує свої ефекти через вплив на активність процесів вільнорадикального окислення, зменшення ушкодження нервового апарату стінки кишечника, прискорення мезотелізації ушкоджених ділянок очеревини.

Враховуючі данні, отримані в експерименті, спланували і провели клінічні дослідження. В рамках першої частини досліджували значення можливих генетично детермінованих факторів схильності до надмірного спайкоутворення. Спочатку дослідили роль фенотипу гаптоглобіну для виникнення і перебігу СХ. Гаптоглобін здатен зменшувати інтенсивність деструктивних процесів при пошкодженні сполучної тканини, сприяти її репарації, брати участь в детоксикації продуктів руйнування сполучної тканини, але його роль у перебігу СХ не досліджена.

Під спостереженням знаходились пацієнти розподілені на дві групи: перша – хворі прооперовані з приводу жовчнокам'яної хвороби, у яких в анамнезі була аппендектомія і в ході холецистектомії не виявлено ознак СХ після попередньої лапаротомії. Друга – хворі з гострою спайковою кишковою непрохідністю. В обох групах пацієнтів додатково розділили на підгрупи

відповідно за наявності в крові фенотипу гаптоглобіну 1-1, 2-1 чи 2-2. Виявилось, що у хворих із СХ майже в 5 разів частіше визначався в сироватці крові фенотип гаптоглобіну 1-1 ( $\chi^2 = 7,76$ ;  $p < 0,05$ ). Виходячи з цього ми припустили, що наявність у пацієнта фенотипу гаптоглобіну 1-1 може бути чинником генетично детермінованої схильності до СХ.

Для того, щоб встановити можливі механізми формування схильності до надмірного спайкоутворення, пов'язаної з фенотипом гаптоглобіну досліджували метаболізм біополімерів сполучної тканини в післяопераційному періоді після лапаротомії з приводу гострого флегмонозного апендициту у пацієнтів з різним фенотипом гаптоглобіну. Встановлено, що у пацієнтів з гаптоглобіном 1-1 на третю і сьому добу після операційного періоду співвідношення білковозв'язаного і вільного оксипроліну було нижчим, ніж у хворих з гаптоглобіном 2-2 відповідно на 12,8 і 10,6 % ( $p < 0,05$ ), що свідчить на користь більшого пошкодження колагенових волокон. При цьому у хворих з гаптоглобіном 1-1 в крові містилося більше гексуранових кислот на 11,2 % на сьому добу після лапаротомії, а також не відбувалась нормалізація їх вмісту до показників донорів на 21-шу добу після лапаротомії, що вказує на більш виражене пошкодження основної речовини сполучної тканини. Таким чином, схильність до СХ у осіб з фенотипом гаптоглобіну 1-1, при травматизації очеревини, може бути пов'язана з менш ефективною його участю у відновленні ушкодженої сполучної тканини, що створює передумови для розвитку СХ.

В свою чергу у хворих з частковою спайковою кишковою непрохідністю і з гаптоглобіном 1-1 виявили в крові більший на 28,7% вміст гексуранових кислот, що свідчить про порушення метаболізму основної речовини сполучної тканини. А також вищий рівень співвідношення білковозв'язаного і вільного оксипроліну, що говорить про інтенсивний перебіг синтетичних процесів в сполучній тканині і створення умов для прогресування СХ.

Враховуючи значення інформаційно-регуляторних взаємодій між різними компонентами сполучної тканини, у тому числі лімфоцитами, в забезпеченні її метаболізму, досліджували асоціативну активність хромосом лімфоцитів периферичної крові, яка є специфічним показником структури і функції інтерфазного ядра. Дослідження проводили перед оперативним втручанням з приводу гострих хірургічних захворювань і вели спостереження за цими хворими. Встановлено, що у пацієнтів у яких виникла СХ асоціативна активність акроцентричних хромосом була вищою в 4,8 рази, а до асоціацій залучалось на 11% більше хромосом, ніж у хворих, у яких після лапаротомії не виявлено ознак СХ. Так, у пацієнтів зі СХ спостерігали значне збільшення супутникової нитки і супутника в 13, 14, 15, 21 та 22 хромосомах, тобто у всіх групах акроцентричних хромосом. До того ж в асоціаціях були задіяні хромосоми групи А (1gh+) та групи С (9gh+), у яких виявилися збільшеними вторинні перетинки. У хворих без СХ до асоціативного процесу були залучені виключно 21 та 22 хромосоми.



Особливого значення вищенаведене набуває, враховуючи те, що лімфоцити є компонентом сполучної тканини, приймають участь у імунологічних реакціях, регулюють функціональну активність клітин сполучної тканини, таким чином зміни їх функціональної активності можуть спочатку створювати умови для адгезіогенезу, а потім впливати на різні ланки патогенетичних механізмів розвитку надмірного спайкоутворення у черевній порожнині. Окрім асоціативної активності у хворих визначали кількість ядер мезотеліоцитів з високою функціональною активністю під час операції. При цьому виявлено зворотну залежність між асоціативною активністю хромосом лімфоцитів та функціональною активністю ядер мезотеліоцитів - коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ) дорівнював - 0,99 ( $p < 0,05$ ).

Наявність змін функціональної активності генетичного апарату соматичних кліток, доповнюючи виявлені порушення метаболізму біополімерів сполучної тканини може сприяти виникненню і прогресу СХ, а асоціативна активність акроцентричних хромосом лімфоцитів приферичної крові є відображенням загального стану організму при якому ризик виникнення спайкового процесу після лапаротомії підвищується, тому може бути маркером схильності до надмірного спайкоутворення після лапаротомії.

Нарешті з'ясували спадкові особливості будови хромосом при СХ, для цього досліджено каріотиби у пацієнтів з гострою спайковою кишковою непрохідністю. Групу порівняння склали хворі з апендектомією в анамнезі, планово прооперовані з приводу жовчнокам'яної хвороби, у яких не виявлено спайок в черевній порожнині пов'язаних з попередньою лапаротомією.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у 68,5% хворих зі СХ, виявлена транслокація ділянки 1 короткого плеча п'ятнадцятої хромосоми на ділянку 3.6 короткого плеча першої хромосоми  $t(15; 1)(p1 - 1p3.6)$ . У жодного хворого групи порівняння даної транслокації не виявлено. При цьому в одного з батьків кожного пацієнта з наявністю транслокації цитогенетичні дослідження лімфоцитів периферійної крові теж виявили порушення у будові 15 та 1 хромосом. Причому у чотирьох випадках виявлена транслокація  $t(15; 1)(p1 - 1p 3.6)$ . У семи випадках збільшення розмірів ділянки 1 короткого плеча 15-ої хромосоми, що є фактором який сприяє виникненню транслокацій за несприятливих умов. Отже порушення будови 1 та 15 хромосом у хворих на СХ є успадкованими і може бути маркером підвищеного ризику виникнення СХ.

Після дослідження спадкових чинників схильності до надмірного спайкоутворення, у другій частині роботи досліджували значення стану неспецифічної резистентності організму для виникнення і прогресування СХ. Спочатку оцінили особливості захворюваності на СХ очеревини в вікових групах 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 та 65-74 роки. В ході ретроспективних досліджень встановлено, що кількість хворих статистично достовірно більша в вікових групах 25-34 і 55-64 роки. При цьому у 25-34-річних хворих, як правило спайковий процес не виходив за область виконаної операції, частіше спостерігалася рання спайкова кишкова непрохідність. Натомість, у

хворих віком 55-64 років спостерігалось розповсюдження спайкового процесу за межі області операції, порівняно пізній розвиток ускладнень. Ми припустили, що ці відмінності можуть бути пов'язані з різним рівнем неспецифічної резистентності організму. Тому дослідили рівень ТДС сироватки крові, який є інтегральним показником стану неспецифічної резистентності організму у хворих з гострою спайковою кишковою непрохідністю різного віку.

Встановлено, що з віком рівень ТДС сироватки крові, прогресивно зменшується, тобто відбувається зменшення неспецифічної резистентності організму. При цьому звертає на себе увагу розподіл хворих за ТДС в різних вікових групах. У віковій групі 55-64 роки переважають пацієнти з меншим за 2,4 ТДС, у віковій групі 25-34, роки навпаки з високим, більшим за 3,6.

Подальшими дослідженнями встановили тілзалежні механізми формування набутої схильності до розвитку СХ. Враховуючи те, що найчастіше СХ розвивається після операцій з приводу гострого апендициту, перебіг післяопераційного періоду досліджували у пацієнтів прооперованих з приводу гострого флегмонозного апендициту, з різним ТДС при госпіталізації.

Виявлено, що у хворих з ТДС <2,4 в післяопераційному періоді, пошкодження волокон сполучної тканин значніше, ніж у хворих з фізіологічним рівнем ТДС, тобто від 2,4 до 3,6. Про що свідчить зниження співвідношення белковозв'язаного оксипроліну до вільного на третю і сьому добу після лапаротомії, відповідно на 25,4 і 34,9% у пацієнтів з ТДС <2,4 (рис. 3а).

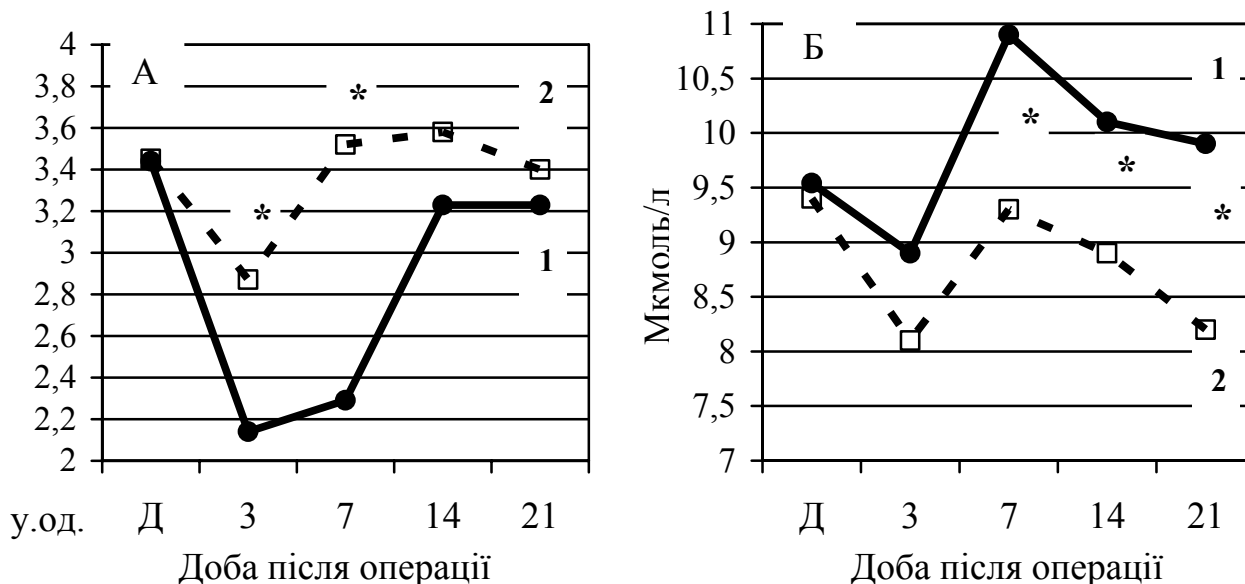


Рис. 3 Обмін біополімерів сполучної тканини після апендектомії у пацієнтів з різним, перед операцією, ТДС сироватки крові. Динаміка співвідношення БЗО/ВО в крові (А) та динаміка вмісту в крові пептидозв'язаного оксипроліну в післяопераційному періоді (Б). 1 – ТДС 2,4-3,6; 2 – ТДС <2,4; \* –  $p < 0,05$ ; Д – до оперативного втручання.

При цьому спостерігається більш виразне ушкодження основної речовини сполучної тканин, про що свідчить більш високий вміст гексуранових кислот в крові на 3, 14 та 21-шу добу після лапаротомії. Паралельно з цим, починаючи з сьомої доби, підвищується активність фібропластических процесів, на що вказує вищий вміст пептидосвязанного оксипроліну в сироватці крові на третю, сьому і 21-шу добу після лапаротомії у хворих з низьким ТДС (рис. 3б).

У хворих з низьким ТДС меншим за 2,4, порівняно з пацієнтами з фізіологічним рівнем ТДС, спостерігалось зменшення на 27,3% кількості ядер мезотеліоцитів з високою функціональною активністю, що може призводити до затримки мезотелізації її пошкоджених ділянок очеревини і сприяти розвитку спайкового процесу. Нарешті у пацієнтів з різним ТДС відрізняється і перебіг запальної реакції після лапаротомії. Так у хворих з нормальним ТДС запалення поступово вщухає, про що свідчить нормалізація вмісту сіалових кислот та реакції на С-реактивний протеїн на чотирнадцяту добу після операції. У хворих з  $\text{ТДС} < 2,4$ , тобто з пониженим рівнем неспецифічної резистентності, на 21-у добу після лапаротомії зберігається підвищений на 15,9 % рівень сіалових кислот в крові порівняно з донорами. У свою чергу при  $\text{ТДС} > 3,6$  спостерігається гіперергічна запальна реакція на 7-у і 10-у добу після лапаротомії, хоча рівень сіалових кислот і нормалізувався на 21-у добу після операції (рис. 4 А). При цьому на момент виконання лапаротомії у хворих цієї групи в стінці кишечника виявлений максимальний показник ІБЗЗ (рис. 4 Б).

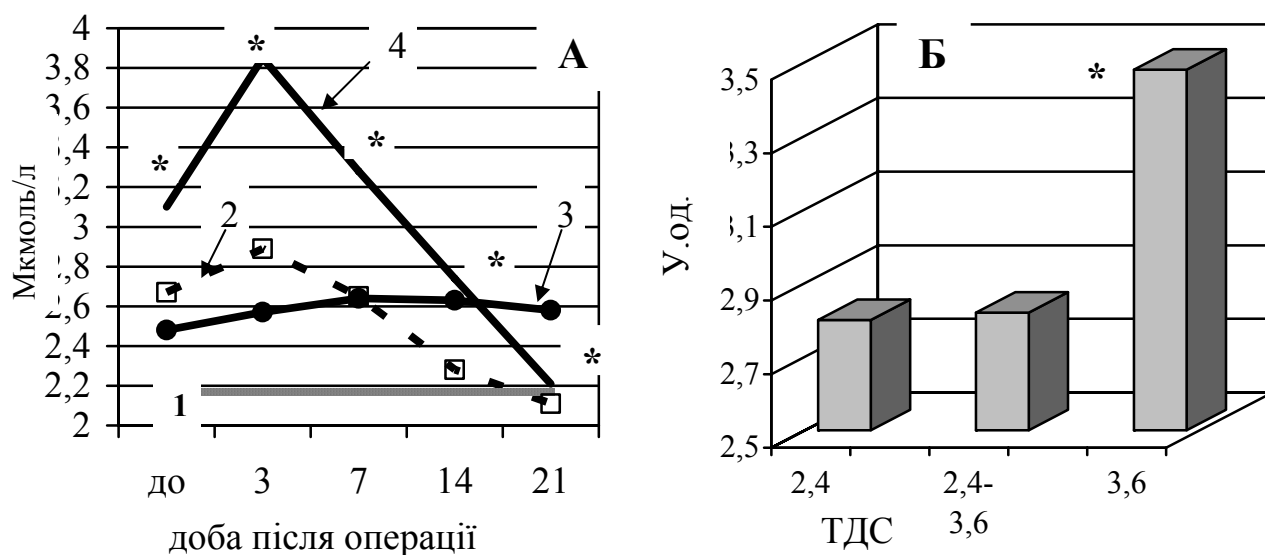


Рис. 4 А) Динаміка вмісту сіалових кислот в сироватці крові після апендектомії. 1 – донори, 2 – хворі з ТДС 2,4-3,6; 3 – пацієнти з ТДС < 2,4; 4 – пацієнти з ТДС > 3,6; \* –  $p < 0,05$ ; Д – стан до оперативного втручання. Б) Індекс біоаміного забезпечення запалення у хворих з різним рівнем ТДС під час лапаротомії. \* –  $p < 0,05$  порівняно з іншими групами спостереження.

Нарешті у хворих з низьким ТДС виявлена максимальна активність ацетилхолінестерази в стінці кишечника, що свідчить про максимальні порушення передачі нервового імпульсу в холінергічних синапсах.

Таким чином, при зниженні рівня неспецифічної резистентності організму (ТДС<2,4): по-перше відбувається зниження ТДС в стінці кишки, інактивація рецептора до ацетилхоліну, порушення регуляції метаболізму очеревини, а також порушення моторики кишечника. По-друге, зниження функціональної активності епітелію очеревини і як наслідок затримка мезотелизації. В третій збільшення тривалості запалення в черевній порожнині, отже додаткова альтерація очеревини. В четвертих порушується обмін біополімерів сполучної тканини, що приводить до затримки репарації сполучної тканини очеревини. Все це в сукупності призводить до формування набутих умов, які сприяють розвитку СХ.

Нарешті в третій частині клінічного розділу роботи на підставі результатів проведених досліджень спробували розробити методи прогнозування, профілактики і лікування СХ. Для цього хворих з апендицитом розділили на дві групи, по 150 пацієнтів з фенотипом гаптоглобіну 1-1 і 2-2 в кожній. В межах цих груп пацієнтів розділили на підгрупи з високою і низькою активністю ацетилтрансферази. Нарешті хворих додатково розділили залежно від ТДС сироватки крові. Після апендектомії хворі знаходилися під спостереженням протягом року (табл. 1).

Отже, максимальне число випадків СХ діагностовано у хворих з комбінацією гаптоглобін 1-1, висока активність ацетилтрансферази, ТДС менше за 2,4 – в 84% випадків (p<0,05 порівняно з іншими групами). Таким чином, дана комбінація спадкових і набутих чинників схильності до надмірного спайкоутворення може бути використана в якості прогностичного критерію ризику виникнення СХ.

Таблиця 1

Кількість випадків СХ після апендектомії у пацієнтів з різною комбінацією успадкованих і набутих факторів

Фенотип гаптоглобіну	Активність N-ацетилтрансферази	Тіол-дисульфідне співвідношення		
		<2,4 (n=25)	2,4-3,6 (n=25)	>3,6 (n=25)
1-1 (n=150)	Висока (n=75)	21	7	11
	Низька (n=75)	12	4	4
2-2 (n=150)	Висока (n=75)	6	1	4
	Низька (n=75)	1	0	0

Далі, на підставі отриманих даних про значення стану неспецифічної резистентності організму для розвитку СХ і результатів експериментальних досліджень оцінили ефективність препаратів  $\alpha$ -ліпоевої кислоти і силімарину в клінічних умовах для профілактики і лікування СХ.

Для цього внесли доповнення в схеми лікування хворих з гострим апендицитом і гострою спайковою кишковою непрохідністю.

У першому випадку для профілактики СХ до апендектомії вводили одноразово, з розрахунку 300 ОД/добу,  $\alpha$ -ліпоєву кислоту; виконували апендектомію з приводу гострого флегмонозного апендициту; в післяопераційному періоді призначали  $\alpha$ -ліпоєву кислоту по 300 ОД/добу, щодня протягом семи діб, з сьомої доби післяопераційного періоду призначали препарати силімарину з розрахунку 70 мг на добу протягом місяця.

Для лікування СХ і попередження її рецидиву після оперативного втручання з приводу гострої спайкової кишкової непрохідності в стандартну схему лікування додатково вводили препарати  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти щоденно протягом 5 діб з розрахунку 300 ОД/добу. Після лапаротомії (без застосування лапароскопічних технологій), ревізії черевної порожнини і адгезіотомії в післяопераційному періоді призначали  $\alpha$ -ліпоєву кислоту по 300 ОД/добу, щодня протягом семи діб, з сьомої доби післяопераційного періоду призначали препарати силімарину з розрахунку 70 мг на добу протягом місяця. В результаті застосування даних схем, кількість випадків СХ після лапаротомії з приводу гострого флегмонозного апендициту зменшилась з 20 до 5% ( $\chi^2=3,88$ ,  $p=0,048$ ). Кількість рецидивів СХ після лапаротомії з приводу гострої спайковою кишкової непрохідності зменшилась з 55% до 33% ( $\chi^2=4,11$ ,  $p<0,0425$ ).

У окрему групи були виділені хворі з гострим флегмонозним апендицитом і ТДС  $>3,6$  отже з високим ризиком гіперергічної запальної реакції в післяопераційному періоді. Додатково їх розподілили на три підгрупи: в першій застосовували стандартну методику лікування апендициту, в другій в схему вводили  $\alpha$ -ліпоєву кислоту і силімарин, в третій  $\alpha$ -ліпоєву кислоту, силімарин і мелоксикам. В результаті проведених досліджень мінімальна кількість випадків СХ після апендектомії виявлена в групі хворих, які отримували  $\alpha$ -ліпоєву кислоту і мелоксикам, різниця була статистично достовірною:  $\chi^2=4,07$ ,  $p=0,0437$  порівняно з другою групою,  $\chi^2=14,29$ ,  $p=0,0002$  порівняно з першою групою. Таким чином перед лапаротомією з приводу гострого апендициту необхідно визначати ТДС і при його рівні вищому, ніж 3,6 в схему лікування вводити нестероїдні протизапальні препарати з метою профілактики СХ.

Щоб встановити механізми ефективності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти і силімарину оцінили динаміку ТДС сироватки крові після лапаротомії з приводу гострого флегмонозного апендициту та гострої спайкової кишкової непрохідності. А також ТДС в стінці кишечника, активність ацетилхолінестерази і функціональну активність мезотелію на момент операції. Встановлено, що застосування даних препаратів сприяє швидшому відновленню ТДС сироватки крові, а значить і неспецифічній резистентності організму після лапаротомії, як з приводу апендициту так і з приводу СХ. Те саме стосувалося і інших досліджуваних показників. Так, на тлі введення

препаратів в стінці кишки залученої до спайкового процесу ТДС було вищим на 22,5 %, нижчою була активність ацетилхолінестерази на 15,1%, вищою була кількість функціонально активних ядер мезотеліоцитів на 33,8%. У сукупності це сприяло ефективному відновленню травмованих тканин і зменшує ризик розвитку або рецидиву СХ.

Оскільки одним з напрямів профілактики СХ є мінімізація операційної травми очеревини, розробили схему комплексного лікування СХ із застосуванням препаратів α-ліпоєвої кислоти і силімарину та лапароскопічних технологій. Особливістю лапароскопічного адгезіолізу було те, що він виконувався за методиками запропонованими Воробьевим А.А. та Бебуришвили А.Г. (2002), з урахуванням місця розташування післяопераційного рубця, який залишився після попередньої лапаротомії. Пункція черевної стінки і введення першого троакара не повинні бути здійснені ближче ніж на 5-6см від післяопераційного рубця. У хворих, що перенесли раніше верхньосерединну лапаротомію, пункцію черевної стінки виконували нижче за пупок, не прагнучи неодмінно використовувати традиційні крапки Калька. Троакар вводили по середній лінії на 1,5-2см нижче пупка. У пацієнтів, що раніше оперуються з нижньосерединного доступу, перший троакар вводили по середній лінії вище за пупок на 1,5-2см. Якщо в анамнезі була середньосерединна лапаротомія, виходили з того з якого боку обійдене пупочне кільце. Троакар вводили в одній з крапок Калька на протилежній стороні. Наявність на черевній стінці рубців після оперативних доступів по Пфанненштілью і Маку-Барні, як правило, не викликало труднощів з введенням першого інструменту – троакар вводили в одній з типових крапок в навколо пупкової області, на максимальному видаленні від рубця. В результаті застосування даного методу вдалося зменшити кількість рецидивів СХ з 45 % - при її лікуванні за стандартними методиками, до 5% при лікуванні запропонованим комплексним методом ( $\chi^2=8,53$ ,  $p=0,0035$ ).

Також встановлені ряд протипоказань до використання лапароскопічного адгезіолізу, а саме: наявність більш ніж двох післяопераційних рубців на передній черевній стінці, після попередньої операції (що виконувалися відкритим доступом); наявність перенесених у минулому більше двох операцій з приводу СХ; тривалість захворювання на гостру спайкову кишкову непрохідність становить за анамнестичними даними більше трьох діб; при щільній фіксації великих ділянок кишечнику до передньої черевної стінки на протязі всього післяопераційного рубця за даними ультрасонографії; за наявності в анамнезі операцій з приводу розлитого перитоніту.

При плановому оперативному втручанні з приводу хронічної СХ, крім вищезазначених, ми вважаємо за доцільне враховувати такі фактори, як наявність у хворого тяжкої супутньої патології, що може призвести до ускладнень за умов пневмоперитонеуму; аневризматичне розширення великих судин в черевній порожнині, підтверджене ультрасонографічно; наявність великих

заочеревинних новоутворень, значні деформації та патологічні розміри паренхіматозних органів черевної порожнини.

Слід зауважити, що за умов відсутності протипоказань до лапароскопічного адгезіолізісу, під час виконання таких операцій можуть виникнути умови, які вимагатимуть зробити конверсію (тобто продовжити операцію за відкритою методикою). Такими умовами ми вважаємо наступні: багаточисленні площинні зрощення та вузлоутворення з ділянок кишечника; малий об'єм вільної черевної порожнини, що перешкоджає накладанню пневмоперитонеуму, повноцінній візуалізації органів, введенню інструментів та маніпулюванню ними; підозра на „поверховий” або „каскадний” характер непрохідності, що не було виявлено за допомогою загальноклінічного або рентгенологічного дослідження; виникнення масивної кровотечі при спробі деструкції масивних та багатоваскуляризованих спайок (особливо – поблизу брижі кишки), що перешкоджає адекватному гемостазу за допомогою коагуляції або накладання кліпів; пошкодження та утворення значних десерозованих ділянок кишечника, що потребують ретельної перитонізації.

Таким чином, проведені експериментальні і клінічні дослідження дозволили встановити механізми спадкової і набутої схильності до СХ, механізми реалізації спадкової схильності до надмірного спайкоутворення під впливом набутої схильності, а саме зниження неспецифічної резистентності організму. Виявлені механізми дозволили розробити методи прогнозування виникнення СХ, патогенетично орієнтовані методи профілактики СХ та комплексний метод лікування СХ, встановити протипоказання до виконання та показання до конверсії доступу при діагностично-лікувальній лапароскопії.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації приведено наукове обґрунтування та нове рішення проблеми прогнозування, профілактики та лікування СХ очеревини шляхом вивчення механізмів реалізації успадкованих і набутих факторів схильності до виникнення надмірного спайкоутворення. Одержані результати дослідження лягли в основу розробки нових методів прогнозування виникнення СХ та патогенетично направленої її комплексної медикаментозної і хірургічної профілактики та лікування.

1. Хронічний емоційно-больовий стрес збільшує інтенсивність спайкового процесу в експериментальних тварин, а також сприяє реалізації спадкової схильності до надмірного спайкоутворення пов'язаної з активністю N-ацетилтрансферази. Механізм формування стресзалежної набутої схильності до надмірного спайкоутворення полягає в збільшенні тривалості запалення в черевній порожнині, порушенні нейрогуморальної регуляції тканин стінки кишечника, уповільненні відновлення сполучної тканини очеревини, затримці мезотелізації пошкоджених ділянок очеревини в післяопераційному періоді.

2. Застосування препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти знижує рівень експериментального спайкового процесу при відтворенні спайкової хвороби на стадії тривоги хронічного емоційно-больового стресу на 56,7 %, на стадії резистентності – на 35,5%, на стадії виснаження – на 40,5%, порівняно з тваринами, які не отримували даного препарату ( $p < 0,05$ ). Ефект  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти реалізується шляхом впливу на активність процесів вільнорадикального окислення, зменшення ушкодження нервового апарату стінки кишечника, попередження пригнічення функціональної активності ядер мезотеліоцитів в ділянках прилеглих до зони нанесення операційної травми.

3. Наявність фенотипу гаптоглобіну 1-1 в сироватці є фактором схильності до спайкової хвороби очеревини після лапаротомії. У хворих з фенотипом гаптоглобіну 1-1 післяопераційний період характеризується, як підвищеним синтезом, так і підвищеним розпадом колагенових волокон, більш глибокими порушеннями обміну біополімерів основної речовини сполучної тканини, ніж у хворих з фенотипами гаптоглобіну 2-1 та 2-2, тобто схильність до надмірного спайкоутворення реалізується через менш ефективне відновлення ушкодженої сполучної тканини очеревини після її травматизації.

4. При спайковій хворобі очеревини підвищується асоціативна активність хромосом лімфоцитів периферичної крові в 4,7 рази порівняно з хірургічними хворими без ознак спайкової хвороби ( $p < 0,05$ ), що корелює з кількістю функціонально активних ядер мезотеліоцитів очеревини (коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ) = - 0,99, ( $p < 0,05$ )). На підставі отриманих даних розроблено спосіб визначення схильності до спайкової хвороби. При виявленні асоціативної активності акроцентричних хромосом лімфоцитів, яка дорівнює або більша ніж 1,05 асоціацій на клітину, визначають наявність схильності до спайкової хвороби.

5. При спайковій хворобі в 68,5 % випадків виявлено транслокацію  $t(15; 1)$  ( $p1 - 1p 3.6$ ) в лімфоцитах периферичної крові, яка корелювала з аналогічними змінами у батьків хворих. На підставі отриманих даних розроблено спосіб визначення успадкованої схильності до спайкової хвороби, яку встановлюють при наявності транслокацій  $t(15; 1)$  ( $p1 - 1p 3.6$ ) в лімфоцитах.

6. При виснаженні неспецифічної резистентності (тіол-дисульфідне співвідношення менше за 2,4), порівняно з фізіологічним її станом, зростає тривалість запалення в черевній порожнині після лапаротомії, порушується іннервація тканин очеревини, збільшується пошкодження біополімерів сполучної тканини, пригнічується функціональна активність мезотеліоцитів очеревини, що сприяє виникненню або рецидиву спайкової хвороби.

7. Вірогідність виникнення спайкової хвороби після лапаротомії у пацієнтів з наявністю фенотипу гаптоглобіну 1-1, швидкого типу ацетилювання та тіол-дисульфідним співвідношенням меншим за 2,4 складає 84% і є найвищою поміж інших досліджуваних комбінацій спадкових і набутих факторів схильності до спайкової хвороби ( $p < 0,05$ ).



8. Застосування при лікуванні гострого флегмонозного апендициту препаратів  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та силімарину дозволило зменшити кількість випадків спайкової хвороби в шість разів ( $p=0,0488$ ), порівняно з групою, в якій флегмонозний апендицит лікували без застосування даної комбінації препаратів.

9. У хворих на флегмонозний апендицит з тіол-дисульфідним співвідношенням більшим за 3,6, який є маркером схильності до спайкової хвороби, в післяопераційному періоді додатково до препаратів  $\alpha$ -ліпоевої кислоти і силімарину, призначали нестероїдні протизапальні засоби групи мелоксикаму, що дозволило зменшити кількість випадків спайкової хвороби після лапаротомії на 20% ( $p=0,0437$ ), порівняно з групою в якій не застосовували нестероїдні протизапальні засоби.

10. Лапароскопічний адгезіолізис протипоказано при наявності більш ніж двох лапаротомій з приводу спайкової хвороби або розлитого перитоніту в анамнезі, щільній фіксації ділянок кишечника до черевної стінки впродовж всього післяопераційного рубця, тривалості гострої спайкової кишкової непрохідності більше, ніж три доби.

11. Показаннями до конверсії доступу при діагностично-лікувальній лапароскопії є багаточисленні площинні зрощення та вузлуотворення з ділянок кишечника, малий об'єм вільної черевної порожнини, що перешкоджає наложенню пневмоперитонеуму, повноцінній візуалізації органів, введенню інструментів та маніпулюванню ними; підозра на „поверховий” або „каскадний” характер непрохідності, кровотеча при спробі деструкції великих багатоваскуляризованих спайок (особливо – поблизу брижі кишки), пошкодження та утворення значних десерозованих ділянок кишечника, що потребують ретельної перитонізації.

12. Комплексне лікування спайкової хвороби яке включає застосування препаратів  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та силімарину, виконання лапароскопічного адгезіолізу дозволило зменшити кількість рецидивів спайкової хвороби, порівняно з хворими, яким виконували лапаротомію за звичайною методикою ( $p=0,002$ ), а також порівняно з хворими, у яких лапароскопічний адгезіолізис не супроводжувався призначенням вказаних препаратів ( $p=0,0035$ ).

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Вансович В.Є. Активність ацетилхолінестерази у хворих на спайкову хворобу очеревини / В.Є. Вансович // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – № 1/1. – С. 166 – 168.

2. Вансович В.Є. Індивідуальні особливості внутрішньочеревної адгезії при експериментальному моделюванні СХ / В.Є. Вансович // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – № 3. – С. 63 – 65.

3. Вансович В.Є. Значення спадкової схильності у виникненні спайкової хвороби очеревини / В.Є. Вансович // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – № 4. – С. 18 – 21.
4. Вансович В.Є. Профілактика дегенеративних змін нервового апарату стінки кишечника при експериментальному спайкоутворенні / В.Є. Вансович, В.К. Напханюк, В.О. Ульянов // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 6. – С. 14 – 16.
5. Вансович В.Є. Розподіл фенотипів гаптоглобіну в пацієнтів зі спайковою хворобою очеревини / В.Є. Вансович, В.К. Напханюк // Інтегративна антропологія. – 2005. – № 1-2. – С. 41 – 43.
6. Вансович В.Є. Метаболізм біополімерів сполучної тканини у людей із різним фенотипом гаптоглобіну / В.Є. Вансович, В.К. Напханюк, В.О. Ульянов // Інтегративна антропологія. – 2006. – № 1. – С. 8 – 10.
7. Вансович В.Є. Асоціативна активність акроцентричних хромосом при спайковій хворобі очеревини / В.Є. Вансович, М.Ю. Ничитайло // Клінічна хірургія. – 2007. – № 7. – С. 38 – 40.
8. Вансович В.Є. Транслокації хромосом у хворих на спайкову хворобу очеревини / В.Є. Вансович, М.Ю. Ничитайло // Шпитальна хірургія. – 2007. - № 1. – С. 54 – 56.
9. Вансович В.Є. Інтенсивність спайкоутворення при моделюванні спайкової хвороби на різних стадіях хронічного стресу / В.Є. Вансович, В.О. Ульянов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. - № 2. – С. 13-16.
10. Вансович В.Є. Динаміка відновлення стінки тонкої кишки після експериментального моделювання спайкової хвороби / В.Є. Вансович, В.О. Ульянов // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 4 – 6.
11. Вансович В.Є. Обмін біополімерів сполучної тканини у хірургічних хворих з різним фенотипом гаптоглобіну / В.Є. Вансович, М.Ю. Ничитайло // Шпитальна хірургія. – 2007. - № 2. – С. 43 – 46.
12. Вансович В.Є. Фенотип гаптоглобіну і особливості метаболізму біополімерів сполучної тканини при спайковій хворобі очеревини / В.Є. Вансович, М.Ю. Ничитайло // Клінічна хірургія. – 2007. – № 11-12. – С. 88 - 90.
13. Вансович В.Є. Вміст біогенних амінів в стінці тонкої кишки в динаміці експериментального спайкового процесу / В.Є. Вансович // Світ медицини та біології. – 2007. – № 3. – С. 10 – 12.
14. Вансович В.Є. Профілактика спайкоутворення при моделюванні спайкової хвороби за умов хронічного стресу / В.Є. Вансович // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. - № 3. – С. 52-54.

15. Вансович В.Є. Вікові особливості виникнення та перебігу спайкової хвороби очеревини / В.Є. Вансович // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 42 – 44.
16. Вансович В.Є. Вплив хронічного стресу на перебіг запалення при експериментальній спайковій хворобі / В.Є. Вансович // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 2. – С. 38 – 42.
17. Вансович В.Є. Зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в динаміці експериментального спайкового процесу/ В.Є. Вансович // Досягнення біології та медицини. – 2007. - № 2. – С. 8-12.
18. Вансович В.Є. Ефективність комплексного лікування спайкової хвороби очеревини / В.Є. Вансович // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 6. – С. 59 – 60.
19. Вансович В.Є. Стан природної резистентності організму пацієнтів різного віку з спайковою хворобою очеревини / В.Є. Вансович, М.Ю. Ничитайло // Клінічна хірургія. – 2007. – № 9. – С. 5 - 7.
20. Вансович В.Є. Зміни природної резистентності організму пацієнтів за гострої спайкової непрохідності кишечника / В.Є. Вансович, М.Ю. Ничитайло // Клінічна хірургія. – 2007. – № 8. – С. 9 - 11.
21. Вансович В.Є. Особливості стану неспецифічної резистентності організму у хворих на гострий апендицит / В.Є. Вансович // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. - № 3. – С. 43-45.
22. Деклараційний патент на корисну модель №5277 Україна, МПК<sup>7</sup>: А61В10/00. Спосіб оцінки стану нервового апарату стінки тонкої кишки при спайковій хворобі в експерименті / Вансович В.Є., Напханюк В.К., Ульянов В.О.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № 20040907903; заявл. 29.09.04; опубл. 15.02.05, Бюл. № 2.
23. Деклараційний патент на корисну модель №6764 Україна, МПК<sup>7</sup>: А61В17/00, А 61К31/185, 35/00. Спосіб комплексного лікування спайкової хвороби / Вансович В.Є., Ничитайло М.Ю.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № 20041109389; заявл. 15.11.04; опубл. 16.05.05, Бюл. № 5.
24. Деклараційний патент на корисну модель № 14109 Україна, МПК(2006) G01N33/49, А61В10/00, С12N5/02, G01N21/00. Спосіб визначення схильності до спайкової хвороби / Вансович В.Є., Запорожан В.М., Ничитайло М.Ю.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № а200509703; заявл. 17.10.05; опубл. 15.05.06, Бюл. № 5.
25. Деклараційний патент на корисну модель № 13251 Україна, МПК(2006) А61В10/00. Спосіб визначення успадкованої схильності до спайкової хвороби / Вансович В.Є., Запорожан В.М., Ничитайло М.Ю.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № u200509702; заявл. 17.10.05; опубл. 15.03.06, Бюл. № 3.

26. Патент на винахід № 76350 Україна, МПК(2006) А61К 31/385, А61В17/94, А61К36/28(2006.01), А61Р41/00. Спосіб комплексного лікування спайкової хвороби / Вансович В.Є., Ничитайло М.Ю.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № 20041109387; заявл. 15.11.04; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7.

27. Патент на винахід № 79875 Україна, МПК(2006) А61В 10/00, G01N 33/49. Спосіб визначення схильності до спайкової хвороби / Вансович В.Є., Запорожан В.М., Ничитайло М.Ю.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № а200509704; заявл. 17.10.05; опубл. 25.07.07, Бюл. № 11.

28. Вансович В.Є. Вікові та статеві аспекти захворюваності на спайкову хворобу очеревини / В.Є. Вансович // Матеріали Х всеукраїнської науково-практичної та навчально-методичної конференції співробітників кафедр загальної хірургії вищих медичних навчальних закладів України, присвяченої 80-річчю професора А.Я. Фіщенко. Вісник Вінницького національного медичного університету.- 2004.- № 1/1.- С. 109-110.

29. Вансович В.Є. Активність ацетилхолінестерази у хворих похилого віку зі спайковою хворобою очеревини / В.Є. Вансович // Актуальні питання геріатричної хірургії: міжнародна науково-практична конференція: збірник матеріалів, 1-2 квітня 2004 р. – Тернопіль. – 2004. – С. 62- 63.

30. Вансович В.Є. Фенотипи гаптоглобіну у хворих на спайкову хворобу очеревини / В.Є. Вансович // Сучасні досягнення спортивної медицини, лікувальної фізкультури та валеології: Х Ювілейна міжнародна наук.-практ. конф.: матеріали. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т. – 2004. – С. 209 – 210.

31. Вансович В.Є. Особливості обміну біополімерів сполучної тканини у хворих на спайкову хворобу очеревини / В.Є. Вансович // III-і читання В.В. Підвисоцького: наук. конф.: тези доповідей, 27-29 травня 2004 р.- Одеса: Одес.держ.мед.ун-т, 2004.- С. 23-24.

32. Вансович В.Є. Особливості експериментального спайкоутворення в щурів з різним функціональним станом глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи / В.Є. Вансович // Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії: всеукраїнська наук. конф.: матеріали, 11-13 жовтня 2004 р. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. - № 3. – С. 40-41.

33. Вансович В.Є. Дослідження стану нервового апарату стінки тонкої кишки за умов експериментального спайкоутворення / В.Є. Вансович // Гістологія на сучасному етапі розвитку науки: науково-практична конференція: матеріали. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 12.

34. Вансович В.Є. Можливості оптимізації досліджень процесів спайкоутворення у черевній порожнині / В.Є. Вансович // Динаміка наукових досліджень 2004: III Міжнародна

науково-практична конференція: матеріали.- Т. 57. Медицина.– Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004.– С. 7-8.

35. Вансович В.Є. Стан окислювально-антиоксидантного гомеостазу за умов моделювання спайкового процесу в черевній порожнині / В.Є. Вансович // Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині: Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету: матеріали. – Харків: ХДМУ, 2004. – С. 10.

36. Вансович В.Є. Профілактика дегенеративних змін нервових волокон стінки тонкої кишки при спайковій хворобі / В.Є. Вансович // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині: конференція: матеріали. Одеса: Астропринт, 2004. – С. 8.

37. Вансович В.Є. Результати комплексного лікування спайкової хвороби черевної порожнини / В.Є. Вансович, М.Ю. Ничитайло // Хірургічне лікування ран та дефектів м'яких тканин: науково-практична конференція з міжнародною участю: матеріали. – Клінічна хірургія. – 2004. - № 11-12. – С. 14.

38. Вансович В.Є. Особливості асоціативної активності акроцентричних хромосом у хірургічних хворих / В.Є. Вансович // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині: конференція: матеріали. Одеса: Астропринт, 2005. – С. 8 – 9.

39. Вансович В.Є. Активність ацетилхолінестерази у стінці тонкої кишки при експериментальному спайкоутворенні / В.Є. Вансович, В.К. Напханюк, В.О. Ульянов // III міжнародні Пироговські читання: матеріали, 6 жовтня 2006 р. – Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. - № 2. – С. 372.

40. Вансович В.Є. Виникнення транслокацій хромосом у хворих на спайкову хворобу очеревини / В.Є. Вансович // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: XLIX підсумкова науково-практична конф.: матеріали, 2 червня 2006 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 78-79.

41. Вансович В.Є. Порухення обміну біополімерів сполучної тканини при спайковій хворобі у пацієнтів з різним фенотипом гаптоглобіну / В.Є. Вансович // Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького, присвячених до 150-річчя з дня народження, 31 травня – 1 червня 2007 р.- Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2007.- С. 55-56.

#### **АНОТАЦІЯ**

**Вансович В.Є.** Патогенез, прогнозування, профілактика та лікування спайкової хвороби (експериментально-клінічне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03. – хірургія. Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2008.

У дисертації приведено наукове обґрунтування та нове рішення проблеми прогнозування, профілактики та лікування спайкової хвороби очеревини шляхом вивчення механізмів реалізації успадкованих і набутих факторів схильності до виникнення надмірного спайкоутворення.

В експерименті встановлена роль хронічного-емоційно больового стресу в формуванні набутої схильності до спайкової хвороби і сприянні реалізації спадкової схильності. В клініці встановлені механізми реалізації спадкової схильності до надмірного спайкоутворення, пов'язаної з фенотипом гаптоглобіну 1-1, уточнені механізми пов'язані з активністю N-ацетилтрансферази. Встановлені тіолзалежні механізми формуванні набутої схильності до надмірного спайкоутворення; значення порушень генетичного апарату лімфоцитів і мезотеліоцитів – для виникнення і прогресування спайкової хвороби. Розроблено метод профілактики спайкової хвороби шляхом застосування препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та силімарину при лікуванні гострого апендициту. Розроблено метод комплексного лікування спайкової хвороби з використанням лапароскопічного адгезіолізу і препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та силімарину.

**Ключові слова:** спайкова хвороба, тіол-дисульфідне співвідношення, гаптоглобін, N-ацетилтрансфераза, лапароскопічний адгезіолізис,  $\alpha$ -ліпоєва кислота, силімарин.

#### SUMMARY

Vansovich V.E. The pathogenesis, prognostication, prophylaxis and treatment of peritoneal adhesion (clinical and experimental research). – Manuscript.

Thesis for a Doctor's scientific degree at speciality 14.01.03. – surgery. – Vinnitsa National Medical University name N.I. Pirogov, Vinnitsa, 2008.

In dissertation it was proposed the new decision of problem of prognostication, prophylaxis and treatment of peritoneal adhesion by the study of realization mechanisms of the inherited and acquired factors of inclination to adhesion.

As a result of experimental researches it was established the role of chronic stress in forming of the acquired inclination to peritoneal adhesion and realization of the inherited inclination. It was established the realization mechanisms of the inherited inclination to surplus adhesion in patients with the phenotype haptoglobin 1-1 and high N-acetyltransferases activity. Thiol depended mechanisms of forming of the acquired inclination to peritoneal adhesion were set. It was studied the damaging of genetic apparatus of lymphocyte and mesotheliocyte in patients with peritoneal adhesion. The method of prophylaxis of peritoneal adhesion after appendectomy by use of  $\alpha$ -lipoic acid and silimarinum was proposed. The method of holiatry of peritoneal adhesion by use of laparoscopic adhesiolisis and using of  $\alpha$ -lipoic acid and silimarinum was proposed.

Key words: peritoneal adhesion, thiol-disulphide correlation, haptoglobin, N-acetyltransferase, laparoscopic adhesiolisis,  $\alpha$ -lipoic acid, silimarinum.

## АННОТАЦИЯ

Вансович В.Е. Патогенез, прогнозирование, профилактика и лечение спаечной болезни (экспериментально-клиническое исследование). – Рукопис.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03. – хирургия. Винницкий Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, 2008.

В диссертации приведено научное обоснование и новое решение проблемы прогнозирования, профилактики и лечения спаечной болезни брюшины путем изучения механизмов реализации наследственных и приобретенных факторов склонности к избыточному спайкообразованию. Разработаны новые методы прогнозирования комплексной медикаментозной и хирургической профилактики и лечения спаечной болезни.

В результате проведенных исследований установлено, что хронический эмоционально-болевой стресс увеличивает интенсивность спаечного процесса в эксперименте. При этом стресс способствует реализации наследственной склонности к избыточному спайкообразованию, связанной с высокой активностью N-ацетилтрансферазы. Применение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты эффективно снижает уровень экспериментального спаечного процесса при его моделировании на разных стадиях хронического стресса.

В ходе клинических исследований установлено, что наличие фенотипа гаптоглобина 1-1 в сыворотке является фактором склонности к спаечной болезни брюшины. У больных с фенотипом гаптоглобина 1-1 послеоперационный период характеризуется повышенным синтезом и распадом вновь образованного коллагена, более выраженным повреждением биополимеров основного вещества соединительной ткани, чем у больных с фенотипами 2-1 и 2-2. При спаечной болезни в 4,7 раза повышается ассоциативная активность акроцентрических хромосом лимфоцитов по сравнению с хирургическими больными без спаечной болезни, что коррелирует с количеством функционально активных ядер мезотелиоцитов брюшины ( $r = - 0,99$ ). Также, при спаечной болезни в 68,5 % случаев обнаружена транслокация  $t(15; 1)$  ( $p1 - 1p 3.6$ ) в лимфоцитах периферической крови, наблюдаемая и у родителей больных. На основании этих данных разработаны способы определения приобретенной и наследственной предрасположенности к спаечной болезни.

Установлено, что при истощении неспецифической резистентности (тиол-дисульфидное соотношение (ТДС)  $< 2,4$ ), увеличивается длительность воспаления в брюшной полости после лапаротомии, нарушается иннервация тканей брюшины, усиливается повреждение биополимеров соединительной ткани, угнетается функциональная активность мезотелия, что в совокупности способствует возникновению или рецидиву спаечной болезни. В свою очередь ТДС сыворотки

крови  $> 3,6$  перед аппендэктомией является маркером склонности к избыточной воспалительной реакции в брюшной полости после аппендэктомии и развитию спаечной болезни.

Установлено, что вероятность развития спаечной болезни после лапаротомии у пациентов с комбинацией наследственных и приобретенных факторов: фенотип гаптоглобина 1-1, быстрый тип ацетилирования и ТДС  $< 2,4$  – составляет 84% и может быть использовано для оценки риска возникновения спаечной болезни ( $p < 0,05$ ).

Применение при лечении острого флегмонозного аппендицита препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты и силимарина позволило уменьшить количество случаев спаечной болезни в шесть раз ( $p = 0,0488$ ), по сравнению с группой, в которой аппендицит лечили без применения данных препаратов. У больных острым флегмонозным аппендицитом и с ТДС сыворотки крови  $> 3,6$  в послеоперационном периоде дополнительно к препаратам  $\alpha$ -липоевой кислоты и силимарина, назначали нестероидные противовоспалительные средства группы мелоксикама, что позволило уменьшить количество случаев спаечной болезни после лапаротомии на 20% ( $p = 0,0437$ ).

Комплексное лечение спаечной болезни которое включает применение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты и силимарина, выполнение лапароскопического адгезиолизиса эффективно уменьшает количество рецидивов спаечной болезни по сравнению с больными, которым выполняли обычную лапаротомию ( $p = 0,002$ ), и больными, у которых лапароскопический адгезиолизис не сопровождался назначением данных препаратов ( $p = 0,0035$ ).

**Ключевые слова:** спаечная болезнь, тиол-дисульфидное соотношение, гаптоглобин, ацетилтрансфераза, лапароскопический адгезиолизис,  $\alpha$ -липоевая кислота, силимарин.

#### Перелік умовних скорочень

БЗО/ВО – співвідношення білковозв'язаного до вільного оксипроліну;

ІБЗЗ – індекс біоамінного забезпечення запалення;

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;

РСП – рівень спайкового процесу;

СХ – спайкова хвороба;

ТДС – тиол-дисульфідне співвідношення.