

Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

МУХАММЕД МУСТАФА ДАРАГМЕХ

УДК 617.55-007.274-08-084

**ПРОФІЛАКТИКА СПАЙКОВОЇ ХВОРОБИ ПРИ ГОСТРІЙ
ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ**
(клініко-експериментальне дослідження)

14.01.03 – хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті
МОЗ України, м. Чернівці

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Заслужений лікар України,
Кулачек Федір Григорович,
Буковинський державний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри загальної хірургії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України
Годлевський Аркадій Іванович,
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри факультетської хірургії

доктор медичних наук, професор,
Лауреат Державної премії України
Полінкевич Броніслав Станіславович,
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ
України,
завідувач кафедри хірургії та
трансплантології

Захист дисертації відбудеться "_____"_____200__ р. о____год. на
засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому
національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України за
адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького
національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за
адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий "___"_____200__ р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хімич

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку хірургічної науки, спайкова хвороба (СХ) очеревинної порожнини є одним з найбільш тяжких ускладнень в абдомінальній хірургії, як з погляду діагностики, лікування, профілактики, так і з погляду соціально-економічного значення (В.О. Шидловський та співавт., 2002; О.Б. Боднар, 2004; В.В. Бойко, П.Д. Фомін, И.А. Криворучко, 2007; V. Smajjer et al., 2003; M.P. Senthilkumar, J.S. Dreyer, 2006).

Страждання хворих і багаторазові оперативні втручання, тимчасова втрата працездатності, інвалідизація та смертність є безпосередніми наслідками розвитку спайкового процесу і, відповідно, клінічною маніфестацією у вигляді СХ (М. Гончар та співавт., 2001; О.И. Миминошвили, 2006; H.S. Tran et al., 2004; Z.A. Koiava, 2005). Спайкову хворобу розглядають як досить обширне поняття, звичайно вживане для позначення патологічних станів, пов'язаних з утворенням спайок в очеревинній порожнині при ряді захворювань, травматичних ушкодженнях внутрішніх органів, у тому числі й операційній травмі (Р.П. Іванов, 2004; І.Й. Люлько и соавт., 2005; A.M. Lower et al., 2000). Багатьма авторами розглядається важлива роль у патогенезі СХ порушень імунної відповіді, реакцій судинної системи, змін локального та загального протеолізу-фібринолізу, механізмів запальної відповіді (І.І. Мітюк, М.І. Покидько, 2003; D.J. Swank et al., 2004; J. Zhou, C. Elson, 2004; J.V. van der Waal, J. Jeekel, 2007).

У багатьох випадках спайкова хвороба є неминучим наслідком здійсненої хірургічної операції, оскільки хірург, рятуючи хворого від одного смертельного захворювання, викликає у пацієнта новий патологічний стан (О.Г. Дикий, 2004; И.С. Бомбушкар, И.Е. Верхулецкий, 2005; C.L. Tang et al., 2006; S. Ten Raa et al., 2006). Вплив мікробних факторів, а також місцева прозапальна відповідь із розвитком явищ вторинної альтерації призводять до порушень у мікроциркуляторному руслі, що за даними М.І. Покидько та співавт. (2004) є одним з найбільш важливих компонентів патогенезу спайкової хвороби.

Таким чином, у патогенезі СХ провідну роль відводять розладам системного кровотоку й мікроциркуляції, порушенню стану систем детоксикації, імунного статусу, розвитку ентеральної дисфункції й прогресуючої бактеріальної транслокації з патологічного вогнища й кишечника (Е.Б. Валіз, В.В. Жебровский, 2003; S.A. Ricketts et al., 2002; G.M. Saed, M.P. Diamond, 2004).

"Вадні" патогенетичні кола при спайковій хворобі включають гіперцитокінемію (В.А. Шапринський, О.С. Гладишенко, О.І. Феджага, 2002; S. Matsuda et al., 2003; S.M. Abbas et al., 2007), локальні порушення неспецифічної резистентності, запальне пошкодження мезотелію, локальне та системне порушення процесів протеолізу й фібринолізу. Незважаючи на величезне значення даного патологічного

процесу та відповідний інтерес клініцистів і дослідників, різні аспекти етіології, патогенезу, розробки нових методів лікування й профілактики все ще становлять проблему.

Наявні в літературних джерелах відомості про формування спайкового процесу не повністю розкривають наріжні питання його етіології й патогенезу. Досить суперечливі дані про доцільність використання антисептиків і сорбентів для санації черевної порожнини при її запаленні. Відсутні ефективні методи лікування й, що особливо важливо, немає патогенетично обґрунтованих, клінічно ефективних і доступних методів профілактики СХ. Вищевикладене зумовлює актуальність даного дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР кафедри загальної й оперативної хірургії з топографічною анатомією Буковинського державного медичного університету і є фрагментом планової комплексної наукової теми "Розробити ефективні методи комплексного лікування гострої патології панкреато-дуодено-біліарної області у хворих похилого та старечого віку", номер державної реєстрації: 01.02.U004227, виконавцем якої був здобувач.

Мета й завдання дослідження. Покращення ефективності профілактики виникнення спайкового процесу в черевній порожнині шляхом застосування антисептика в комбінації із сорбентом при гострій запальній патології органів очеревинної порожнини.

Для реалізації мети були поставлені наступні *завдання*:

1. У клініці дослідити патоморфологічну картину спайкового процесу на різних етапах його розвитку, визначити найбільш важливі морфологічні компоненти.
2. Визначити в експерименті та клініці роль мікробної контамінації, факторів загальної та локальної імунної відповіді при гострому запаленні очеревини у виникненні спайкової хвороби.
3. Дослідити в клініці динаміку загальної та місцевої (внутрішньочеревинної) фібринолітичної і протеолітичної активності при запальному ушкодженні очеревини.
4. Вивчити в експерименті антисептичні та протизапальні властивості антисептика декаметоксину, кремнійорганічних сорбентів, а також їх комбінацій.
5. В умовах клініки та експерименту, здійснити оцінку ефективності розробленого підходу в профілактиці спайкового процесу з використанням модифікованих антисептиком сорбентів.

Об'єкт дослідження. Об'єктом дослідження є спайковий процес очеревинної порожнини, а також гнійно-запальні захворювання, які супроводжуються альтерацією мезотелію очеревини, методи їхньої діагностики, профілактики та лікування.

Предмет дослідження. Предметом дослідження є хворі на спайкову хворобу, гострий перитоніт, а також експериментальні тварини (білі щури, інбредні собаки), патогенез СХ, ефективність

використання розробленого підходу в профілактиці спайкового процесу.

Методи дослідження. Загальноклінічний, мікробіологічний, мікологічний, бактеріологічний, імунологічний, морфологічний, гістологічний, клініко-лабораторний, клініко-біохімічний, статистично-аналітичний.

Наукова новизна отриманих результатів.

- Визначено частоту зустрічальності спайкової хвороби після оперативних втручань на органах черевної порожнини, здійснено аналіз отриманих статистичних даних з урахуванням статі, віку й нозологій, що призвели до формування СХ.
- Детально вивчена патоморфологічна картина різних проявів спайкової хвороби, визначена роль мікроорганізмів різних таксономічних груп, факторів і механізмів загальної й місцевої імунної відповіді при гострому запаленні очеревини у виникненні спайкової хвороби.
- Встановлено динаміку змін фібринолітичної і протеолітичної активності плазми, очеревини, а також перитонеального ексудату, що в комплексі з визначенням антисептичних і протизапальних властивостей модифікованих антисептиком сорбентів, дозволило науково обґрунтувати розроблений спосіб профілактики розвитку спайкової хвороби.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі поглибленого вивчення патогенезу формування спайкового процесу, а також його патоморфологічної картини, запропонований спосіб профілактики спайкової хвороби шляхом застосування інтраопераційної санації черевної порожнини модифікованими антисептиком декасаном сорбентами. Розроблений метод запатентований в Україні (*Д. патент UA-14380 U*), має високу клінічну ефективність.

Результати роботи впроваджені в клінічну практику лікувально-профілактичних установ України (Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці, Сторожинецької та Кіцманської ЦРЛ Чернівецької області, Старосинявської ЦРЛ Хмельницької області) та далекого зарубіжжя (Лікарні страхової медицини м. Шарджа, ОАЕ, Національному центрі доказової медицини м. Джедда, Саудівська Аравія), а також в академічний процес кафедр загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, хірургії, травматології, ортопедії й нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, про що свідчать отримані акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувача є основним. Автором дисертації разом з науковим керівником сформульовані мета й завдання дослідження. Здобувач самостійно здійснив основну кількість експериментів і експериментальну апробацію запропонованого методу. Більшість хворих, що прийняли участь у дисертаційному дослідженні, були оперовані й курувалися за участю дисертанта.

Автор самостійно здійснив літературний і патентний пошук, обробив і проаналізував отримані клінічні й експериментальні дані, провів статистичну обробку. Результати дослідження висвітлені в наукових працях, опублікованих самостійно та у співавторстві.

Апробація роботи. Основні положення, висновки й результати дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різного рівня: XX-XXI З'їздах хірургів України (Тернопіль, 2002, Запоріжжя, 2005), Конференції з міжнародною участю "Сепсис: патогенез, діагностика та терапія" (Харків, 2004), Всеукраїнської наукової конференції "Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії" (Чернівці, 2004), Конференції з міжнародною участю "Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні ускладнень гострої патології органів черевної порожнини" (Чернівці, 2005), Науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні проблеми хірургії ізольованої та поєднаної травми" (Київ, 2005), 85-87-й підсумкових конференціях Буковинського державного медичного університету, (Чернівці, 2004-2006).

Дисертаційна робота розглянута й рекомендована до офіційного захисту на спільному засіданні наукової комісії Буковинського державного медичного університету, кафедр хірургічного профілю, Чернівецької обласної асоціації хірургів 19.06.2007 р.

Публікації. По темі дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 6 статей у провідних спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України (з них самостійно - 2), отриманий 1 деклараційний патент на винахід і посвідчення про раціоналізаторську пропозицію.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках машинопису (118 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел літератури (55 – кирилицею, 184 – латиною), містить 28 таблиць і 22 рисунки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Відповідно до мети й завдань дослідження робота носить клініко-експериментальний характер. Дослідження охопило 117 оперованих хворих з різними гострими захворюваннями органів черевної порожнини запального характеру. Всі хворі підлягали спостереженню протягом року після виписки з хірургічного стаціонару для чого в спеціальну форму вносили паспортні дані, за допомогою яких вдавалося підтримувати контакт упродовж тривалого часу. У структурі хворих переважали жінки – 71 (60,68%), чоловіків було 46 (39,22%). Середній вік досліджуваних суб'єктів становив $27,91 \pm 4,61$ років.

Структура контингенту хворих, залучених у дослідження, відповідала даним літератури (М. Pomata et al. 2006; К.Е. Rodgers et al. 2006). Причинами СХ були операції із приводу гострого деструктивного апендициту (65,81%), гострого холециститу та

панкреатиту (11,11% і 6,84% відповідно). Менше значення в розвитку СХ мали перфоративна виразка (8,55% випадків) і акушерсько-гінекологічна патологія (4,27% пацієнтів).

При виконанні даного дослідження керувалися загальноприйнятими світовими й українськими нормами здійснення наукових праць. Комісія з біоетики Буковинського державного медичного університету визначила, що здійснене дослідження не суперечить загальноприйнятим біоетичним нормам (протокол №18 від 16.05.2007р.).

З метою поглибленого вивчення патогенезу СХ, а також розробки й удосконалення методів її діагностики, прогнозування, профілактики й лікування, патологічний процес моделювали в експерименті у 57 білих щурів лінії *Wistar*.

У роботі використані наступні методи: загальноклінічні, мікробіологічні, мікологічні, бактеріологічні, імунологічні, морфологічні, гістологічні, клініко-лабораторні, клініко-біохімічний, експериментального моделювання патологічних процесів.

Стан мікроекології біологічних середовищ організму оцінювали за допомогою індексу сталості (С%), показниками частоти зустрічальності (Рі) і значимості (С), а також коефіцієнтом кількісного домінування (ККД) кожного виду мікроорганізмів (Р.І. Сидорчук, 2006). Чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів визначали методом двократних серійних розведень.

Визначення загального пула Т- і В-лімфоцитів, а також субпопуляцій Т-хелперів/індукторів, Т-супресорів/цитолітичних лімфоцитів, здійснювали методом непрямой ІФА з використанням моноклональних антитіл до рецепторних білків поверхні CD3, CD4, CD8, CD22.

Визначення IgA, IgM, IgG здійснювали модифікованим методом радіальної імунодифузії в гелі по *G. Mancini*. Концентрацію загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – методом преципітації в розчині поліетиленгліколя. Окисний метаболізм нейтрофілів і моноцитів-макрофагів визначали методом хемілюмінесценції, на хемілюмінометрі "ПХЛ-1" (РФ) у режимі накопичення, при кількості нейтрофілів або моноцитів/макрофагів 2×10^4 клітин/мл.

Для оцінки порушень фібринолізу оцінювали фібринолітичну активність плазми, перитонеального ексудату, стінки тонкої та товстої кишки і очеревини. При цьому визначали сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) і неферментативну фібринолітичну активність (НФА) за допомогою азофібрину "Simko Ltd." (Україна). Стан протеолітичної активності (ПА) плазми крові та гомогенатів тканин по відношенню до різних білкових фракцій оцінювали в реакції з азоальбуміном, азоказеїном і азоколом (азоколагеном) "Биомарк" (Україна).

Забір матеріалу для патоморфологічних досліджень здійснювався відповідно до стандартних вимог для виготовлення гістологічних препаратів. Фотографування мікропрепаратів проводили за допомогою

цифрового мікроскопа й пакета Corel® Graphics Suite X3® при збільшенні $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 900$.

Статистична обробка отриманих баз даних проводилася методами варіаційної статистики з використанням програм Origin® 7.0 (Microcal Software™/Origin Labs®) і Excel® XP™ build 10.6612.6625-SP3 (Microsoft®), Statistica™ 6.05 (Statsoft® Inc).

Першим етапом дослідження стало визначення етіологічної ролі змін мікробної контамінації та імунологічної реактивності хворих на гострий запальний процес аи очеревинної порожнини. У хворих основної групи, прооперованих із приводу обмежених патологічних процесів (ОПП) очеревинної порожнини запального характеру, концентрація ІЛ-1 β у плазмі крові до початку операції становила $49,31 \pm 3,19$ пг/мл, що достовірно перевершувало ($P < 0,05$) дані контролю ($37,20 \pm 2,79$ пг/мл, $n=14$).

При розповсюдженому (необмеженому) запальному ураженні (НЗУ) очеревини, концентрація ІЛ-1 β досягала $57,11 \pm 2,28$ пг/мл, $n=12$), що на 45,2% перевищувало ($P < 0,005$) контроль на 22,3% – показник групи хворих з ОПП. У хворих з ОПП, ріст концентрації TNF α у плазмі становив 16,5% порівняно із даними контролю ($52,48 \pm 1,47$ пг/мл у контрольній групі й $59,98 \pm 1,63$ пг/мл у хворих з ОПП, $P < 0,05$; $n=12$). При НЗУ рівень TNF α зростав ще більше, досягаючи $63,08 \pm 2,11$ пг/мл ($P < 0,05$; $n=12$).

Вміст фібронектину плазми хворих на ОПП, перед операцією складав 47,9% від контрольного рівня ($96,12 \pm 4,27$ мкг/мл у контролі й $46,37 \pm 3,81$ мкг/мл при розвитку ОПП, $P < 0,05$; $n=12$).

Концентрація фібронектину плазми хворих НЗУ була в 2,2 рази менше контрольної, що становило $43,98 \pm 3,45$ мкг/мл ($P < 0,05$). У хворих з ОПП концентрація ЦІК у плазмі становила $0,39 \pm 0,023$ УО, що майже вдвічі перевищувало контроль ($0,20 \pm 0,01$ УО, $P < 0,05$; $n=12$). При НЗУ вміст ЦІК у плазмі крові складав $0,45 \pm 0,03$ УО ($n=12$), що більш ніж в 2 рази перевищувало контрольні дані ($P < 0,05$).

Клітинний спектр ексудату у хворих з ОПП складався з макрофагів, лімфоцитів і поліморфноядерних нейтрофілів, загальна кількість яких досягала $12,41 \pm 1,17 \times 10^6$ /л, проти $13,72 \pm 1,43 \times 10^6$ /л у хворих із НЗУ ($P > 0,05$, $n=12$). Фагоцитарна активність (ФА) перитонеальних макрофагів у хворих групи порівняння складала $53,71 \pm 3,25\%$, у хворих з ОПП – $63,01 \pm 4,16\%$ ($P > 0,05$; $n=12$), у хворих із НЗУ – $68,19 \pm 4,27\%$ ($P < 0,05$; $n=12$). Фагоцитарне число в обох випадках було істотно меншим: $4,93 \pm 0,41$, $n=14$; $2,11 \pm 0,14$, $n=12$ – у хворих з ОПП ($P < 0,05$) і $2,36 \pm 0,21$ ($n=12$) – у хворих із НЗУ ($P < 0,05$).

Важливою особливістю розвитку гострого запалення очеревини в експерименті є ріст коефіцієнта кількісного домінування (ККД) етіологічно значимих видів мікроорганізмів, що володіють вираженим токсиноутворенням і, відповідно, пошкоджуючим впливом на ендотелій: *E.coli* (з $9,19 \pm 0,50$ до $11,32 \pm 0,51$ lg КУО/мл, ККД – 0,09 і 0,14 відповідно), *Bacteroides* (з $9,51 \pm 0,17$ до $10,83 \pm 0,34$ lg КУО/мл, ККД – 0,10 до 0,13), *E.faecalis* (з $6,95 \pm 0,71$ до $9,90 \pm 0,41$ lg КУО/мл,

ККД – від 0,07 до 0,12). *Klebsiellae* (від $5,98 \pm 0,19$ до $6,56 \pm 0,49$ lg КУО/мл, ККД – від 0,06 до 0,08), *Staphylococci* (від $6,25 \pm 0,41$ до $7,15 \pm 0,29$ lg КУО/мл, ККД від 0,06 до 0,09).

Вивчення мікробіологічного та імунологічного аспектів розвитку гострого запалення очеревини та формування спайкового процесу, показують, що мікроорганізми відіграють провідну роль в ініціації процесу альтерації й запалення очеревини, при цьому найчастіше визначаються алохтонні мікроорганізми, концентрація яких в очеревині досягає етіологічно значимих величин. Вплив мікроорганізмів стимулює синтез факторів неспецифічної резистентності, а також активність локальної імунної відповіді організму, що забезпечує тривалу підтримку запалення.

При узагальненні даних патоморфологічного дослідження вважаємо виправданим виділення двох основних типів спайок: - зрілих, тяжистих, у вигляді щільних сполучнотканинних тяжів, фіброзного або фіброзно-гіалінозного характеру, з рясним проростанням судинних структур і нервів; - і мембранозних (незрілих, площинних), у вигляді площинних утворень, м'яких, що легко розділяються, практично не інервуються та позбавлені судин. Патогістологічна картина варіювала від незрілої грануляційної тканини до ознак дегенеративних змін у тканині сформованих спайок.

В окремих випадках розвиток спайкового процесу набував рис комбінованого фіброзного та жирового переродження. Фіброзно-клітинний спайковий процес поєднувався з формуванням запальної гранульоми, макрофагально-поліморфноклітинною інфільтрацією тканини зрощень. Спостерігали також явища гіалінозу.

Таким чином, для спайкової хвороби властива велика розмаїть патоморфологічної картини. На нашу думку, дане явище зумовлене фазністю розвитку запального процесу, що є принциповим для формування спайок. Провідну роль у прогресуванні СХ грає неспецифічне хронічне запалення гіперпроліферативного характеру, що, однак, у деяких випадках, здобуває характер дегенеративного, атрофічного.

Як свідчать отримані дані, значний (майже в 2 рази) ріст ферментної фібринолітичної активності плазми спостерігається упродовж першої доби експерименту, однак, на відміну від сумарної ФА, у подальшому (через 72 години) спостерігається достовірна ($P < 0,05$) тенденція до зниження зумовленої ензимами ФА плазми крові експериментальних тварин, що свідчить про виснаження факторів фібринолізу, як одного ймовірних механізмів запобігання утворення зрощень.

Тенденцію до зниження всіх видів ФА, а найбільше ферментної ФА, можна пояснити посиленою утилізацією факторів фібринолізу, що виникає як реакція на розповсюджену мікроциркуляторну коагуляцію запально-реактивного характеру в результаті транслокації збудників і продуктів їхнього метаболізму (токсинів) у кровоносне русло, у першу чергу мезентеріального дерева.

Значно більш інформативним виявилось визначення динаміки зміни показників фібринолізу. Особливо слід зазначити різке (практично дворазове) зменшення сумарної фібринолітичної активності ексудату при порівнянні показників на початку (12 годин) і наприкінці (72 години) експерименту ($P < 0,01$).

Протеолітична активність (ПА) ексудату відносно низько- і високомолекулярних білків (альбуміну та казеїну) дещо зростала, але через 72 години зменшувалася ($P < 0,05$). Хоча протеоліз колагену й зростав із прогресуванням запального процесу, абсолютний показник інтенсивності протеолізу був найнижчим ($0,19 \pm 0,02$ E_{440} /мл/годину). Протеоліз високомолекулярних білків був домінуючим у структурі ПА гомогенату тканини очеревини, але наприкінці спостереження ми визначали тенденцію до його зменшення ($P < 0,05$). Незважаючи на початкове збільшення колагенолізу, до 72 годин інтенсивність протеолізу колагену зменшувалася до рівня вихідних величин (відповідно $8,11 \pm 0,46$ E_{440} /мл/годину й $8,59 \pm 0,64$ E_{440} /мл/годину, $P > 0,05$).

Визначення динаміки змін ФА та ПА при розвитку гострого запалення очеревини показало, що, незважаючи на зростання параметрів протеолізу в черевній порожнині та в організмі в цілому, надалі, при відсутності адекватної корекції, настає пригнічення фібринолізу-протеолізу і таким чином, створюються умови для розвитку вираженого спайкового процесу.

При визначенні антибактеріальної та сорбційної активності ентеросгелю, сорбогелю та їх модифікації антисептиком із групи четвертинних амонієвих сполук – декасаном отримані дані, які свідчать, що по впливу на тест-мікроорганізми (*E.coli*, *S.aureus* і *B.fragilis*), декасан є провідним препаратом, що закономірно зумовлено його безпосередньою антимікробною дією. Сорбогель і, особливо, ентеросгель значно (33,2-67,11%) відстають від декасана.

Проте, у всіх випадках і сорбогель, і ентеросгель виявляли достовірну бактеріостатичну активність, що була найменш вираженою відносно бактероїдів, а також зменшувалася із перебігом експерименту, що свідчить про те, що "бактерицидність" сорбентів обумовлена їх сорбційними властивостями, причому найбільшу інтенсивність сорбції сорбогель і ентеросгель проявляють при інкубації впродовж 48 годин, дещо нижчу – протягом доби і фактичне виснаження резервів абсорбції, яке спостерігалось до 72 годин.

Оскільки важлива патогенетична роль у розвитку перитонеального запалення належить мікробному фактору, ми вважали можливим вивчення можливості використання з даною метою отриманих раніше даних по патогенезу СХ. Нами розроблений пристрій (Д. патент UA 14380 U) для пролонгованої санації очеревинної порожнини, що забезпечує не тільки більш ефективну санацію, але й відповідно, купування запального процесу й утворення спайок.

В експерименті, санація розробленим способом із застосуванням сорбенту, модифікованого декасаном, уже під час самої операції покращує даний показник кліренсу майже на 20% у порівнянні з контролем.

З метою клінічної апробації методу профілактики СХ, нами обстежені 117 хворих з різними гострими запальними захворюваннями органів черевної порожнини. Незважаючи на те, що результати, отримані в клініці дещо відрізняються від експериментальних, тенденції виявилися загальними. Найбільший рівень ефективності санації очеревинної порожнини в порівнянні із традиційним чотириразовим промиванням розчинами антисептиків був отриманий у хворих основної групи при санації розробленим способом ($P < 0,01$).

При клінічній апробації розробленого методу санації з використанням модифікованих антисептиком сорбентів і спеціального пристрою в клініці загальної хірургії Буковинського державного медичного університету, встановлене вірогідне покращання безпосередніх результатів лікування таких хворих, що створює більш сприятливий фон для прогнозу спайкових ускладнень. Зокрема, тривалість ліжко-дня у хворих основної групи була меншою майже на два дні ($P < 0,05$), також вірогідно зменшувався час перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Найбільш важливим показником, на нашу думку, є істотне (на 36,4%) зменшення часу після операції до появи перистальтичних шумів у хворих із санацією, здійсненою за розробленою методикою.

Під спостереженням упродовж одного року перебував 81 хворий обох груп. Щомісяця фіксували зміни суб'єктивної картини післяопераційного періоду, особливу увагу звертали на наявність симптомів, які можуть асоціюватися зі СХ. Протягом року всі пацієнти заповнювали анкету-опитувальник SF-36 для визначення змін у якості життя. До уваги також приймали наявність або відсутність повторних операцій, пов'язаних з ускладненнями спайкового характеру й госпіталізацію в інші стаціонари (рис. 1).

Кількість повторних оперативних втручань після невідкладних операцій протягом року в досліджуваній групі було фактично у два рази менше ніж у контролі, при цьому операції і у контрольній, і в досліджуваній групах виконувалися у молодих (молодше 25 років) хворих жіночої статі, після перенесених операцій із приводу деструктивного апендициту із залученням у запальний процес очеревини і дрениванням очеревинної порожнини в післяопераційному періоді.

Хворі контрольної групи в 2,5 рази частіше протягом року були змушені звертатися в стаціонар повторно, як правило, у зв'язку з розвитком диспептичних явищ, кишкової непрохідності і больового синдрому. Загалом негативний результат операції, з погляду розвитку СХ, при спостереженні за пацієнтами упродовж року, відзначений на 18,52% частіше у хворих контрольної групи, ніж у дослідній групі.

ВИСНОВКИ

У дисертації наводиться теоретичне узагальнення результатів поглибленого дослідження патогенетичних механізмів формування спайкового процесу та нове вирішення важливого завдання науково-прикладного характеру – попередження розвитку спайкової хвороби після оперативних втручань при гострих запальних захворюваннях органів черевної порожнини, що включає вивчення етіології і механізмів розвитку спайкової хвороби, а також розробку й оцінку ефективності заходів щодо її профілактики.

1. Спайкова хвороба ускладнює 38,28% випадків невідкладних оперативних втручань при гнійно-запальних процесах черевної порожнини, при цьому 3,58% хворих протягом року після операції відзначають погіршення якості життя, 9,88% – повторно госпіталізуються, а 3,70% – повторно оперуються у зв'язку із розвитком спайкових ускладнень.

2. У структурі хворих на спайкову хворобу превалюють жінки (60,68%), переважна більшість – працездатного віку (96,58%). Серед причин виникнення спайкового процесу найбільше значення мають оперативні втручання із приводу гострого апендициту (65,81%), гострого панкреатиту (6,84%), гострого холециститу (11,11%) і перфоративної виразки шлунку (8,55%).

3. Причиною ініціації гострого запалення очеревини, її первинної й вторинної альтерації є вплив мікрофлори й продуктів її метаболізму, найбільше патогенетичне значення мають мікроорганізми, що володіють вираженим токсиноутворенням і, відповідно ушкоджуючим впливом на мезотелій: *E.coli* (ККД – 0,14), *Bacteroides* (ККД – 0,13), *E.faecalis* (ККД – 0,12), *Klebsiellae* (ККД – 0,08), *Staphylococci* (ККД – 0,09).

4. Розвиток гострого запального процесу в черевній порожнині супроводжується вірогідними змінами механізмів і факторів неспецифічної резистентності: ростом концентрації TNF_{α} на 16,5-45,2% ($p<0,05$), зниженням концентрації фібронектину на 52,1% ($p=0,002$) і збільшенням циркулюючих імунних комплексів ($P<0,001$), що призводить до прогресування запалення і його подальшої модифікації з утворенням внутрішньоочеревинних спайок.

5. При запальному враженні очеревини вірогідно змінюються фактори локальної клітинної імунної відповіді: зростає загальна кількість імунокомпетентних клітинних елементів ексудату ($P<0,05$), фагоцитарна активність перитонеальних макрофагів незначно підвищується ($P>0,05$), при цьому вірогідно збільшується фагоцитарне число ($P<0,05$), на 22,3-45,2% підвищується концентрація прозапального $IL-1_{\beta}$ ($P<0,01$).

6. Для патоморфологічної картини спайкової хвороби характерний виражений поліморфізм, що пов'язано з певною фазністю розвитку змін від неспецифічного альтеративного запалення до формування високо диференційованої сполучної тканини аж до змін дегенеративного

характеру. Доцільне виділення основних типів спайок: тяжистих (зрілих, диференційованих), у вигляді щільних сполучнотканинних утворень фіброзного або фіброзно-гіалінозного характеру, із рясним проростанням судинних структур і нервів; та мембранозних (площинних, незрілих), у вигляді площинних утворень, м'яких, що легко розділяються, практично не інервованих і позбавлених судин.

7. Визначення динаміки змін фібринолітичної і протеолітичної активності біологічних середовищ організму при розвитку гострого запального процесу в черевній порожнині показало, що незважаючи на зростання показників протеолізу в очеревинній порожнині та в організмі у цілому, надалі, при відсутності адекватної корекції, настає пригнічення фібринолізу-протеолізу і, таким чином, створюються умови для виникнення спайкового процесу.

8. Розроблений спосіб профілактики спайкової хвороби після оперативних втручань при гострих гнійно-запальних захворюваннях черевної порожнини має клінічну ефективність, про що свідчить вірогідне зменшення кількості повторних операцій ($P < 0,01$), зниження кількості повторних, протягом року, звернень до стаціонару (на 11,14%, $P < 0,05$), поліпшення якості життя хворих (на 19,36%, $P < 0,05$).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дарагмех М.М. Характеристика системного и локального иммунитета при воспалительном поражении брюшины, как причины развития спаечного процесса // Буковинський медичний вісник. – 2007. – №1. – С. 16-19.
2. Дарагмех М.М. Антибактериальная, сорбционная и противовоспалительная активность комбинаций модифицированных декасаном сорбентов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т.6, №1. – С. 22-25.
3. Кулачек Ф.Г., Дарагмех М.М., Сидорчук Р.И. Патоморфология спаечного процесса // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т.V, №4. – С. 49-52.

Здобувачем здійснено забір матеріалу для дослідження, оперативні втручання, узагальнене та аналіз отриманих результатів.

4. Кулачек Ф.Г., Ковальчук Н.Г., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.О., Дарагмех М.М. Лікувальна тактика при гострій непрохідності кишечника // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т.9, №3. – С. 103 – 105.

Здобувач здійснив основну кількість оперативних втручань, проаналізував отримані цифрові дані.

5. Дарагмех М.М., Сидорчук Р.І., Ковальчук Н.Г., Кнут Р.П., Михайловський О.М., Боданюк А.А., Коломоець О.М., Буріга О.С. Антибактериальная, сорбционная та протизапальна активність комбинацій сорбентів, модифікованих декасаном // Харківська хірургічна школа. – 2006. – №4(23). – С. 20-22.

Здобувач здійснив стендовий експеримент, оцінив отримані результати.

6. Кулачек Ф.Г., Білик І.І., Іващук О.І., Карлійчук О.А., Дарагмех М.М. Детоксикаційні та сорбційні властивості сорбогелю щодо гнійного перитонеального ексудату // Шпитальна хірургія. – 2004. – №4. – С. 118-120.

Здобувач забирає досліджуваний матеріал, провів статистичну обробку, проаналізував отримані дані й сформулював висновки.

7. Дарагмех Мухаммед Профилактика спаечной болезни при острой патологии органов брюшной полости // Хист. – 2005. – №7. – С. 122.
8. Карлійчук О.О, Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Дарагмех Мухаммед Мікробіологічна характеристика жовчі, перитонеального ексудату та порожнини товстої кишки при жовчному перитоніті // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3, №3. – С. 81.

Здобувач забирає досліджуваний матеріал під час операцій, оцінив отримані результати.

9. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Ротар О.В., Кулачек Я.В., Дарагмех М.М. Однорядний шов у хірургії порожнистих органів // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3, №3. – С. 82-83.

Здобувач здійснював оперативні втручання, оцінив доцільність застосування різних методів в аспекті профілактики післяопераційного спайкоутворення.

10. Плегуча А.М., Билык И.И., Дарагмех М.М. Лечение деструктивных форм острого панкреатита, осложненного перитонитом // Тезисы Конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. – Москва. – 2005. – С. 109-111.

Здобувач вивчив можливість інтраопераційного застосування розробленого методу при гострому панкреатиті з метою запобігання утворення спайок.

11. Билык И.И., Плегуча А.М., Дарагмех М.М., Ротар О.В. Лечение ограниченного перитонита // Тезисы Конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. – Москва. – 2005. – С. 35.

Здобувач здійснював оперативні втручання, оцінив ефективність застосування розробленого методу в клінічних умовах.

12. Кулачек Я.В., Плегуча А.М., Дарагмех М.М. Сорбенты в лечении деструктивных форм острого панкреатита, осложненного перитонитом // Вестник РГМУ. – 2006. – №2. – С. 143.

Здобувач проаналізував отримані результати застосування сорбентів з метою профілактики спайкової хвороби після деструктивного панкреатиту, сформулював висновки й рекомендації.

13. Kolomojets O.M., Fomin P.D., Sydorhuk R.I., Sydorhuk O.I., Knut R.P., Daraghmeh M.M. Elevated serum cholesterol: a new marker for the abdominal sepsis? // Мат. наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю "Біологічні основи розвитку патології пізнього

віку", присвяченої пам'яті академіка В.В. Фролькіса. – Київ. – 2007. – С. 59-60.

Здобувач підбирав контингент хворих, забирав досліджуваний матеріал, проаналізував отримані результати застосування сорбентів з метою профілактики спайкової хвороби після деструктивного панкреатиту, сформулював висновки й рекомендації.

14. Спосіб санації черевної порожнини при деструктивному панкреатиті /Кулачек Ф.Г., Плегуча О.М., Дарагмех М.М./ Д. Патент України №14380 МПК 7 А61В17/00, Бюл. №5 від 15.05.2006.

Здобувач здійснив клінічну апробацію розробленого методу застосування сорбентів з метою профілактики спайкової хвороби внаслідок гострих запальних процесів очеревинної порожнини.

15. Дарагмех М.М., Кулачек Ф.Г. Спосіб профілактики злукової хвороби черевної порожнини / Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію №50/05 БДМА від 08.06.2005.

Здобувач обґрунтував розробку способу профілактики спайкової хвороби, оцінив результати впровадження методу в клініці.

АНОТАЦІЯ

Дарагмех М.М. "Профілактика спайкової хвороби при гострих запальних захворюваннях органів черевної порожнини". – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2007.

Дисертаційна робота присвячена проблемі покращання результатів комплексної профілактики розвитку злукової хвороби у хворих після оперативних втручань з приводу гострих гнійно-запальних процесів очеревинної порожнини. Глибоко досліджено механізми формування злук, показано, що внаслідок безпосередньої дії мікроорганізмів та їх екзо- та ендотоксинів, що утворюються при гнійно-деструктивних захворюваннях в очеревинній порожнині, стимулюється місцева та системна реакція факторів (фактор некрозу пухлин – α , інтерлейкін – 1_{β} , фібронектин, фагоцити), які у подальшому створюють персистенцію запального процесу очеревини. На підставі вивчення динаміки патоморфологічної картини встановлено фазність перебігу спайкового процесу. Запропоновано використовувати розроблений пристрій для санації очеревинної порожнини, який містить модифіковані антисептиками сорбенти. Результатом застосування методу є покращання безпосередніх наслідків операції, а також вірогідне зниження симптомів спайкової хвороби.

Ключові слова: спайкова хвороба, профілактика, сорбенти, інтерлейкін – 1_{β} , фібриноліз-протеоліз.

АННОТАЦІЯ

Дарагмех М.М. “Профилактика спаечной болезни при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости”. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.03 – хирургия. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2007.

Диссертационная работа посвящена проблеме улучшения результатов комплексной профилактики развития спаечной болезни у больных после оперативных вмешательств по поводу острых гнойно-воспалительных процессов брюшинной полости. Работа носит экспериментально-клинический характер, охватывало 117 больных, в структуре контингента преобладали женщины – 71 (60,68%), мужчин было 46 (39,22%). С целью углубленного изучения патогенеза СБ, а также разработки и усовершенствования методов ее диагностики, прогнозирования, профилактики и лечения, моделировали патологический процесс в эксперименте у 57 белых крыс линии *Wistar*. Установлено, что спаечная болезнь осложняет 38,28% случаев неотложных оперативных вмешательств при гнойно-воспалительных процессах брюшной полости, при этом 3,58% больных в течение года после операции отмечают ухудшение качества жизни, 9,88% – повторно госпитализируются, а 3,70% – повторно оперируются в связи с развитием спаечных осложнений. Осуществлено углубленное исследование механизмов формирования сращений, показано, что в результате непосредственного действия микроорганизмов и их экзо- и эндотоксинов, которые образуются при гнойно-деструктивных заболеваниях в брюшинной полости, стимулируется местная и системная реакция воспалительных факторов (фактор некроза опухолей – α , интерлейкин – 1β , фибронектин, фагоциты), которые в последующем создают персистенцию воспалительного процесса брюшины. Невзирая на то, что "противоспаечные" факторы протеолиза-фибринолиза возрастают на начальном этапе развития воспалительного процесса, в последующем наблюдается достоверное угнетение фибринолитической и протеолитической активности брюшины и ее экссудата. Наблюдается рост концентрации TNF α на 16,5-45,2% ($p < 0,05$), снижение концентрации фибронектина на 52,1% ($p = 0,002$) и увеличением циркулирующих иммунных комплексов ($P < 0,001$), что приводит к прогрессированию воспаления и его дальнейшей модификации с образованием внутрибрюшинных спаек. На основании изучения динамики патоморфологической картины выявлена фазность развития спаечного процесса и выделены основные типы спаек: тяжистые (зрелые, дифференцированные) и мембранозные (плоскостные, незрелые). Установлены взаимосвязи между развитием морфологических изменений и выраженностью спаечного процесса. Предложено использовать разработанное устройство для санации брюшинной полости, которое содержит модифицированные антисептикой сорбенты. Результатом применения метода является улучшение непосредственных последствий операции, о чем

свидетельствует достоверное уменьшение количества повторных операций ($P < 0,01$), снижение количества повторных, в течение года, обращений в стационар (на 11,14%, $P < 0,05$), улучшение качества жизни больных по данным SF-36 (на 19,36%, $P < 0,05$).

Ключевые слова: спаечная болезнь, профилактика, сорбенты, интерлейкин – 1β , фибринолиз-протеолиз.

SUMMARY

M.M. Daraghme “*Prophylaxis of adhesive illness at the acute inflammatory diseases of organs of abdominal region*”. – Manuscript.

Dissertation thesis for the obtaining a scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.03 – Surgery. – Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov, Vinnytsia, 2007.

Dissertation work is devoted to the problem of improvement of results of multimodal prophylaxis of development of adhesive illness at patients after operative interventions on an occasion of acute festering-inflammatory processes of abdomen. It is deeply investigated the pathogenetic mechanisms of adhesions formation, it is showed that as a result of direct action of microorganisms and their exo- and endotoxins which appear at the festering-destructive diseases of peritoneal cavity, the local and system reaction of factors (tumors necrosis factor – α , interleukin – 1β , fibronectin, phagocytes) which in subsequent create persistence of inflammatory process of peritoneum is stimulated. On the basis of study of dynamics of pathomorphological picture it is set the phase status of the adhesive process. It is offered to use the developed device for peritoneal sanitation, which contains sorbents, modified by antiseptics. The result of use of the method is improvement of close and distant results of surgery and decrease symptoms of adhesive disease.

Keywords: adhesive illness, prophylaxis, sorbents, interleukin – 1β , fibrinolysis-proteolysis.