

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»

УДК: 616-089.843:616.33:616-091

На правах рукописи

ДЖУМАБЕКОВ БЕРИК НУРАДДИНОВИЧ

**Профилактика несостоятельности желудочно-кишечных
анастомозов в экстренной хирургии**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
д.м.н. проф. Джумабеков А.Т.
д.м.н проф. Исмаилов Ж.К.
Зарубежный консультант
д.м.н. проф. Чжао А.В.

Республика Казахстан
Алматы, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АНАСТОМОЗОВ КИШЕЧНОГО ТРАКТА (обзор литературы).....	12
1.1 История развития наложения кишечных анастомозов. Механические и биологические аспекты несостоятельности кишечного анастомоза.....	12
1.2 Анализ причин несостоятельности анастомозов желудочно- кишечного тракта у пациентов с заболеваниями и травмами органов желудочно-кишечного тракта.....	18
1.3 Современные способы профилактики несостоятельности анастомозов на желудочно-кишечном тракте.....	24
1.4 Обогащенная тромбоцитами аутоплазма: история, биология, механизм действия и классификация.....	29
1.5 Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с целью профилактики несостоятельности кишечных анастомозов.....	32
1.6 Резюме.....	34
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Материалы и методы исследования экспериментально- патоморфологической части работ.....	36
2.1.1 Оценка степени тяжести и площади спаечного процесса.....	41
2.1.2 Гистологическая и морфометрическая оценка.....	42
2.2 Материалы и методы исследования клинической части работы.....	42
2.2.1 Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования	47
2.3 Статистическая обработка.....	48
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	49
3.1 Ведение предоперационного периода у экспериментальных животных.....	49
3.1.1 Получение и анализ обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.....	49
3.1.2 Хирургическая процедура.....	50
3.1.3 Результаты деформационно прочностных показателей.....	53
3.1.4 Результаты динамики морфометрических показателей.....	54
3.1.5 Результаты оценки динамики спаечного процесса.....	58
3.1.6 Результаты гистологического исследования.....	61
3.2 Резюме.....	71
3.3 Клиническое исследование. Общая характеристика участников клинического исследования.....	72

3.4 Хирургическая техника применения способа улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.....	75
3.5 Контрольная оценка результатов применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в клинической практике.....	81
3.6 Резюме.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ А - Патент на изобретение «Способ профилактики несостоятельности ЖКТ анастомозов путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» (№2018/0657.1, от 24.09.2018).....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Патент №34857 на изобретение «Способ улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» заявка №2019/0691.1, от 18.09.2019).....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ В - Евразийский патент на изобретение «Способ улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» (№2019/068, от 18.09.2019).....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Г - АКТ Предложение на внедрения результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ ЦГКБ г. Алматы (№ 17, от 2019).....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ Д - АКТ Предложение на внедрение результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ ЦРБ Карасайского района (№ 7, от 2019).....	121

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
Конституция Республики Казахстан от 30 августа 1995 года.

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системы здравоохранения»: 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК.

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP): СТ РК 1616–2006

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая лабораторная практика» (Good Laboratory Practice, GCP): СТ РК 1616–2006

Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта», принята на 18-й генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.

ГОСТ 7.1–84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.32–2001. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.54–88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ГОСТ 7.9–95. (ИСО 214–76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 15.101–98. Межгосударственный стандарт. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АВ -	Акт внедрения
АГ -	Артериальная гипертензия
АС -	Авторское свидетельство
ВОЗ -	Всемирная организация здравоохранения
ДПК -	Двенадцатиперстная кишка
ЖКА -	Желудочно-кишечный анастомоз
ЖКТ -	Желудочно-кишечный тракт
ИБС -	Ишемическая болезнь сердца
ИЗ -	Патент на изобретение
КТ -	Компьютерная томография
ЛФ -	Лимфоциты
МЗ РК -	Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МКБ-10 -	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ -	Магнитно-резонансная томография
МРС -	многократное растяжение и сжатие
МФ -	Макрофаги
НА -	Несостоятельность анастомоза
НИИС -	Национальный институт интеллектуальной собственности
НКП -	Надлежащая клиническая практика
Нл -	Нейтрофиллы
НЛП -	Надлежащая лабораторная практика
ОДМ -	Оценка механической деформации
ОКН -	Острая кишечная непроходимость
ОНМК -	Острое нарушение мозгового кровообращения
ООД -	Относительная остаточная деформация
ОР -	Отношение рисков
ОЦК -	Объем циркулирующей крови
ПЖ -	Поджелудочная железа
ПЛК -	Плазматические клетки
ПМ -	Полезная модель
РГ -	Рентгенография
РЦЭЗ -	Республиканский центр электронного здравоохранения
СОП -	Стандартная операционная процедура
СП -	Спаечный процесс
ССС -	Сердечно-сосудистая система
ТЭЛА -	Тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО -	Тромбоэмболические осложнения
УЗИ -	Ультразвуковое исследование
ЭФГДС -	Эзофагогастродуоденоскопия
ЯБЖ -	Язвенная болезнь желудка
ЯДПК -	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ASA -	Американская анестезиологическая ассоциация

EGF -	Факторы роста эпителия
ESCP -	Европейское общество колопроктологов
FGF -	Фибробластный фактор роста
H&E -	Гематоксилин-эозин
IGF -	Инсулиноподобный фактор роста
PRP -	Обогащенная тромбоцитами аутоплазма

ВВЕДЕНИЕ

Несостоятельность анастомоза (НА) определена как «сообщение между просветом полых органов и брюшной полостью на уровне анастомоза [1]. С учетом значительных успехов современной хирургической техники, проблема несостоятельности кишечного анастомоза остается одной из актуальных.

Частота несостоятельности кишечных анастомозов в экстренной хирургии, по данным различных авторов, составляет от 6 до 40 % [2-6], где частота послеоперационной летальности может достигать до 40 % [7-10].

Основными этиологическими факторами развития данного послеоперационного осложнения принято считать:

- 1) Высокое внутри просветное давление;
- 2) Изменение в функционировании микроциркуляции кишечной стенки;
- 3) Развитие гипоксических изменений в тканях стенки кишки;
- 4) Формирование инфекционных процессов в полости брюшины с участием высоковирулентных микроорганизмов.

Исходя из этих факторов, большую роль в профилактике несостоятельности кишечного анастомоза играют правильный выбор шовного материала, увеличение механической прочности и герметичности анастомоза, а также применение действующих методов декомпрессии и дренирования просвета кишечника в области анастомоза.

Недавний систематический обзор и метаанализ с изучением 78 434 случаев несостоятельности показал, что НА была связана со снижением общей выживаемости (ОР 1,36) в экстренной хирургии [11].

Большинство патологических процессов ведет к тому, что увеличивается проницаемость стенки, в результате чего через стенку начинают проходить не только токсические продукты воспаления, но и бактерии. Данное звено патогенеза, а именно ишемического гипоксического повреждения, находящееся в прямой зависимости от общих и местных нарушений гемодинамики. Таким образом, считается, что прогрессирующее нарушение эпителия, лимфоцитарная инфильтрация слизистого слоя могут рассматриваться как признаки неспецифического повреждения эндогенными токсическими соединениями [7, с. 9; 12].

Вышеизложенные процессы приводят к так называемой «компрометированной» кишечной стенке, при этом состоянии риски развития несостоятельности кишечного анастомоза очень высоки. Герметичность хирургического шва зависит также от процессов как со стороны сшиваемых органов, так и от вне органых изменений.

Исходя из этого существует необходимость в поиске средств, улучшающих герметичность анастомоза и ускоряющих процесс регенерации в области наложенного кишечного анастомоза.

В последнее время, появился интерес к применению аутоплазмы в дерматологии, где ее используют как фактор влияющей на регенерацию, который значительно уменьшает время заживление ран [13-14].

Аутоплазма является естественным источником сигнальных молекул, после активации тромбоцитов их гранулы дегранулируют и высвобождают цитокины, которые модифицируют периклеточную микросреду [11,с. 1; 15,16].

Аутоплазма – это производное крови, которое определяется как составная часть плазмы аутологичной крови с концентрацией тромбоцитов, превышающей начальный уровень. Аутоплазма содержит не только высокий уровень тромбоцитов, но и полный набор факторов свертывания, последние обычно остаются на своих нормальных физиологических уровнях [17-19].

На сегодняшний день становится все более и более популярным вопрос клеточного воздействия в отношении регенерации ран [20]. Тромбоциты являются первыми типами клеток крови, реагирующими на рану, также известно, что они способствуют восстановлению тканей путем использования факторов роста и других активных веществ [21].

Факторы роста, которыми обладают тромбоциты, принято относить к группе полипептидных молекул. Эти молекулы имеют разное строение и обладают различными механизмами действия. Описываются такие факторы роста, как например, инсулиноподобный фактор роста (IGF), PDGF - тромбоцитарный фактор, TGF- β - фактор трансформации, фактор развития сосудистого эндотелия - VEGF, эпителиальный фактор - EGF. Также уже было показано, что вышперечисленные факторы могут быть связаны с различными митогенными и хемотаксическими свойствами. Как известно, эти свойства являются основополагающими при заживлении ран [15,с. 41].

С каждым годом количество статей, посвященных применению аутоплазмы, публикуемых в международных рецензируемых журналах, увеличивается в геометрической прогрессии [8,с. 34; 13,с. 53; 22-26].

На сегодняшний день применение обогащенной тромбоцитами плазмы происходит повсеместно в клинической практике, так как высокое содержание факторов роста должно способствовать лучшей регенерации ткани. Несмотря на большое количество исследований, посвящённых влиянию PRP на регенерацию кишечного анастомоза, все еще не до конца изучено влияние аутоплазмы на процесс спайкообразования [27]. Стандартное использование PRP производят путем применения метода пропитывания кишечных стенок перед наложением анастомоза, однако применение PRP методом инъекции, который хорошо зарекомендовал себя в других областях медицины, не применялся при кишечном анастомозе [28].

Регенерация кишечного анастомоза, является важным процессом в хирургической практике, так как нарушение целостности кишечных анастомозов приводит к расхождению раны и как следствие, высокому уровню смертности. Критическим временем для формирования кишечных анастомозов являются первые 3 дня [29,30], когда сформированная рана нестабильна и основная нагрузка приходится на созданный шов, было бы полезно стимулировать регенерацию кишечного анастомоза.

Именно в этот период факторы роста, секретируемые тромбоцитами, могут оказать ключевую роль в регулирование миграции кишечных эпителиальных клеток и регенерации анастомоза.

Необходимо отметить, что многие экспериментальные исследования, связанные с определением прочности сформированных кишечных анастомозов, в той или иной степени основываются на определении прочности на разрыв при повышении внутрикишечного давления [31,32], однако, по нашему мнению, показатели регенерации анастомоза необходимо дополнить, путем оценки прочности кишечного анастомоза на основании морфометрических показателей

Цель исследования

Улучшение результатов резекционных оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте в неотложной хирургии путем использования, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и ускорения процессов регенерации в зоне анастомоза.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи

1. Изучить эффективность различных методов применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зоне межкишечного анастомоза в эксперименте.

2. Доказать механическую прочность, а также изучить течения регенеративного процесса сформированных анастомозов путем инъекции, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в эксперименте.

3. Разработать способ профилактики несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов с использованием, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

4. Оценить влияние применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на процесс заживления желудочно-кишечного анастомоза и течение раннего послеоперационного периода в условиях экстренной хирургии.

5. Провести сравнительную оценку результатов лечения в группах пациентов с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в области желудочно-кишечного анастомоза и без нее.

Объект исследования

1. Для экспериментального исследования использовано 93 лабораторных животных (кролик, породы шиншилла). Исследование проведено в Институте экспериментальной биологии им. Ф.М. Мухамедгалиева, Казахстан, Алматы.

2. Для клинического исследования использованы данные обследования и хирургического лечения 100 пациентов, поступивших в экстренном порядке в РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы и ЦРБ Карасайского района с 2019 по 2020 годы.

Методы исследования

Экспериментальный; Клинический; Инструментальный; Морфологический; Гистологический.

Научная новизна работы

1. Впервые разработан и применен в эксперименте способ профилактики несостоятельности межкишечных анастомозов путем применения,

обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (№2018/0657.1, от 24.09.2018, приложение А).

2. Получены качественно новые данные о динамике морфофункциональных изменений в сформированном анастомозе в различные сроки эксперимента и определены пороговые уровни несостоятельности межкишечных анастомозов.

3. Впервые в экспериментальном исследовании доказана механическая прочность сформированных межкишечных анастомозов путем использования, предложенного способа применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

4. Обоснованы новые данные о влиянии обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на процесс спайкообразования в условиях эксперимента.

5. Разработан способ улучшения регенерации желудочно-кишечных анастомоза путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (Патент РК №2019/0691.1, от 19.03.2021 приложение А).

6. Разработан способ профилактики несостоятельности анастомозов ЖКТ путем использования инъекционного метода введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в условиях экстренной хирургии (Евразийский патент (№2019/068, от 18.09.2019, приложение С).

7. Показан характер течения послеоперационного периода с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при наложении желудочно-кишечных анастомозов в условиях экстренной хирургии.

Практическая значимость

1. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы усиливает уровень регенеративного процесса и снижает выраженность воспаления в зоне сформированного межкишечного анастомоза.

2. Применение предлагаемого метода профилактики межкишечной несостоятельности увеличивает не только физическую, но и биологическую герметичность сформированных кишечных анастомозов

3. Способ профилактики несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов путем использования, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в условиях экстренной хирургии технически прост в исполнении, безопасен и существенно не увеличивает времени оперативного вмешательства.

4. Профилактика несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы позволяет достоверно уменьшить частоту осложнений.

Внедрение

Патент на изобретение РК №2018/0657.1, от 19.12.2019 «Способ улучшения регенерации кишечного анастомоза путем применения аутологичной плазмы в эксперименте».

1. Патент на изобретение РК №201/0691.1, от 19.03.2021 «Способ улучшения регенерации желудочно-кишечных анастомоза путем применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы».

2. Евразийский патент на изобретение (№2019/068, от 18.09.2019) «Способ улучшения регенерации желудочно-кишечных анастомозов путем применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в условиях экстренной хирургии».

3. Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ ЦГКБ г. Алматы «Роль PRP терапии в регенерации желудочно-кишечных анастомозов при перитоните» (Приложение D).

4. Акт внедрения в ГКП на ПХВ ЦРБ Карасайского района «Способ применения PRP терапии для улучшения регенерации желудочно-кишечных анастомозов при перитоните» (Приложение D).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Применение инъекции, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зоне желудочно-кишечного анастомоза, усиливает регенеративный процесс, снижает уровень воспаления в зоне шва и выраженность спаечного процесса, увеличивая физическую и биологическую герметичность сформированного анастомоза.

2. Использование обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в условиях экстренной хирургии при вмешательствах на желудочно-кишечном тракте с формированием анастомозов достоверно снижает частоту развития несостоятельности сформированных анастомозов и сокращает количество релапаротомий.

3. Профилактика несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов путем применения «инъекционного» метода введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зону анастомоза безопасна, эффективна и может быть использована в условиях экстренной хирургии.

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования внедрены в клиническую практику хирургических стационаров РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы, а также ЦРБ Карасайского района и оформлены в виде актов внедрения и 2-х патентов на изобретение РК и одного патента на изобретения Евразийского патентного ведомства. По материалам диссертации опубликованы 7 печатных работ, из них 1 статья с импакт-фактором, индексируемом в базе данных Scopus, а также 6 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, а также в материалах 3 международных и республиканских научно-практических конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений и обозначений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, включающего выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 32 рисунками, 29 таблицами. Библиографический указатель включает 174 источника.

1 ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АНАСТОМОЗОВ КИШЕЧНОГО ТРАКТА (обзор литературы)

1.1 История развития наложения кишечных анастомозов. Механические и биологические аспекты несостоятельности кишечного анастомоза

Еще с глубокой древности медицина пыталась проводить попытки зашить кишечную рану. Интересным фактом является то, что, до 18 века кишечные раны ушивались узловыми или непрерывными швами, при этом края раны всегда соединялись «встык» [31,с. 25; 33,34].

Эпоха развития кишечного шва наступила в конце 18 века. Идеи по созданию кишечного анастомоза, бурными темпами развивались как в экспериментальной, так и клинической практике соответственно [35,36].

В 1812 году впервые на кроликах хирурги экспериментаторы показали значение слоев кишечной стенки и влияние плотного контакта сшиваемых концов кишки по всей окружности на состоятельность и исход операции [35,с. 45].

Особая важность по сопоставлению оболочек стенки кишки, описана в научно-исследовательских работах французского анатома и физиолога Битчат М.Ф. Полученные данные в ходе проведенного исследования привели к началу развития инвертированных швов и уже в 1824 году Джоберт А. предложил внести в клиническую практику использование однорядного сквозного кишечного шва при формировании кишечных соустьев [37].

Знаменитый хирург Ламберт А. в 1826 году также показал, насколько важно соблюдать особые принципы и технику при наложении кишечного анастомоза. Отличительной особенностью «законов Ламбера» является то, что они до сих пор остаются актуальны [38,39].

Он подчеркнул важность сопоставления серозных поверхностей. С его исследований началась история развития вворачивающихся швов. Именно он предложил шов, который можно описать как однорядный серозно-мышечный с формированием узлов на серозной оболочке.

Однако, по мнению исследователей тех лет, применение серозно-мышечного шва вызывали серьезные осложнения, одним из которых было развитие кровотечения из области шва, так как при этом способе не прошивается обильный сосудами подслизистый слой [40-42].

Н.И. Пироговым в 1865 году было предложено использование однорядного узлового экстрамукозного шва с формированием узлов на серозной оболочке. В 1875 году Чеснейший-Баришевский с помощью эксперимента доказал, что шов, предложенный Пироговым, является надежным и вызывает минимум осложнений [43,44].

Однако, исследования по улучшению хирургической технологии при формировании кишечных анастомозов на этом уровне не остановилась и в 80 году 19 века В. Черни предложил для оперативной хирургии первый в истории

двухрядный шов. Уникальность данной методики заключалась в том, что в нем был применен шов Ламбера, обеспечивающий прочность, в то время как герметичность обеспечивал шов Черни. Таким образом, внутренний шов предотвращал поступление содержимого ко шву Ламбера, а также сопоставлял слизистые и подслизистые слои [45].

Согласно технике формирования анастомоза по Черни, вкол иглы выполняется со стороны слизистой оболочки, по направлению к подслизистому и мышечному слою, а затем выполняется повторная манипуляция в обратном направлении на противоположной стенке. Со временем данная технология претерпела многие изменения, что стало результатом появления новых модификаций [46,47].

К примеру, Альбертом был предложен сквозной шов, у которого узел располагался на серозной оболочке в качестве первого ряда швов, другие модификации предлагали применять сквозные одинарные швы с расположением узлов в просвете полого органа или в качестве первого ряда использовать сквозную непрерывную методику формирования анастомоза [48,49].

Одним из первых хирургов, которые продемонстрировали отличительную особенность подслизистой основы кишечной стенки, был американский хирург Холстед. Ему принадлежит открытие того, что именно подслизистый слой участвует в формировании надежной конфигурации стенки кишечной трубки. Дополнительно, он продемонстрировал, что те швы, которые вовлекают только серозный и мышечный слои, не отличаются своей надежностью [50-52].

В своих исследованиях Холстед делал акцента на умение выполнения кишечного анастомоза хирургом - «желательно чтобы он был наложен в относительно чистых условиях без гематом и ишемизированных тканей».

Будучи выдающимся хирургом, в работе Холстед достаточно часто прибегал к однорядному матрацному шву при формировании кишечных соединений [53].

Таким образом, становится понятно, что Холстед был противником применения двухрядной технологии и более того, считал, что второй ряд при формировании анастомоза является фактором риска, нежели гарантом надежности.

Согласно истории абдоминальной хирургии, видно, что споры, которые начались более полутора века назад между приверженцами однорядного шва и двухрядного шва до сих пор актуальны [54,55].

В клинике кафедры хирургии Алматинского государственного института усовершенствования врачей разработан однорядный непрерывный обвивной серозно – мышечно – подслизистый шов, который зарекомендовал себя как один из надежных способов формирования анастомозов кишечного тракта. Согласно Г.А. Ахмеджановой и Т.А. Султаналиева [55,с. 27], при этом обеспечивается равномерное и плотное сопоставление одноименных слоев кишечной стенки без образования тканевого валика и диастаза слизистой, создаются оптимальные условия для регенерации тканей анастомоза. Таким

образом, эффективность данного шва была показана в доклинических и клинических испытаниях [56].

Мы считаем, что данный фактор связан с теми длительными обсуждениями, которые были опубликованы в журнале «Хирургия» в середине 20 века, так как большая часть публикаций была в пользу двухрядной технологии, в связи с чем появилась целая «школа» приверженцев двухрядной технологии. Также это можно объяснить тем, что двухрядный шов обладает хорошими показателями герметичности и адаптации между серозных поверхностей [57,58].

Исходя из этого, некоторые авторы считают, что двухрядная методика отличается надёжностью. К примеру, А.В. Вишневский писал, что двухрядный шов при своей увеличенной механической прочности, может в некоторых случаях предотвратить трагические последствия и даже предопределить исход операции [59].

Несмотря на развитие различных способов наложения кишечного шва в настоящее время все еще остается актуальной проблемой его несостоятельность [48,с. 45].

Проведено огромное количество исследований в попытке уменьшить это потенциально угрожающее жизни осложнение, однако, решение данной проблемы до сих пор не известно [59,с. 131;60-62].

Развитие несостоятельности не только связано со смертностью, но также удлиняет пребывание в стационаре и увеличивает расходы на стационарное лечение. Дополнительно, несостоятельность анастомоза ухудшает исходы у пациентов со злокачественными новообразованиями или сопутствующими заболеваниями, приводя к снижению выживаемости и функционального исхода [63].

В процессе использования и применения различных способов и техник наложения кишечного анастомоза одновременно проводились исследования в области изучения механических и биологических свойств кишечных анастомозов.

Так, например, первая экспериментальная методика по изучению механических и биологических свойств наложенных кишечных анастомозов была предложена в 1853 году Пагетом Д. Основной задачей данной методики являлось измерение силы, растягивающей края сшитого анастомоза для возникновения ее разрыва [64].

В результате полученных данных от множества исследований в этой области было определено, что в первые четверо суток после сформированного анастомоза механическая прочность кишечных анастомозов обусловлена только имеющимся швом.

Швы обеспечивают надежность анастомоза в первые четверо суток, далее значение швов ослабевает, что связано с регенеративной способностью кишечника [65,66].

Одной из используемых методик по определению механических и биологических свойств кишечных анастомозов является определение давления на разрыв.

Сущность данной методики заключается в растягивании изнутри кишечника газом или жидкостью при наложенном анастомозе, с целью определить зону утечки, а также давление, при котором это произошло (давление на разрыв).

Далее многочисленные исследования наложенных анастомозов с помощью методов пневмо-гидрокомпрессии выявили, что механическая прочность шва после операции значительно уменьшается к 3–4 дню, однако затем резко увеличивается, а уже к седьмым суткам достигает начальной прочности, равной прочности неповрежденной кишки [65,р. 5].

Полученные данные говорят о большом влиянии техники наложения кишечного анастомоза на состоятельность. Показатели давления разрыва и силы растяжения до четырех суток после формирования анастомоза практически полностью зависят от механической прочности шва и техники его наложения [67].

Однако, первым в исследование механических свойств кишечных анастомозов был Кирпатовский И.Д. [68]. В своем исследовании он писал, что, все слои стенки кишки имеют различные механические показатели и по-разному способны обеспечивать надежность межкишечного анастомоза. Также он сделал акцент на том, что слой, который способен действительно сдерживать шов - подслизистый, а не серозный и мышечный слои, как считалось до его исследований [68,с. 54].

Во время своих экспериментальных работ с лабораторными животными, в отношении швов, которые захватывали и не захватывали подслизистую оболочку, и также изучая прочность отдельных слоев кишки, он описал такие выводы:

1. Не получится соединить только серозные оболочки, как это рекомендуется авторами

2. Не получится прочно сшить только серозную и мышечную оболочки. Это понятно тому, кому известно сопротивление, оказываемое слоями кишки по отношению к игле. При этом, шов, вовлекающий только серозный и мышечный слои, имеет свойство прорезываться, и, поэтому, доверять этому шву не следует.

3. Каждый отдельный шов должен включать в соединение необходимое количество подслизистой основы. Это объясняется тем, что «нить из подслизистой оболочки гораздо прочнее, чем широкая полоса из всей толщины серозно-мышечного слоя» [66,с. 118; 69].

Следующим этапом изучения кишечных анастомозов стало появление разрывного аппарата, который позволил определить не только силу, возникающую в живых тканях при разрыве, но и также деформацию, которая сопровождает разрушение. Данная методика изучения тканей принадлежит японскому ученому Хироши Ямада [68,с. 56;70]. В основу его исследований

легло изучение деформации материала при нарастающей скорости нагрузки. Хироши был первым исследователем, которому удалось получить первый участок «кривой» деформации – напряжения в отношении стенки кишки [60, с. 41; 68, с. 58].

Необходимо отметить, что Ямада продемонстрировал, что механические свойства трупного полого органа и взятого интраоперационно при некоторых условиях хранения не меняются.

Так же он показал схожесть механических свойств стенок полых органов человека и сельскохозяйственных животных.

Однако, в последствии мы наблюдаем, что после Х. Ямада работ в области изучения механических свойств анастомозов с использованием современных и более точных методик не проводилось.

На данный момент установлено, что восстановление ран желудочно-кишечного тракта протекает, в основном, также, как и заживление ран других мягких тканей. Таким образом, определяются три фазы процесса восстановления.

Изначально развивается воспалительный ответ с образованием фибриновой пленки, которая соединяет поверхности раны. По прошествии трех-четырех часов ткани инфильтрируется почти полностью полиморфноядерными лейкоцитами, в дальнейшем их количество увеличивается. Далее происходит их лизис, и освобождаются цитоплазматические гранулы [71,72].

Воспалительная фаза завершается к третьим – четвертым суткам путем появления моноцитов, фибробластов и развитию неоангиогенеза. В случае отсутствия инфекционного либо другого воспалительного процесса в зоне анастомоза возникает фаза фиброплазии.

Отмечается значительное повышение количества коллагена, что и приводит к увеличению механической прочности. В этот момент уровень фибробластов снижается и повышения уровня коллагена не происходит. Коллагеновые волокна перестраиваются и распределяются по линиям деформации. В тех тканях, в которых наблюдается значительный уровень коллагена, таких как кожа и фасциальные образования, наблюдается повышение прочности во время перестройки волокон. Максимальные показатели прочности в фасциях наблюдаются примерно через несколько месяцев [73,74].

Желудочно-кишечный тракт является тканью, обладающей наименьшим количеством коллагена, в связи с чем, и прочность в течение первой недели сформированного анастомоза, даже по прошествии четырех дней, все еще будет зависеть от техники наложения шва [48, с. 46].

Так как полемика и дискуссии в области техники наложения кишечного анастомоза уходят в прошлое, именно воздействие на биологические факторы, влияющие на заживление межкишечных анастомозов, в настоящее время являются первоочередной задачей.

Основной структурной единицей биологического фактора являются коллагеновые волокна подслизистого слоя.

Многими исследованиями доказано, что механическая прочность швов, и, соответственно, прочность анастомоза в значительной мере зависят от уровня коллагена в подслизистом слое кишки [75], а способность коллагена предотвращать швы от прорезывания зависит от того, в какой мере изменена гемо- и плазмоциркуляция в зоне сформированного соустья анастомоза [76].

Таким образом, прочность кишечного анастомоза значительно зависит от уровня кровоснабжения и плазмоотока, а в случае их нарушения может развиваться несостоятельность [77-79].

В настоящее время патогенез возникновения несостоятельности кишечного анастомоза достаточно хорошо освещен.

Так, например, для формирования несостоятельности кишечного анастомоза необходимо следующее:

- Местный некроз стенки кишки в зоне наложенного анастомоза
- Снижение репаративных механизмов от скорости снижения прочности кишечной стенки.

Данные механизмы имеют общую базовую основу – нарушения микроциркуляции в области наложенного анастомоза, что в итоге приводит к образованию некроза участка ткани.

Причинами несостоятельности кишечного анастомоза может, являться:

1. Зона нарушений крово- и плазмостока возникшая в результате сильного затягивания узла, или часто наложенных стежков и более плотное соприкосновение краев;
2. Увеличение внутри просветного кишечного давления, что может быть вызвано парезом кишечника;
3. Системная гипотензия, которая может привести к недостаточности микроциркуляции.

По данным источников литературы факторами возникновения несостоятельности кишечных швов являются не возраст и метаболизм, а хирургическая техника и исходное состояние, в том числе механические свойства кишечной стенки [80,81].

Так, например, проведенное исследование на 800 пациентах, перенесших резекцию кишечника и наложение кишечного анастомоза, показало, что на угрозу несостоятельности анастомоза не оказывают влияния интраоперационная гипотензия, уровень мочевины, анемия. К таким же факторам относятся и билирубинемия, осложнение перитонитом или кишечной непроходимости, а также не влияют такие препараты как цитостатики, кортикостероиды и препараты химиотерапии [82,83].

Значимым фактором, который лежит в основе состоятельного кишечного соединения, является технология применяемого шва. Из зарубежных и отечественных источников литературы известно, что методология формирования соустья значительно влияет на уровень изменения кровообращения и плазмостока в области соединяемых кишечных трубок. Также от методики наложения зависит плотность прижатия краев и корректность сопоставления слоев кишечной стенки относительно друг друга.

Согласно статистическим данным, несостоятельность кишечного шва развивается от полутора до трех процентов случаев после операций на желудке и ДПК, а также от 2,8 до 8,7% при формировании соединений на тонкой кишке и от 4 до 32% на толстом кишечнике. Вытекающая отсюда проблема негерметичности кишечного шва и последующее развитие осложнений являются причиной разработки новых техник закрытия кишечного шва [84].

Исходя из этого, «идеальной» может считаться технология, которая бы отвечала следующим требованиям – она должна изменять микроциркуляторные процессы в кишечной стенке настолько минимально, насколько это возможно, при этом создавать корректное сопоставление всех слоев относительно друг друга. Дополнительно, методика должна отвечать требованиям механической прочности анастомоза [84,с. 18; 85]. Использование дополнительных процессов, направленных на ускорение репарации в области сформированного соустья, может значительно улучшить результаты и снизить уровень несостоятельности.

Таким образом, основными предикторами, обеспечивающими состоятельность кишечного анастомоза, являются не только механические свойства, но и биологические показатели тканей в сформированном кишечном анастомозе. Так как, дискуссия по поводу выбора техники наложения кишечного шва осталась в прошлом и решена, то вопрос о применении факторов, влияющих на биологические свойства регенерации кишечного анастомоза, остается актуальным и требующим решения.

1.2 Анализ причин несостоятельности анастомозов желудочно-кишечного тракта у пациентов с заболеваниями и травмами органов желудочно-кишечного тракта

Очевидно, что положительный исход операций, проводимых на желудочно-кишечном тракте, в значительной мере зависит от уровня хирургических методов наложения анастомоза.

На сегодняшний день в мировой практике желудочно-кишечной хирургии существует огромное количество различных способов и методов наложения анастомоза, что затрудняет выбор к единому подходу [86,87].

Осложнения, возникающие на фоне перенесённой операции на органах желудочно-кишечного тракта не всегда связаны с неправильной техникой наложения анастомоза [88].

Осложнения после резекции и наложения анастомоза охватывают широкий спектр клинических проявлений, куда входят кровотечения, стриктуры, несостоятельность и перфорация. Осложнения могут проявляться значительным спектром симптомов, которые могут проявляться остро или отсрочено. Несостоятельность анастомоза может приводить к развитию септического шока или с менее выраженными симптомами, такими как дискомфорт или кишечная непроходимость. Современные технологии позволили выявить многие наиболее опасные осложнения при формировании анастомоза. К примеру, кровотечение из анастомоза часто можно лечить с

помощью эндоскопического клипирования или прижигания, когда место анастомоза находится в пределах досягаемости эндоскопа [88,с. 25].

Многочисленные исследования в данной области, давно раскрыли секрет, какие слои следует сшивать и что для этого нужно сделать. В том числе и оказывать бережное отношение к слизистой оболочке, учитывая ее чрезвычайную чувствительность к травматизации при наложении швов [89,90].

Так, например, образовались определенные постулаты при проведении операции по наложению анастомозов, которые заключаются в уменьшении частоты использования сквозных обвивных швов, использованию только атравматических игл, снижению количества (или полный отказ) зажимов и пинцетов, имеющих жесткие контактные плоскости. Данные условия, несомненно, уменьшают травматизацию слоев кишечника и риск развития краевого нарушения кровообращения [91-93].

Тем самым правильно сопоставление подслизистого слоя, а также соприкосновение серозно-серозного слоя обеспечивает надежность сформированному анастомозу.

Однако, несмотря на тщательную хирургическую технику наложения анастомоза, даже безупречные швы, обладающие физической герметичностью, проницаемы для микроорганизмов и не дают гарантии в дальнейшей регенерации сформированного анастомоза.

Егиев В. Н. и Пеллино Ж в своих научно исследовательских работах о причинах несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза сформулировали определенные клинико морфологические условия и принципы которые должны соответствовать выше упомянутые анастомозы [94,95]:

Первое это создание максимально физиологического положения и анатомически точного сопоставления сшиваемых анастомозов, что только так может способствовать полному восстановлению в максимально короткие сроки;

Второе, сформированный хирургический шов должен оказывать минимальное воздействие на микроциркуляторное русло, а также точно сопоставлять края и слои;

Третье, прочность сформированного анастомоза должна быть соотносимой самому большому давлению в полости, а морфологически заживление сшиваемых концов должно соответствовать первичному заживлению ран;

Четвертое для обеспечения полноценного кровоснабжения сформированного анастомоза, необходимо уделять внимание надежности гемостаза не только со стороны брыжейки, но и из стенки непосредственно кишки;

Пятое, использованный шовный материал должен не обладать свойствами реактогенности и капиллярности;

Шестое, сформированный кишечный анастомоз, а именно кишечный шов должен быть простым в исполнении и легко выполняемым, с обязательным соблюдением принципов асептики и антисептики.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из современных способов соединения полых трубчатых органов, а именно создание кишечного анастомоза в полной мере не может гарантировать их сто процентную состоятельность.

Исходя из этого, практически каждый способ формирования анастомозов может вызывать несостоятельность кишечных анастомозов.

Согласно литературным данным, причины развития осложнений после наложения анастомозов можно объединить в несколько категорий.

Первая категория (самая популярная) — ятрогении и ошибки не только технического, но и тактического характера. Во второй категории находятся неочевидные обменные изменения в организме пациента, которые ведут к нарушению иммунобиологических процессов и ингибированию регенерации.

Согласно литературным данным, частота развития несостоятельности анастомозов полых органов вследствие ятрогений варьируется от 50 до 80% [96-99].

Очень частым тактическим нарушением со стороны хирургов является нарушение оценки жизнеспособности стенки кишки при ОКН и ущемлении грыж. Возможно причиной данного обстоятельства являются не разработанные или удвержденные стандарты по оценки глубине поражения кишечной ткани на фоне длительной ишемии.

Существующие же международные стандарты, такие как рекомендации определения жизнеспособности кишечной стенки имеет много недостатков, так как носят сугубо субъективный характер, так как основываются только на определения цвета, внешнего вида серозной оболочки кишки, а также определению пульсации и перистальтики.

К ошибкам при формировании анастомозов также можно отнести такие действия хирургов, как выполнение клиновидного удаления некротически трансформированных участков, сопутствующая инвагинация странгуляционной борозды серозно-мышечными стежками, а также чрезмерно экономные объемы в резекции кишки.

Описывается, что в вышеперечисленных условиях кишечный шов может быстро терять свою стабильность. Это является результатом того, что в первую очередь в организме пациента могут развиваться значительные нарушения, которые связаны с кишечной непроходимостью, а также соединяются ткани, у которых существует разнородность морфологических изменений [100,101].

Исходя из данных отечественных и зарубежных источников, развитие несостоятельности швов после формирования межкишечных и желудочно-кишечных соединений является причиной перитонита у четвертой части пациентов, а дестабилизация швов культи ДПК у 7% пациентов. Исходя из этого, нарушение целостности кишечного анастомоза является причиной перитонита и летальных случаев у 32% пациентов [102,103].

В формировании несостоятельности межкишечных и желудочно-кишечных анастомозов значимую роль имеют технические ошибки, возникающие при операции. Такими ошибками зачастую считаются соединение

тканей с нарушенной целостностью, а также при наличии отека или нарушенного микроциркулярного кровообращения; травматизация стенки полого органа инструментарием; наложение очень частых швов, что ведет к снижению кровоснабжения и некрозам стенки кишки; наложение очень редких швов, которые не позволяют добиться необходимой герметизации; прокалывание кишечной стенки насквозь при формировании второго ряда серозно-мышечных швов [104].

Также есть данные, что не всегда в развитии несостоятельности анастомозов главную роль играет техника формирования. Необходимо оценивать и факторы, связанные с общим состоянием пациента, и характер патологии. Эти факторы часто могут оказывать отрицательное действие на скорость восстановительных процессов, а именно на репарацию в зоне кишечного анастомоза.

По данным зарубежных авторов, послеоперационный перитонит был причиной летального исхода у 68% пациентов, которые перенесли резекцию желудка при оперативном лечении рака, при общей летальности более 11%. В результате резекций толстого кишечника по поводу злокачественных образований от перитонита умерло 22 пациентов, что составило около 23% [105,106].

Существуют данные, что заживление любого соединения желудочно-кишечного тракта, сформированного оперативным путем, обязательно должно проходить через этап гнойного воспаления и именно данный этап носит определяющий характер для определения эффективности различных технологий формирования анастомоза [104,с. 55; 107].

Таким образом, в том случае, когда гнойные процессы в соединяемых тканях превалируют над процессами репарации, очень часто развивается несостоятельность анастомоза [108].

Контрольная характеристика швов в различных отделах ЖКТ показала, что является ошибкой механический перенос метода наложения шва, специально разработанного для одного отдела пищеварительного тракта, на другие отделы [109].

Ярким примером может служить факт того, что способ формирования соустья на тонкой кишке не может быть механически транслирован на формирование соединения более толстых отделов ЖКТ, например пищевода, а методика наложения швов пищевода не может быть транслирована на формирование толстокишечного соустья. Таким образом, нельзя назвать общего унифицированного способа формирования соединений для всего пищеварительного тракта [110].

Можно сделать вывод, что при исследовании кишечного шва существует необходимость в совместном исследовании метода соединения тканей и условий, в которых данное соединение должно находиться [110,р. 1371; 111].

Также были обнаружены исследования, в которых авторы показывают, что одним из наиболее важных сегментов при несостоятельности анастомоза

желудочно кишечного тракта является нарушение функции микроциркуляторного русла в области сформированного анастомоза.

Экспериментальные исследования показали, что при формировании кишечного соустья происходят значительные изменения гемодинамики, в результате чего развивается гипоксия за счёт дефицита микроциркуляции и межкапиллярного обмена [112].

Все эти нарушения ведут к отёку и очаговым кровоизлияниям, что в свою очередь замыкает порочный круг изменений местной гемодинамики. Также, отмечается, что при данном процессе снижается напряжение кислорода, в частности в первые трое суток после операции.

Некоторые исследования гемодинамики в зоне соустья показали [113,114], что важнейшими факторами для обеспечения герметичности анастомоза в ЖКТ являются:

1) Функционирование полноценного прямого сосуда, который способен обеспечивать гемодинамическую функцию в стенке полого органа, который вовлечен в соединение;

2) Формирование наружного ряда швов в близости с прямым сосудом;

3) Обеспечение постоянного достаточного уровня артериального давления;

4) Недопущение растяжения кишечной петли в области анастомоза.

Авторами в своих работах рекомендовано выдерживать на предоперационном и постоперационном этапах ведения пациента системную нормотензию в целях предупреждения развития несостоятельности анастомоза [114,с. 4061].

Также исследования, выполненные авторами, продемонстрировали, что в прямой зависимости от способа наложения шва и вида применяемого шовного материала находятся и фитильные свойства наложенных лигатур. В таких условиях происходит снижение регенерации соединенных тканей рядом с лигатурами и кишечной раной. Таким образом, значительно изменяется процесс регенерации тканей в худшую сторону и увеличивается воспалительная реакция в зоне соустья [114,с. 4061].

Существует классификация, определяющая фитильность лигатур как выраженную, умеренную или не определенную, а воспалительную инфильтрацию в зоне соединения стенок кишки как высокую, умеренную и незначительную [115-118].

Как известно, отторжение лигатур практически всегда сопровождается некрозом тканей, что в значительной мере нарушает репаративные процессы в тканях в области сформированного соустья.

В первые сутки после резекции и формирования анастомоза в области наложенного шва как макро, так и микроскопически можно определить значительные, незначительные и умеренные некротические очаги. Описано, что в процессе восстановления тканей в области наложенного шва часто определяются множественные «непостоянные» микроабсцессы, отрицательно влияющие на заживление тканей [119].

После выполнения резекции и формирования анастомозов в области наложенных швов часто начинается спаечный процесс. Его объем напрямую зависит от проявлений перитонита, травмирования серозной оболочки, а также метода формирования шва и его качества.

Уже было доказано, что из-за микробной проницаемости лигатуры из просвета кишки, микробиом кишечника может выйти на поверхность серозной оболочки, при этом вызывая её воспаление, что неуклонно ведет к увеличению спайкообразования [120,121].

Существующий термин «функциональная полноценность анастомоза» уже длительное время применяется для оценки состояния соединения в отдалённом послеоперационном периоде. Функция анастомоза, как известно, находится в значительной связи с правильностью наложения кишечного шва, наличием или отсутствием осложнений, а также сильно связана с репаративными особенностями тканей вокруг сформированного соединения.

Несостоятельность анастомоза является тяжёлым и угрожающим осложнением после выполнения резекций на полых органах - пищеводе, желудке и кишечнике. Несостоятельность находится в зависимости не только от качества сформированного шва, но и общего состояния организма, ангиоархитектоники вовлеченных в соустье участков органов и развития перитонита.

Исходя из вышеизложенного, при исследовании швов для наложения анастомозов, необходимо брать в учет не только способ формирования шва, который применяют для соединения тканей анастомоза, но и корректность соблюдения главных принципов формирования соустьев на операциях на ЖКТ. Текущее обстоятельство необходимо учитывать при практическом использовании технологии формирования анастомозов для уменьшения влияния факторов, которые могут быть причиной несостоятельности анастомозов.

Известно, что для уже сформированных анастомозов между полыми органами (желудочно-кишечными и межкишечными) самым критичным считается период времени от 3 до 5 суток после операции, а для соединений, произведенных на толстой кишке - от трех до семи суток. Данные временные периоды определены на основании того, развитие несостоятельности сформированных анастомозов наблюдаются очень редко в данные временные промежутки [122,123].

Очень часто, в работе хирургов клиницистов обнаруживаются формирование инфильтратов в области сформированных желудочно-кишечных анастомозов, а во время выполнения отдаленных релапаротомий в области желудочно-кишечного анастомоза обнаруживаются конгломераты из слипшихся кишечных петель и/или сальника.

Наблюдения демонстрируют, что зачастую в условиях, когда анастомоз накладывается достаточно опытным хирургом, правильно выбран кишечный шов, то выполнение соединения полых органов ЖКТ достаточно безопасно и возможно предотвращение формирования несостоятельности кишечных анастомозов.

К факторам, которые ответственны за увеличение риска несостоятельности анастомоза, также относят наличие сахарного диабета. При объединенном анализе 66 457 пациентов (7936 с диабетом и 58 521 без диабета) было показано, что у пациентов с диабетом был значительно более высокий риск развития несостоятельности (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,84–3,16, $p < 0,001$) [124].

В найденной литературе сниженный гликемический контроль и гипергликемия связаны с нарушением заживления ран и повышенной восприимчивостью к инфекциям, что приводило к повышенному риску послеоперационных осложнений [124, р. 267]. Кроме того, гипергликемия приводит к нарушению воспалительной реакции, локальной вазодилатации, адгезии нейтрофилов, хемотаксису и фагоцитозу. Эти эффекты приводят к снижению периферического кровотока и ангиогенеза, что в итоге замедляет заживление ран. Такие иммунологические и физиологические изменения негативно сказываются на анастомозах и увеличивают частоту инфекционных осложнений, что приводит к ухудшению результатов оперативного вмешательства.

Идентификация факторов риска несостоятельности кишечных анастомозов, была в центре внимания многих исследований. Возраст старше 65 лет, избыточный вес, предоперационная сердечная недостаточность, нарушение функции легких, болезни сердца, инсулинозависимый диабет, курение в анамнезе и употребление стероидов являются важными предоперационными предикторами [125].

Таким образом, проблема развития несостоятельности швов анастомоза при операциях на органах брюшной полости является одной из самых актуальных в практической хирургии, что только подчеркивает необходимость и важность поиска надёжных способов профилактики и ведения пациентов данной категории.

1.3 Современные способы профилактики несостоятельности анастомозов на желудочно-кишечном тракте

По данным некоторых авторов [125, р. 113; 126] все способы улучшения рядов швов анастомозов, а также методики профилактики их несостоятельности, можно разделить на следующие группы:

- 1) Снижение давления в просвете кишки;
- 2) Модернизация способа формирования кишечных швов;
- 3) Выбор оптимального шовного материала;
- 4) Пластическое улучшение швов аутотрансплантатами;
- 5) Анастомозирование в асептических условиях;
- 6) Применение для укрепления швов биологических и адгезивных материалов.

Основной задачей данных способов является увеличение репаративных процессов в области соустья, а также улучшение гемодинамики и повышение биологической герметичности анастомозов.

Особое значение для уменьшения риска развития несостоятельности сформированных анастомозов имеет не только метод наложения кишечного шва, но и используемые шовные материалы. Известно, что к шовному материалу предъявляются такие свойства как биосовместимость, что выражается в минимальной тканевой реакции [127,128].

Шовный материал должен обладать определёнными физическими показателями, таким как прочность и манипуляционные характеристики. Нить должна быть максимально атравматичной и биodeградационной, при этом скорость рассасывания материала должна соответствовать скорости заживления раны.

Эти показатели обладают значительной важностью, так как любая лигатура в любом случае считается инородным телом и нарушает заживление раны. Часто используемые в полостной хирургии шёлк и кетгут, не совсем отвечают требованиям, которыми должен обладать шовный материал для сшивания полых органов. Кетгут, который до последнего времени был единственной рассасывающейся нитью, обладает выраженными недостатками, такими как алергизирующий эффект и способность вызывать воспаление соединяемых тканей.

Кроме того, согласно данным некоторых источников, при использовании шёлковых шовных материалов вирулентность микрофлоры увеличивается почти в 1000 раз [129].

В отношении других шовных материалов, таких как лавсан и капрон, можно сказать, что они имеют выраженную реактивность, а также фитильные свойства, что только способствует движению микроорганизмов по шовному каналу из полости органа в полость брюшины, что в свою очередь ведет к образованию внутристеночных микроабсцессов.

С целью снижения влияния вышеперечисленных недостатков были разработаны современные виды шовного материала. К таким лигатурам относятся длительно рассасывающиеся нити – это и окцелон и кацелон, а также биошвы, произведенные из твердой оболочки головного мозга [130,131].

Их преимущество заключается в значительной прочности, атравматичности а также способностью биodeградировать до 110 суток.

С появлением сшивающих аппаратов и активным внедрением их в хирургическую практику, значительное распространение получили скрепочные швы. На сегодняшний день считается, что использование различных сшивающих аппаратов позволяет добиться простоты и скорости формирования анастомозов с большим запасом надёжности. Существует и множество других достоинств сшивающих аппаратов [132,133].

При использовании аппарата металлические скрепки стало возможным накладывать одним движением. Металлические скрепки проще и полноценнее стерилизуются, в сравнении с любым другим лигатурным материалом.

Также к достоинствам металлических скрепок необходимо отнести то, что они негигроскопичны, и соответственно, не проводят в брюшную полость

микробиому из кишечного содержимого. Давление, с которым накладываются скрепки, всегда стандартно [134,135].

Значительная надёжность анастомозирования полых органов достигается при использовании механического шва совместно с силиконовыми прокладками-уплотнителями. Они позволяют оказать равномерную нагрузку по площади краев соединяемых органов, а также они минимизируют попаданию кишечной микробиоты через шов в брюшную полость.

Однако, уже были описаны и недостатки сшивающих аппаратов. Уже было отмечено, что сшивающие аппараты рассчитаны на использование в нормальных условиях без патологических нарушений в тканях. В случае наличия измененных тканей (атрофии, гипертрофии, воспалительном инфильтрате) бесспорными преимуществами обладает ручной шов.

После того, как были описаны экспериментальные работы, посвященные возможности сохранения герметичности соединенных соустьев через оментизацию, появилось множество исследований о возможности использования частей большого сальника для закрытия кишечных анастомозов. Авторами было описано также применение участков сальника на ножке для улучшения показателей прочности анастомозов во время операций на желудочно-кишечном тракте.

Рядом авторов были описаны изменения размещенной на область кишечного шва пряди сальника на сосудистой ножке. В первые 48 часов после анастомозирования сальник выполняет исключительно механическую функцию, так как он является барьером между флорой в просвете кишки и свободной брюшной полости. Таким образом, прядь сальника на ножке предотвращает развитие микроабсцессов. Описано, что в биологической защите большую роль играют фагоцитарные клетки сальника [136,137].

Уже на 2-3-е сутки можно наблюдать прорастание капилляров сальника в область шва, что благотворно влияет на гемодинамику анастомоза.

В более поздние сроки начинается инволюция сальника в соединительную ткань и таким образом формируется рубец.

В результате того, что серозный дефект прикрывается сальником, в значительной мере снижается процесс спайкообразования в области анастомоза.

Для этих же целей другими исследователями была использована париетальная или висцеральная брюшина, листок брыжейки, а также серозно-мышечная заплатка из стенки желудка.

Существуют методы укрепления кишечных швов ушиванием рядом лежащей петлей тонкой кишки, связкой печени (круглой), и даже твёрдой мозговой оболочкой.

Однако, на сегодня большинство этих методов остались в истории хирургии, так как сами по себе вызывают выраженный спаечный процесс в послеоперационном периоде.

Проблема инфицирования брюшной полости всегда остро стояла перед хирургами. Для уменьшения риска инфицирования брюшной полости и

кишечной раны многими авторами были предложены «асептические» или «закрытые» варианты анастомозирования, в последнее время становятся популярны электрохирургические и лазерные резекции кишечника и желудка. Существуют данные, что снижению частоты несостоятельности способствуют первичноотсроченные анастомозы [138,139].

Адекватная адаптация слоев стенки сшиваемых органов, что позволяет обеспечивающая ран заживать первичным натяжением, возможна при использовании микрохирургической техники. Есть данные об улучшении показателей межкишечных соустьев при применении компрессионных швов.

Значительный интерес вызывают операции с применением различных лекарственных препаратов, позволяющих защитить кишечный шов [140].

Многие авторы предлагают использовать комбинированные фармакологические препараты с различным типом фармакологического действия в целях подавления локального воспалительного процесса.

Прикрытие линии шва и стимуляция выработки коллагена в стенке сшиваемых органов возможно при использовании фибринового клея и бактерицидной коллагеновой плёнки.

Однако, это не последняя функция фибринового аппликатора. Воздействуя с тромбоцитами и фибробластами, коллаген позволяет стимулировать процессы заживления. Также, растворение коллагена в области шва обеспечивает трофическую функцию, так как доставляет в область кишечной раны ряд аминокислот.

Применение коллагена в области сформированного соустья позволяет увеличить количество зрелых макрофагов, имеющих способность к активному фагоцитозу, что играет большую роль в повышении биологической безопасности для брюшной полости.

Другим этапом в полостной хирургии была разработка медицинских клеев. Они позволяют создать большую герметизацию линии шва. К таким клеям относится КЛ-3, биологический клей «Сульфакрилат», модернизированные варианты фибринового клея, в которых помимо факторов свертывания крови находится коллаген, что является значительным плюсом использования данной методики [140,с. 73;141].

Таким образом, можно сказать, что унифицированного подхода к профилактике несостоятельности анастомозов на сегодня нет, и поэтому споры о преимуществах и недостатках не закончены [69,р. 61].

Множественные исследования, описывающие различные методы профилактики несостоятельности швов анастомозов ЖКТ, демонстрируют нерешенность этой проблемы.

Замечено, что основное внимание уделяется технической стороне создания анастомозов, - исследователи сообщают о необходимости улучшить гемодинамику, проводить профилактику бактериальной обсемененности брюшной полости. Некоторые считают, что профилактические мероприятия необходимо начать еще в дооперационном периоде.

Профилактические меры, состоящие из предоперационной подготовки с применением 5-оксиметилурацила в комбинации с его интраоперационным использованием в полостной хирургии, значительно уменьшают риск развития несостоятельности анастомозов, поэтому могут быть рекомендованы к использованию.

Также, необходимой составляющей в профилактике несостоятельности анастомозов является выбор подходящего шовного материала.

Было обнаружено, что некоторые исследователи выступают против применения кетгутовых материалов при соединении полых органов.

Некоторыми исследователями предлагается закрывать зону анастомоза и швы на поверхности кишки различными полимерными материалами анастомоза [142].

Например, в качестве полимера предлагается применять модифицированную гиалуроновую кислоту, которая выпускается в виде пластин, что позволяет накладывать ее на линию швов анастомоза [143].

Исследователи показали, что применение клеевой пленки в области швов анастомоза дает возможность добиться его биологической непроницаемости и снизить количество швов, тем самым уменьшить риски развития ишемии по краям анастомоза [144].

Одним из необходимых этапов, направленных на предупреждение несостоятельности швов анастомоза, является предупреждение пареза кишечника в послеоперационном периоде. Для профилактики несостоятельности анастомозов в области ЖКТ авторами предлагается выполнять дополнительно перидуральную анестезию [145].

Также, значительную важность имеет и применение адекватного режима АБ терапии, с оценкой способности антибиотиков селективно проникать в ткани и выполнение различных методик экстракорпоральной детоксикации.

Многие авторы отмечают, что крайне перспективным направлением в предупреждении несостоятельности анастомозов является помещение швов в оптимальные условия для заживления, что значительно улучшает послеоперационные результаты в абдоминальной хирургии. Для этого авторами предлагается ограничивать зону соединения полых органов от свободной брюшной полости.

При выполнении поиска современной литературы можно найти экспериментальные работы, которые освещают вопросы изучения заживления анастомозов, а также проведения профилактики развития несостоятельности швов при операциях на полых трубчатых органах. Например, в недавнем экспериментальном исследовании авторы применяли фибриновый клей [144, с. 31].

В экспериментах на кроликах были изучены исходы формирования анастомозов полых органов ЖКТ с использованием препарата «5-оксиметилурацил», и его применение в комбинации с клеем «Сульфакрилат». Другие работы этих же авторов включают различные комбинации с

аллогенным стимулятором регенерации биоматериала «Аллоплант» и шовным материалом «Абактолат» [144,с. 31].

Таким образом, серьезной проблемой в современной абдоминальной хирургии являются вопросы определения адекватной методики при выполнении первичного оперативного вмешательства. Метод наложения кишечного анастомоза должен быть в первую очередь направлен на профилактику несостоятельности.

1.4 Обогащенная тромбоцитами аутоплазма: история, биология, механизм действия и классификация

Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы берет свое начало в области гематологии. Гематологи создали термин обогащенная тромбоцитами аутоплазма в 1970-х годах, чтобы описать плазму с количеством тромбоцитов выше, чем в периферической крови, которая первоначально использовалась в качестве продукта для лечения пациентов с тромбоцитопенией.

Десять лет спустя обогащенную тромбоцитами аутоплазму начали использовать в челюстно-лицевой хирургии. Так как аутоплазма потенциально обладает адгезивным и гомеостатическим свойством, а также стимулирует пролиферацию клеток [6,р. 27; 9,р. 7; 10,р. 26; 14,р. 49; 26,р. 148; 146,147].

Впоследствии, аутоплазму использовали преимущественно в костно-мышечном аппарате [145,с. 16], а также при спортивных травмах. На сегодняшний день использование аутоплазмы расширило свое влияние на кардиохирургию, детскую хирургию, гинекологию, урологию, пластическую хирургию и офтальмологию [9,р. 7; 10,р. 26; 13,с. 53; 23,с. 64; 24,с. 43; 25,с. 87; 146,р. 75].

В последнее время появился интерес к применению аутоплазмы в дерматологии, где при ее использовании как фактора, влияющего на регенерацию, значительно увеличилось время заживления ран, ревизия рубцов, омолаживающие эффекты кожи и алопеция [148].

В косметической дерматологии исследование, проведенное *in vitro*, показало, что аутоплазма может стимулировать пролиферацию дермальных фибробластов человека и увеличить синтез коллагена I типа.

Кроме того, основываясь на гистологических данных, аутоплазма, введенная в глубокие слои дермы и непосредственно подкожную клетку человека, вызывает, активацию фибробластов, формирование коллагена, а также образование новых кровеносных сосудов и жировой ткани.

Другое применение аутоплазмы – послеоперационные шрамы от угревой сыпи. Согласно нескольким доступным статьям, аутоплазма отдельно или в сочетании с другими методами, по-видимому, улучшает качество кожи и приводит к увеличению коллагеновых и эластических волокон [149,150].

В 2006 году аутоплазма стала рассматриваться, как потенциальный терапевтический инструмент для стимулирования роста волос и была объявлена новым средством лечения алопеции как при андрогенной алопеции, так и при очаговой алопеции [151].

Так же, в некоторых исследованиях говорится о положительном влиянии аутоплазмы на андрогенетическую алопецию, хотя недавний мета анализ показал отсутствие рандомизированных контролируемых исследований [150,р. 213].

Как утверждают авторы, контролируемые клинические испытания считаются лучшим способом предоставления научных доказательств для лечения и предотвращения возможных ошибок при оценке эффективности.

Тромбоциты развиваются из костного мозга. Тромбоциты — это зародыши, дискоидные клеточные элементы с различными размерами и плотностью около 2 мкм в диаметре, наименьшая плотность всех клеток крови. Физиологическое количество тромбоцитов, циркулирующих в кровотоке, колеблется от 150000 до 400000 тромбоцитов на мкл.

Тромбоциты содержат несколько секреторных гранул, которые имеют решающее значение в функции тромбоцитов.

Существует 3 типа: плотные гранулы, о-гранулы и лизосомы. В каждом тромбоците содержится приблизительно 50–80 гранул [152,153].

Тромбоциты несут основную роль в процессе агрегации. Ранее считалось, что эти клеточные элементы ответственны только за гемостатической активностью, однако в последнюю декаду многими исследователями были открыты новые функции тромбоцитов. Научные поиски зарубежных авторов демонстрируют, что тромбоциты имеют в своем составе множество биоактивных веществ - цитокинов, действие которых может быть направлено на воспаление, ангиогенез, а также на движение стволовых клеток и размножение клеток.

Аутоплазма является естественным источником сигнальных молекул, и после активации тромбоцитов в гранулы дегранулируют и высвобождают цитокины, которые модифицируют периклеточную микросреду.

Аутоплазма — это биологический продукт, который часто определяют, как часть фракции аутологичной крови, которая содержит большую концентрацию тромбоцитов в сравнении с базовой линией. Таким образом, аутоплазма содержит не только высокий уровень тромбоцитов, но и полный набор факторов свертывания [154].

Аутоплазму получают из крови пациентов путем центрифугирования крови, таким образом помимо более высокой концентрации тромбоцитов, необходимо также принимать во внимание и другие параметры, такие как наличие или отсутствие лейкоцитов. Это определяет тип аутоплазмы, используемый при различных патологиях [155,156].

Однако, несмотря на применения аутоплазмы, в настоящее время ведутся дискуссии и нет консенсуса относительно подготовки способа подготовки аутоплазмы. Аутоплазму готовят с помощью центрифугирования, при котором ускоряющая сила регулируется для осаждения определенных клеточных компонентов на основе разного удельного веса клеточных структур крови [157].

На сегодняшний день применимы два наиболее востребованных метода.

1. Открытая техника: продукт подвергается воздействию рабочей среды и контактирует с различными материалами, которые следует использовать для их производства, такими как пипетки или трубки для сбора продукта. При обработке крови для получения аутоплазмы открытой техникой следует гарантировать, что продукт не загрязнен во время микробиологической обработки [158].

2. Закрытый метод: он включает использование коммерческих устройств со специальной маркировкой (включая оборудование для центрифуг и их применение), при которых продукт не подвергается воздействию окружающей среды.

Весь процесс начинается с получения цельной крови в антикоагулированных пробирках (обычно с раствором кислой цитрата декстрозы или раствора цитрата натрия) [159].

Затем кровь центрифугируют и в пробирке видны 3 основных слоя: на дне пробирки находятся эритроциты с лейкоцитами, осажденными непосредственно над ними; средний слой соответствует аутоплазме.

После центрифугирования компоненты крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты) отделяются от плазмы [160].

Некоторые авторы активируют тромбоциты, тогда как другие применяют тромбоциты без предварительной их активации, утверждая, что активация тромбоцитов не влияет на результат.

Недавние исследования показали, что использование таких агрегаторов не является необходимым, поскольку во время введения тромбоциты автоматически высвобождаются и готовы к выполнению своих функций.

Несмотря на то, что большинство устройств стремятся получить лучший PRP, системы сильно различаются по своей способности собирать и концентрировать тромбоциты в зависимости от метода и времени его центрифугирования. В результате получают суспензии различных концентраций тромбоцитов и лейкоцитов [161].

Трудно оценить, какой набор для приготовления PRP лучше, а какой хуже.

Кроме того, каждый препарат может производить разные типы PRP с различными применениями. Не существует единого мнения относительно количества требуемых центрифугирований и продолжительности их скорости.

В настоящее время ведутся интенсивные дебаты относительно идеального объема PRP для администрирования, частоты применения, точного места введения PRP и какой методики / системы подготовки производства использовать [162-164].

Судачи А. и Елгазар Б.в своих работах делали попытки охарактеризовать, а также дать классификацию множественным методам, доступным на рынке с точки зрения подготовки (скорость центрифугирования и использование антикоагулянта), содержания (тромбоциты, лейкоциты и GFs) и применения аутоплазмы [21,р. 748; 34,р. 1439].

Хотя литература по аутоплазме разрабатывалась со всеми этими противоречиями, необходимость стандартизированной терминологии имеет

большое значение [1,р. 339; 165]. Таким образом, были предложены некоторые классификации для достижения консенсусной терминологии в области концентратов тромбоцитов.

Характеристика типа, используемого PRP (как чистого PRP в нашем исследовании) приведет к лучшему пониманию PRP, а имеющиеся данные будет легче сортировать и интерпретировать. Кроме того, эта терминология послужит основой для дальнейших исследований по данной теме.

Ранее группа авторов предложили классификацию 4 основных семейств препаратов по двум основным параметрам: наличие или отсутствие содержимого клеток (таких как лейкоциты) и архитектура фибрина [169,р. 15507]:

1. Чистый PRP или PRP с низким содержанием лейкоцитов: полученный препарат не содержит лейкоцитов и демонстрирует сеть фибрина низкой плотности после активации.

2. Лейкоциты и PRP: препараты содержат лейкоциты и показывают активную сеть фибрина низкой плотности после активации.

3. Чистый PRF или PRF с низким содержанием лейкоцитов: препараты без лейкоцитов и с фибриновой сетью высокой плотности. В отличие от чистых PRP или содержащих PRP лейкоцитов, эти продукты не могут быть инъецированы и существуют в форме активированного геля.

4. Богатый лейкоцитами фибрин и PRF: продукты представляют собой препараты с лейкоцитами и сетью фибрина высокой плотности.

Мишра и соавт. предложили другую классификацию, основанную на наличии или отсутствии лейкоцитов, статуса активации и концентрации тромбоцитов, основанную на коэффициентах увеличения концентрации тромбоцитов и лейкоцитов в PRP по сравнению с исходным уровнем цельной крови, а также по активации PRP [1,р. 341; 166].

Классификации не были согласованы, и до сих пор есть намерение найти классификацию для PRP, которая могла бы характеризовать введенный PRP, чтобы сравнить эффективность различных исследований.

Важным моментом обсуждения является то, что в предыдущих классификациях авторы не учитывали окончательный объем препарата, наличие или отсутствие красных кровяных телец (эритроцитов) в PRP и дозы тромбоцитов в конечном объеме. PRP получен.

В 2016 году Маголон и др. предложили классификацию DEPA (доза, эффективность, чистота, активация), которая фокусируется на количестве тромбоцитов, полученных с помощью наборов PRP, а также на чистоте продукта и активации тромбоцитов перед инъекцией [167].

PRP используется в качестве нового терапевтического варианта для различных патологий в области дерматологии, таких как трихология, заживление ран и косметическая медицина. Таким образом, понимание биологии и механизма действия этой терапии должно помочь клиницистам в выборе системы, которая отвечает их конкретным потребностям по данному показанию.

1.5 Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с целью профилактики несостоятельности кишечных анастомозов

Мировая практика в настоящее время направлена на клеточное воздействие на процесс регенерации ран. Несомненно, тромбоциты являются первыми типами клеток крови, реагирующими на рану, также известно, что они способствуют восстановлению тканей путем использования факторов роста и других активных веществ [168].

Тромбоциты имеют на своей поверхности такие факторы роста (ФР), как тромбоцитарный ФР, трансформирующий ФР (TGF- β), ФР эндотелия (VEGF), ФР эпителия (EGF), ФР фибробластов (FGF) а также инсулиноподобный ФР (IGF). Эти факторы представляют из себя полипептидные молекулы различного строения и разной функции [42,р. 26; 143,с. 9]. Исходя из их функциональной активности, можно сказать, что данные факторы связаны с митогенными и хемотаксическими свойствами. Данные свойства могут быть полезны при заживлении ран.

С каждым годом количество статей, посвященных применению аутоплазмы, публикуемых в международных рецензируемых журналах, увеличивается в геометрической прогрессии. Однако сравнивать все опубликованные результаты, учитывая отсутствие единообразия в обработке тромбоцитов и различные используемые методы является затруднительной задачей [169].

Опубликованные работы, касающиеся возможного использования обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, не были полностью согласованы. Большинство полагает, что эти вещества оказывают положительное влияние на заживление ран при анастомозе толстой кишки, в то время как в одной статье указано, что применение PRP может только увеличить фиброз и грануляцию ткани, не улучшая прочность на разрыв анастомотических участков [170].

На сегодняшний день все исследования, посвященные использованию обогащенной тромбоцитами аутоплазмы не до конца изучены [171].

На сегодняшний день использование обогащенной тромбоцитами плазмы происходит повсеместно в клинической практике, так как высокое содержание факторов роста должно способствовать лучшей регенерации ткани. Несмотря на большое количество исследований, посвященных влиянию PRP на регенерацию кишечного анастомоза, все еще не до конца изучено влияние аутоплазмы на процесс спайкообразования, а также использование различных методов применения PRP [172].

Стандартное использование PRP производят путем применения метода пропитывания кишечных стенок перед наложением анастомоза, однако применение PRP методом инъекции, который хорошо зарекомендовал себя в других областях медицины, не применялся на кишечном анастомозе.

Регенерация кишечного анастомоза, несомненно, является важным процессом в хирургической практике, так как нарушение целостности кишечных анастомозов приводит к расхождению раны и как следствие, высокому уровню заболеваемости и смертности.

Критическим временем для формирования кишечных анастомозов являются первые 3 дня, когда сформированная рана нестабильна и основная нагрузка приходится на созданный шов, и несомненно было бы полезно стимулировать регенерацию кишечного анастомоза.

Именно в этот период факторы роста, секретируемые тромбоцитами, могут оказать ключевую роль в регулировании миграции кишечных эпителиальных клеток и регенерации анастомоза.

Необходимо отметить, что многие экспериментальные исследования, связанные с определением прочности сформированных кишечных анастомозов, в той или иной степени основываются на определении прочности на разрыв при повышении внутрикишечного давления, однако, по нашему мнению, показатели регенерации анастомоза необходимо дополнить, путем оценки прочности кишечного анастомоза на основании морфометрических показателей.

1.6 Резюме

Подводя итоги литературного обзора по данной тематике, мы бы еще раз хотели заострить внимание на то, что, попытки зашить кишечную рану берут свое начало с глубокой древности.

Однако, наиболее лучшие успехи в медицинской практике были достигнуты с 1865 года, когда Н.И. Пирогов предложил использовать однорядный узловый экстрамукозный шов с формированием узлов на серозной оболочке.

Всего через 10 лет, Чеснейший-Баришевский с помощью эксперимента доказал, что шов, предложенный Пироговым, является надежным и вызывает минимум осложнений. В дальнейшем хирургическая тактика в области наложения кишечных анастомозов начала развиваться стремительными темпами. Альберт предложил сквозной шов с расположением узла на серозной оболочке в качестве первого ряда швов, за которым последовали и другие модификации, такие как сквозные одинарные швы с расположением узлов в просвете полого органа или использование в качестве первого ряда сквозную непрерывную методику формирования анастомоза. Необходимо отметить, что, важность подслизистого кишечного слоя в формировании анастомоза доказанная Холстедом, не только улучшила понимание о правильной технике, но и модифицировала способы хирургической техники наложения кишечного анастомоза.

Несомненно, данные модификации в совокупности с развитием асептики/антисептики, анестезиологического пособия и улучшения общей поддерживающей терапии позволили уменьшить количество осложнений, в частности, несостоятельности анастомоза.

Дальнейшие исследования по изучению морфофункциональных, биологических и механических свойств сформированных анастомозов позволили создать «идеальную» технологию по наложению кишечного анастомоза, которая незначительно нарушает микроциркуляцию кишечной

стенке и позволяет обеспечить корректность сопоставления всех слоев и дополнительно создает механическую прочность анастомозу.

Однако, выполнение поиска и анализа причин развития несостоятельности анастомозов при соединении полых органов ЖКТ у пациентов с заболеваниями и травмами органов желудочно-кишечного тракта продемонстрировал, что процент несостоятельности остаётся на высоком уровне, особенно в условиях ургентной хирургии.

Таким образом, несмотря на тщательную хирургическую технику наложения анастомоза, даже безупречные швы, обладающие физической герметичностью, не дают гарантии в дальнейшей регенерации сформированного анастомоза.

Основным направлением в клинической практике для решения данной задачей стало увеличение возможности репаративных процессов в организме человека, путем длительной и тщательно подобранной предоперационной подготовки, которая в свою очередь способствует улучшению гемодинамики и повышению биологической герметичности сформированных анастомозов. Что на сегодняшний день и подтверждает очень низкое количество несостоятельности у плановых пациентов.

Однако, в клинической практике не всегда имеется возможность воздействовать на общее состояние организма путем использования длительной подготовки и терапии. Таким образом, пациенты ургентной хирургии остаются незащищёнными от тех проблем, которые минимизированы для плановых пациентов.

Для решения данной задачи, логично было предложено использовать репаративные средства и методы, направленные не на весь организм, а непосредственно на зону сформированного анастомоза.

Однако, по данным литературного обзора, практически все описанные местные механические и фармацевтические агенты, применяемые непосредственно в зоне анастомоза, не нашли широкого применения в клинической практике. Что говорит о их малой востребованности в связи с малой эффективностью.

Однако, на сегодняшний день обогащенная тромбоцитами плазма, широко используемая в челюстно-лицевой, ортопедической и пластической хирургии, показала весьма приемлемые эффекты с точки зрения улучшения заживления ран и регенерации тканей.

Обогащенная тромбоцитами аутоплазма легко извлекается из небольшого количества периферической крови, а ее эффективность в основном связана с эндогенной концентрацией факторов роста, включая фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста- β , фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, а также интерлейкинов (IL)-1 β , IL-6 и IL-4.

По-видимому, синергический эффект этих факторов модулирует и/или усиливает ангиогенез, клеточный митоз и ремоделирование внеклеточного

матрикса, которые являются процессами, участвующими в нормальном заживлении ран.

Таким образом, данные, полученные в ходе литературного поиска, позволили нам поставить цель исследования - улучшить результаты резекционных оперативных вмешательств на кишечном тракте в неотложной хирургии путем использования, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и ускорения процессов регенерации в зоне анастомоза.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Программа проведения исследований запланирована как клинико-экспериментальное. Дизайн исследования включает 2 блока: экспериментально-патоморфологический и клинический.

2.1 Материалы и методы исследования экспериментально-патоморфологической части работ

Исследование проведено в Институте экспериментальной биологии им. Ф.М. Мухамедгалиева, Казахстан, Алматы. Исследование одобрено локально этическим комитетом КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (№ 1 (78), от 30.01.2019).

Исследование проведено в соответствии с Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition (National Academies Press (US), 2011), в ходе исследования нами были приложены все усилия, чтобы свести к минимуму страдания животных и уменьшить их количество.

В исследовании использовано 93 лабораторных кролика, породы шиншилла, разнополые, так как пол не является фактором в регенерации кишечного анастомоза, что позволило использовать микрохирургическую технику для наложение данного вида кишечного шва.

Все манипуляции, выполняемые на лабораторных животных, были проведены с обязательным соблюдением Хельсинской декларации защиты позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (от 1975 года и ее пересмотренного варианта 2008 г.).

Выбор кроликов в качестве экспериментального животного обусловлен тем, что их использование экономически выгодно при исследованиях, в которых для достоверности статистических показателей необходимо большее число наблюдений.

Операции на лабораторных животных были проведены в условиях операционного блока в Институте экспериментальной биологии им. Ф.М. Мухамедгалиева, Казахстан, Алматы.

Лабораторные животные рандомизированно были поделены на 3 серии (рисунок 1).

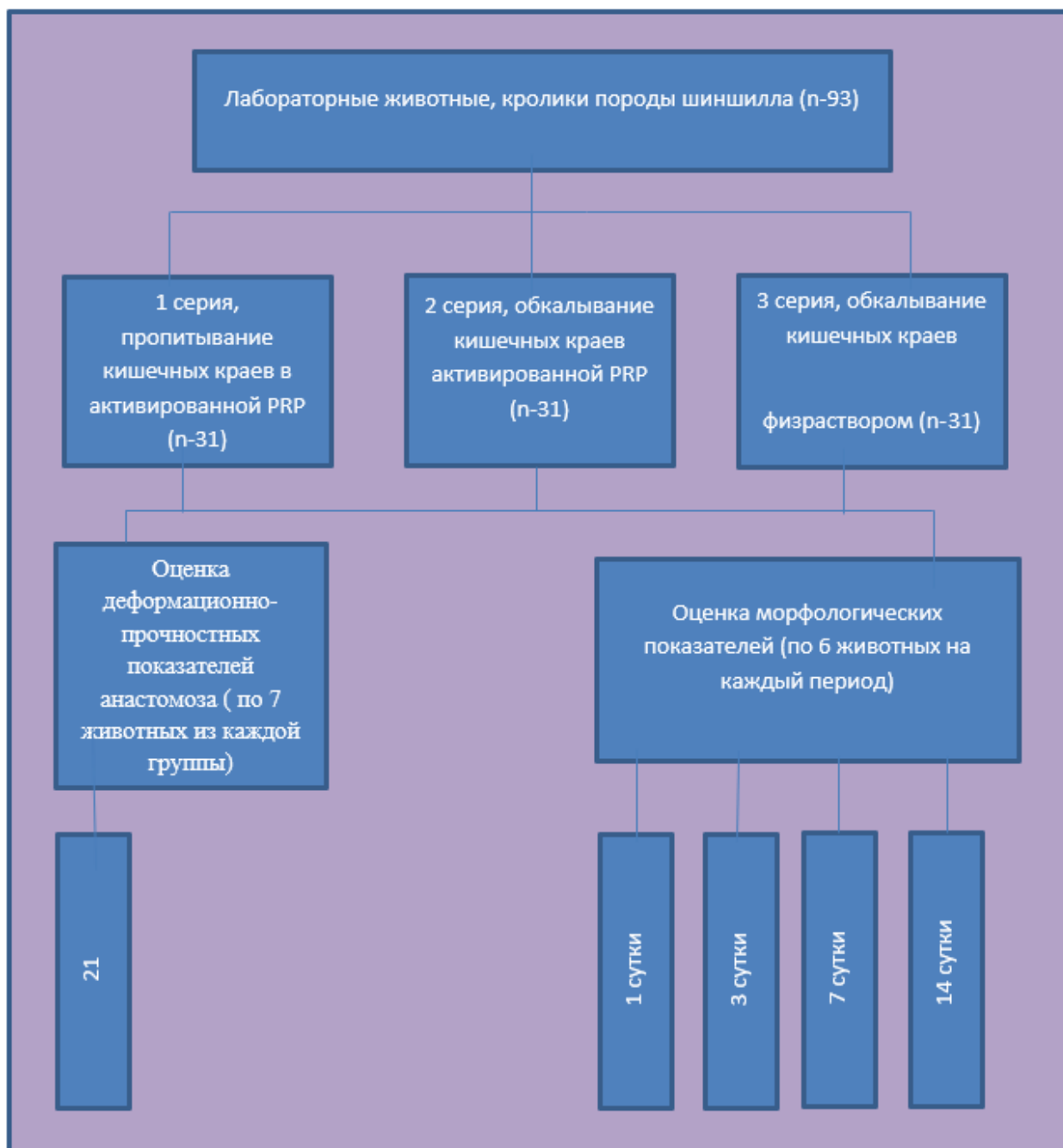


Рисунок 1 - Распределение лабораторных животных в эксперименте

В I серии (n-31) лабораторных животных перед этапом наложения анастомоза, резецированные кишечные края погружали в чашку Петри с активированным PRP в течение 10 мин, до тех пор, пока PRP раствор полностью не свернулся.

Во II (n-31) серии лабораторных животных перед наложением кишечного анастомоза производили обкалывание мышечного слоя кишечной стенки, обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в количестве 0,2 мл на 1 см². Обкалывание производили циркулярное, как на приводящий, так и на отводящий отделы кишки.

В III серии (n-31) лабораторных животных перед наложением кишечного анастомоза производили обкалывание мышечного слоя кишечной стенки, физиологическим раствором в количестве 0,2 мл на 1 см². Обкалывание производили циркулярное, как на приводящий, так и на отводящий кишки.

Все процедуры были выполнены в стерильных условиях при комнатной температуре. Непосредственно перед введением индукции и наркоза и проведением эксперимента, нами был произведен забор 8 мл. крови из периферической вены уха лабораторных животных в пробирки PRGF EndoRet (Plasma Rich in Growth Factors от Biotechnology Institute, Испания) содержащие только антикоагулянт АСD-А, рекомендуемый к использованию в сфере PRP-терапии. PRP получали согласно инструкции к пробиркам от производителя с использованием центрифуги Labofuge 200 (Германия).

Для чистоты эксперимента был выполнен анализ количества тромбоцитов в каждом образце PRP с использованием проточной цитометрии (ADVIA 120 Hematology System, Bayer).

Лабораторных животных после проведения всех необходимых процедур, выводили из состояния общей анестезии путем остановки внутривенного введения анестезиологических препаратов. Далее, на фоне обнаружения стабильного и спонтанного дыхания, производили экстубацию воздухоносной трубки. Затем помещали лабораторных животных в чистый подготовленный вольер.

Для снижения боли у лабораторных животных в послеоперационном периоде использовали средство «Кетонал» в количестве 20 мг/кг массы тела, в течение первых суток. В ходе проведения эксперимента лабораторные животные содержались согласно Стандартным операционным процедурам, а именно - «Содержания и ухода послеоперационных животных», разработанным, совместно с Лаборатории экспериментальной медицины НИИ ФПМ им. Б. Атчабарова.

Выведение лабораторных животных из эксперимента было проведено путем внутривенного введения летальных доз растворов тиопентала натрия, и насыщенного раствора хлористого калия.

Выведение лабораторных животных из эксперимента производили рандомизированно в зависимости от сроков наблюдения, по 6 голов в каждой серии.

21 лабораторное животное было выведено из эксперимента на 7 сутки после операции по 7 голов из каждой серии для измерения разрывного давления на анастомоз.

После выведения лабораторных животных данной серии из эксперимента проведена релапаротомия, анастомоз идентифицировался и тщательно изолировался от прилегающих спаек. Резекцию анастомоза осуществляли по 2 см от зоны анастомоза с каждого края. Полученные образцы промывались солевым раствором от кишечного содержимого.

Оценка деформационно-прочностных показателей анастомоза

Резецированные участки анастомоза были установлены на расстоянии 10 мм между зажимами в испытательной машине (Tinius Olsen 1 ST, Redhill, Surrey, UK) с программным обеспечением HORIZON. Скорость растяжения (V_e) была 5 мм/мин и была постоянна. Толщина стенки тонкой кишки в среднем составляла 975 ± 95 мкм.

Прочность на разрыв анастомоза, определяемая как минимальная сила, необходимая для разрыва анастомоза. Данная сила была определена из кривой нагрузки-деформации, рассчитанной с помощью программного обеспечения (HORIZON). В ходе испытания для более точного приложения силы на всю окружность анастомоза, перед началом испытаний образцы были подвергнуты натяжению 0,1 Н, что дало возможность более точному закреплению образцов в зажимы испытательной машины.

Оценка спаечного процесса.

Как основное устройство для измерения деформационно-прочностных показателей была использована универсальная испытательная машина МРС-2, обладающая техническими характеристиками, представленными в таблице 1.

Таблица 1 - Технические характеристики испытательной машиной «МРС-2»

Наименование параметра	Значение
Частота деформации, цикл/мин. (Устанавливается с помощью частотного регулирования).	10...510
Ход нижнего зажима, (возвратно-поступательный), мм.	0–140
Диапазон перемещения верхнего зажима, мм.	0–150
Количество одновременно испытываемых образцов на растяжение, шт.	14
Электродвигатель АИР80А6	У3 0,75 кВт 1000 об/мин

Испытательная машина и ее блок управления представлены на рисунках 2 и 3.



Рисунок 2 - Испытательная машина «МРС-2»



Рисунок 3 - Блок управления испытательной машиной «MPC-2»

Механические испытания материала (кишечного анастомоза) проводились на растяжение, таким образом, что заранее подготовленный участок кишки закреплялся в пневматические зажимы механической машины.

Для смягчения давления на стенку кишки, между клеммами зажимов и участком кишки устанавливалась прокладка из тонкого мягкого картона. Ширина образцов равнялась примерно 20 мм.

База растяжения была равна 0, при этом дистанция между зажимами испытательного аппарата была 25 мм. Скорость растяжения (V_e) была выставлена на 50 мм/мин и была неизменна в течение всего процесса растяжения. Дополнительно были проведены испытания 10 продольных участков тонкого кишечника с базой 75 мм.

Необходимо отметить что в процессе подготовки и проведения эксперимента по оценки деформационно прочностных показателей было обнаружено что, согласно закону Гука, линейная зависимость не возможно как оценка определения стадии деформации даже на начальном этапе по отношению к «биологическим» материалам [173].

В результате чего, нами был применен закон «Запаздывания» для оценки деформации (тканей сформированных анастомозов).

Данный закон запаздывания гласит, утверждает и придерживается принципа, что существует гистерезисная зависимость между нагрузкой и разгрузкой, которая в свою очередь может выражаться в сверхэластичном поведении и возврате деформации в исходное состояние».

Именно поэтому, для изучения эластичности сформированных в процессе исследования анастомозов, нами был применен метод, который основан на расчете величины остаточной деформации. Данный метод характеризуется тем,

что выбранный участок сформированного анастомоза (поперечные и продольные срезы) фиксировался на выше упомянутом станке, и растягивался со скоростью 10мм/мин до напряжения в тканях. В свою очередь напряжение в тканях, была определена как относительная деформация. Необходимо отметить, что данный показатель был эмпирическим.

Сила напряжения кишечной стенки была определена после снятия давления на выбранный участок кишки, длина которого полностью восстанавливалась до исходного размера.

Относительная остаточная деформация вычислялась по формуле 1. Данная формула показывает, что чем больше относительная остаточная деформация, тем анастомоз эластичнее или прочнее.

Формула 1 - Относительная остаточная деформация

$$A=B1/(B0+B2) \quad (1)$$

Отношение абсолютного удлинения (B1) к первоначальной длине (B0) характеризует относительную деформацию A.

где B2—длина кишечной полоски после снятия нагрузки.

2.1.1 Оценка степени тяжести и площади спаечного процесса

Степень тяжести и площадь спаечного процесса между стенками кишечника и брюшной стенкой оценивали в соответствии с широко используемой системой оценок (таблица 2).

Таблица 2 - Макроскопическая шкала оценки выраженности спаечного процесса в брюшной полости

Бал	Количество сращений	Строение спаек	Распространенность сращений	Деформация кишечной трубки
0	Нет сращений	нет	нет	нет
1	Одиночная спайка между органами или между органами и брюшной стенкой	плеччатые	1 анатомическая область (в нашем случае слепая кишка)	Легкая деформация без сужения просвета
2	2 спайки между органами или с брюшной стенкой	Рыхлые, аваскуляризованные	1 этаж брюшной полости (слепая кишка + другие органы)	Умеренная деформация без сужения просвета
3	Более 2 спаек между органами или с брюшной стенкой	Плотные, аваскуляризованные	3 этажа брюшной полости	Деформация, сужение до ½ просвета
4	Конгломерат спаек	Плотные, васкуляризованные	Более 2 этажей	Выраженная деформация, сужение более ½ просвета

Необходимо отметить, что оценка спаечного процесса была проведена тремя независимыми исследователями, которые не были проинформированы о ходе хирургических процедур. Полученные данные суммировались, и выводилась средняя оценка по каждому животному.

2.1.2 Гистологическая и морфометрическая оценка

Для гистологического исследования проведён забор участков наложенных анастомозов, далее они немедленно фиксировались в 4% растворе формальдегида. Образцы были обезвожены, залиты в парафин, и разрезаны на 4-м м толщины.

Гистопатологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином (H & E) и осматривали двумя «слепыми» экспертами-патологами. Основной задачей гистологического исследования было определение процесса регенерации по линии сформированного кишечного анастомоза. Гистологическое исследование выполнялось на 1,3,7,14 сутки после проведенного оперативного вмешательства.

В ходе исследования, нами были определены такие показатели как: интенсивность воспалительной реакции - наличие лейкоцитарной инфильтрации, сосудистый стаз, тромбообразование и отек, а также период формирования соединительнотканых структур, неоваскуляризация (образование новых сосудов). Дополнительно оценивалось сопоставления краев кишечной раны, наличие и время эпителизации.

При проведении морфометрии нами также применялось цифровое программное обеспечение на базе ПК, Windows 7 (Image-Pro plus 6.0; Media Cybernetics). С помощью морфометрического метода, согласно стандартной методике, изучались следующие показатели: индекс ворсинка — крипта (индекс в/к), количество лимфоцитов (Лф), количество нейтрофилов (Нл), плазматических клеток (Плк), макрофагов (Мф), интраэпителиальных лимфоцитов (И/э. лф), эпителиостромальный индекс (э/с), количество митозов в 1 мм² вне зон лимфоидных фолликулов.

Утилизация животного биологического материала произведена согласно порядку утилизации, уничтожения биологических отходов (Настоящие Правила утилизации, уничтожения биологических отходов разработаны в соответствии с подпунктом 46–11) статьи 8 Закона Республики Казахстан от 10 июля 2002 года "О ветеринарии".

2.2 Материалы и методы исследования клинической части работы

Работа основана на данных обследования и хирургического лечения 100 пациентов, поступивших в экстренном порядке в РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы и ЦРБ Карасайского района с 2019 по 2020 год.

Критерии для включения: Возраст от 18 и выше, наличие показаний к данному методу исследования, а также подписанное информированное согласие пациента к данному методу исследования.

Критерии для исключения: агональное состояние, сепсис, шкала ASA > 4, имеющиеся противопоказания для проведения общей анестезии, наличие психических расстройств у пациента, нахождение пациента в уязвимых группах населения, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование одобрено локально этическим комитетом КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (№1 (78), от 30.01.2019).

На каждого пациента заполнялась история болезни, присваивался порядковый номер, определяющий рандомизацией. После получения порядкового номера в медицинских картах выполнялся план общих и специальных процедур профилактики, диагностики и лечения.

После этого выполнялось тщательное и всестороннее клиничко-лабораторное и инструментальное обследование каждого пациента с привлечением специалистов смежных профилей для диагностики и коррекции сопутствующих состояний в различные сроки хирургического лечения.

Пациентам по показаниям было выполнено стандартное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, оценку объективного статуса пациентов, многофункциональное клиничко-диагностическое обследование, включающее использование, как лабораторных методов, так и инструментальных методик, таких как, ультразвуковое обследование органов брюшной полости, рентгенография органов брюшной полости.

Первичное обследование оканчивалось осмотром и проведением консультации анестезиологом-реаниматологом. Все обследования пациентов были проведены согласно стандартным протоколам лечения МЗ РК.

Если возникала необходимость (крайне редко), пациент направлялся в отделение интенсивной терапии, а при отсутствии необходимости – в отделение хирургии. Решение о хирургической курабельности каждого пациента принималось коллегиально, так как организовывался консилиум, состоящий из ответственного хирурга, заведующего отделением хирургии, реаниматолога-анестезиолога и терапевта.

Все данные обследований и лечения пациентов вносились в медицинские карты и документации.

Исследование производилось с соблюдением всех правил биоэтики, протокола процедур методики.

Исследования проводилось в соответствии со статьей 29 Конституции РК; ст. 1, 4, 24 Закона РК «Об охране здоровья граждан в Республике Казахстан»; ст. 1, 3, 6, 11, 13 Закона РК «О науке»; «Патентного Закона РК», Закона «Об авторском праве и смежных правах».

Работа основана на данных обследования и хирургического лечения 100 пациентов, поступивших в экстренном порядке в РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы и ЦРБ Карасайского района с 2019 по 2020 год.

При этом на каждого пациента заполнялась история болезни, присваивался порядковый номер, определяющий рандомизацией.

После получения порядкового номера в медицинских картах выполнялся план общих и специальных процедур профилактики, диагностики и лечения.

Для проведения оценки эффективности профилактически анастомоза желудочно-кишечного тракта от развития несостоятельности с помощью применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, все участники исследования были распределены на две группы (таблица 3).

Среди пациентов, которые участвовали в исследовании, было 59 мужчин, в возрасте от 28 до 70 лет, что в среднем составило $58 \pm 2,9$ лет. В исследовании участвовала 41 женщина, возрастом от 24 до 69 лет, что в среднем составило $60 \pm 2,0$ лет.

Таблица 3 - Распределение пациентов согласно виду проведенного лечения

Группа исследования	Вид проведенного лечения	Количество пациентов n (%)
Основная группа	Стандартный протокол лечения МЗ РК + Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы	50 (50 %)
Контрольная группа	Стандартный протокол лечения МЗ РК	50 (50%)
Всего		100 (100%)

В первую группу пациентов (основная - исследуемая) включались результаты оперативных вмешательств при использовании методики по применению, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на фоне стандартного протокола лечения МЗ РК (Заявка на Евразийский патент «Способ улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» Рег. номер заявки 2019/068, от 18.09.2019).

Вторую группу пациентов (контрольная группа) включались результаты оперативных вмешательств при использовании стандартных протоколов лечения МЗ РК, без использования методики по применению, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

Характеристика пациентов, включенных в исследование отражена в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика пациентов, включенных в исследование

Возраст	Основная группа		Контрольная группа		Всего	P
	Муж	Жен	Муж	Жен		
1	2	3	4	5	6	7
≤ 45	4 (13,3%)	2 (10%)	3 (10,7%)	2 (9,1%)	11 (11%)	0.248
45 - 59	9 (30%)	6 (20%)	8 (28,5%)	7 (31,8%)	30 (30%)	0.154
60 - 74	12 (40%)	9 (45%)	13 (46,4%)	8 (36,3%)	42 (42%)	0.754
≥ 75	5(16,7%)	3 (15%)	4 (14,2%)	5 (22,7%)	17 (17%)	0.642
Итого	25 (25%)	25 (25%)	21(21%)	29 (29%)	100 (100%)	0.421

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
Ср.воз/ст.от	59,2±1,2	58,4±1,9	59,1±0,9	0,081
p	p≥0.05	p≤0.05*		
* p≤0.05				

Обогащенная тромбоцитами аутоплазма применялась для улучшения показателей регенерации сформированных желудочно-кишечных анастомозов у 50 пациентов (основная группа) в возрасте от 25 до 71 года. Средний возраст участников основной группе составил 59,2±1,2 года.

Вторая группа пациентов (контрольная группа) также включала в себя 50 человек в возрасте от 24 до 70 лет. Средний возраст пациентов во второй группе составил 58,4±1,9 года.

В основной группе пациентов (n=50) не было разницы по полу, мужчин было - 25 человек, женщин было 25 человек. В контрольной группе мужчин было 21 человек, женщин 29 пациентов. Оценка средних значений в каждой возрастной группе не показала статистической значимости в обеих группах (p≥0.05).

В контрольной группе пациентов в возрасте ниже 45 лет было 6 человек, среди них 4 мужчины. Пациентов в возрасте 45-59 было 15 человек, из них мужчин 9. Пациентов в возрасте 60-74 было 21, среди них мужчин 12. Пациентов в старшей возрастной категории (старше 75 лет) было 8 человек, при этом мужчин было 5.

В контрольной группе пациентов в возрасте ≤ 45 было 5 человек, из них мужчин 3. В возрастной категории 45–59 было 15 человек, из них мужчин 8.

В возрастной группе 60–74 женщин было меньше (8), а мужчин больше (13). В самой старшей группе (≥75) количество женщин превалировало (5) среди общего количества 9 человек.

Были изучены сопутствующие патологии у пациентов основной и контрольной группы – все данные отражены в таблице 5.

Таблица 5 - Сопутствующие патологии у пациентов основной и контрольной группы (n=100), %

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n, %)	Контрольная группа (n, %)	p
1	2	3	4
Артериальная гипертензия	13 (26)	15 (30)	0,87
Ишемическая болезнь сердца	6 (12)	4 (8)	0,74
Сахарный диабет	7 (14)	9 (18)	0,52
Заболевания легочной системы	8 (16)	6 (12)	0,25
Желчнокаменная болезнь	3 (6)	5 (10)	0,64
Анемия	5 (10)	4 (8)	0,32
Заболевания мочеполовой системы	5 (10)	5 (10)	0,97

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
ОНМК	3 (6)	2 (4)	0,39
Диффузный кардиосклероз, миокардиодистрофия	1(2)	2(4)	0,51
Системные аутоиммунные заболевания	2(4)	3(6)	0,36
Ожирение	8(16)	12(24)	0,04*
Туберкулез	1(2)	1(2)	0,22
* $p \leq 0.05$			

Те данные, которые были получены в ходе выполнения исследования у пациентов основной группы, были сравнены с данными результатов пациентов второй группы, называемой в дальнейшем как «контрольная группа».

Стоит отметить, что, несмотря на стандартизованность групп и их рандомизацию, формирование групп проводилось согласно порядку очередности выполнения оперативного лечения в течение указанного периода наблюдения - до и после внедрения в практику аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (методом сплошной выборки). При первичном обследовании у многих пациентов (97%) основной и контрольной группы были выявлены различные сопутствующие патологии (таблица 23).

Так, у 24 (48%) пациентов основной группы наблюдались два и более сопутствующих заболеваний. У 13 (26%) пациентов имелась артериальная гипертензия, а у 6 (12%) ишемическая болезнь сердца (ИБС) в стадии декомпенсации или субкомпенсации. У 7 пациентов основной группы, что составило 14% определялся сахарный диабет 2 типа. Патологические состояния дыхательной системы были у 8 пациентов (16%), 5 (10%) пациентов имели анемию ($Hb < 90$ г/л), калькулезный холецистит (ЖКБ) – у 3 (6%), ОНМК в анамнезе - у 3 (6%) пациентов, заболевания мочеполовой системы - у 5 (10%) пациентов, желчнокаменная болезнь - у 3 (6%), заболевания мочеполовой системы 5 (10%), ОНМК - у 3 (6%) пациентов, Диффузный кардиосклероз, миокардиодистрофия определялся у 1 (2%), системные аутоиммунные заболевания были у 2 (4%), ожирением страдали – 2 (4%), а туберкулезом - 1 (2%). Среди пациентов контрольной группы артериальную гипертензию имели 15 (30%), ишемическую болезнь сердца - 4 (8%). Сахарным диабетом страдали 9 (18%). 6 (12%) пациентов имели заболевания легочной системы, желчнокаменная болезнь - 5 (10%), анемия - 4 (8%), Заболевания мочеполовой системы были у 5 (10%), ОНМК - 2 (4%), диффузный кардиосклероз, миокардиодистрофия определялся у 2 (4%), системные аутоиммунные заболевания – 3 (6%).

В контрольной группе пациентов, имеющих ожирение, было 12 (24%), а пациентов с туберкулезом – 1 (2%). Проведенный анализ показал, что статистическая разница отсутствовала в обеих группах по соотношению сопутствующих заболеваний.

Необходимо отметить, что одним из ключевых условий включения пациентов, было наличие неблагоприятных, с точки зрения исходного регенеративного потенциала организма пациента, таких как: злокачественное новообразование, наличие местного или разлитого перитонита, старческий возраст, тяжелое состояние. Также для определения характера хирургического лечения мы ориентировались на показатели здоровья человека согласно американской анестезиологической ассоциации (ASA), в которой оценка состояния здоровья пациента перед хирургическим вмешательством основывается на физическом статусе пациента. Согласно классификации ASA в нее включены шесть категорий физического статуса здоровья.

ASA 1 — здоровый пациент;

ASA 2 — пациент с легким системным заболеванием;

ASA 3 — пациент с тяжелым системным заболеванием;

ASA 4 — пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни;

ASA 7 — умирающий пациент. Операция по жизненным показаниям

ASA 6 используется при констатации смерти мозга больного и применяется в трансплантологии (Американская Ассоциация Анестезиологов).

2.2.1 Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования были использованы в качестве контроля состояния здоровья пациентов и восстановительных процессов в области сформированных анастомозов в условиях стационара. Сроки проведения стационарного лечения вирировались в зависимости от пациента и его патологии, а также были определены характером течения послеоперационного периода.

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования состояли из стандартных операционных процедур согласно протоколам диагностики и лечения МЗ РК. Так же динамический контроль позволил оценить состояния пациента и восстановительных процессов в области сформированных анастомозов на основе данных клинических наблюдений, лабораторных и инструментальных методов исследования. Состояние сформированных анастомозов было проведено путем исследования косвенных признаков, так в послеоперационном периоде было оценено по скорости разрешения явлений пареза желудочно-кишечного тракта, оа также отсутствии прямых и косвенных признаков возможной несостоятельности сформированных соустьей и явлений анастомозита по данным клинического, рентгенологического, эндоскопического и УЗИ-исследований.

Для проведения исследования также применяли данные по оценки температурной реакции пациентов в утреннее и вечернее время. Оценивали данные о сроках пребывания в стационаре после оперативного вмешательства у пациентов основной и контрольной групп. В дополнении проводили оценку перистальтики кишечника и сроках отхождения стула и газа.

В ближайшем послеоперационном периоде проводили измерение следующих показателей:

1. Общий и биохимический анализ крови;
2. Рентгенологическое исследование анастомоза с контрастным веществом;
3. Компьютерная томография;
4. ЭФГДС;
5. Фиброколоноскопия;
6. Биопсия.

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования были проведены в условиях оснащения РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы и центральной районной больницы Карасайского района.

2.3 Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных результатов в ходе исследования была проведена путем использования пакета статистических программ R 3.4.4 для Windows с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, а также путем использования программы SPSS v.25 USA.

Результаты для количественных показателей были выражены в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая выборки, а m — стандартное отклонение. При сравнении средних значений использовался двусторонний t -критерий Стьюдента. Качественные переменные описаны абсолютными (n), и относительными (%) значениями. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. При сравнении более трех групп использован метод дисперсионных рядов (критерий F), который определяли по стандартным формулам, изменения считали достоверным при значениях F менее $0,05$ и F фактический больше, чем f критический.

В качестве статистического теста выбрали - одномерный дисперсионный анализ ANOVA. Этот тест обосновывается тем, что, выборки группы являются независимыми между собой и для проверки теорий в случае дисперсионного анализа используется F -распределение.

U -критерий Манна-Уитни (критерий Уилкоксона) был выполнен для оценки деформационно-прочностных показателей анастомоза.

Для оценки силы корреляционной связи использовался общепринятые критерии, согласно которым абсолютные значения $r_{xy} < 0,3$ свидетельствуют о *слабой* связи, значения r_{xy} от $0,3$ до $0,7$ - о связи *средней* тесноты, значения $r_{xy} > 0,7$ - о *сильной* связи.

Оценка статистической значимости коэффициента корреляции r_{xy} осуществляется при помощи t -критерия, рассчитываемого по формуле 2:

$$t_r = \frac{r_{xy} \sqrt{n - 2}}{\sqrt{1 - r_{xy}^2}} \quad (2)$$

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1 Ведение предоперационного периода у экспериментальных животных

Все экспериментальные животные в пред- и послеоперационном периодах содержались в Институте экспериментальной биологии им. Ф.М. Мухамедгалиева, Казахстан, Алматы. Исследование одобрено локально этическим комитетом КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (№1 (78), от 30.01.2019).

Во время проведения исследования лабораторные животные содержались в отдельных клетках. С целью снижения количества послеоперационных гнойных осложнений за 2 дня до оперативного вмешательства, а также в первые сутки после операции, лабораторным животным был исключен прием пищи. Во вторые сутки послеоперационного периода лабораторных животных начинали кормить специальными гранулированными смесями.

Лабораторным животным с целью профилактики развития гнойно-воспалительных процессов в связи с трудностью соблюдения правил асептики и антисептики в клетках в послеоперационном периоде назначались антибактериальные препараты: гентамицин 160 мг/сутки внутримышечно.

3.1.1 Получение и анализ обогащенной тромбоцитами аутоплазмы

Для получения крови из краевой вены, вызывали гиперемия ушной раковины методом протирания его ладонями рук и легкими ударами кончиками пальцев. После этого вдоль наружного края ушной раковины удаляли пушок шерсти и протирали ватой с 70% спиртом. В тех случаях, когда данная процедура не приводила к ожидаемому результату (сосуды не инъецировались), ухо смазывали толуолом.

После того, как сосуды набухли, и четко визуализировались на поверхности ушной раковины, наружную поверхность покрывали тонким слоем жидкого парафина (во избежание быстрого свертывания крови) и делали прокол вены с использованием периферического катетера по типу «Вазофикс».

После забора венозной крови к проколу вены прикладывали на 2—3 минуты сухой стерильный ватный шарик, при этом, не нажимая сильно на стенку сосуда, так как при этом кровотечение может усилиться.

Образцы крови, взятые у лабораторных животных, показали среднее значение гематокрита $38 \pm 5,4\%$, среднее количество лейкоцитов $7,9 \pm 4,1 \cdot 10^3/\mu\text{л}$, среднее количество тромбоцитов $580 \pm 190 \cdot 10^3/\mu\text{л}$.

Из полученных 8 мл цельной крови от каждого лабораторного животного нами было получено 0,7–0,8 мл. (рисунок 4) обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, где средняя концентрация тромбоцитов составляла $1302 \pm 480 \cdot 10^3/\mu\text{л}$.

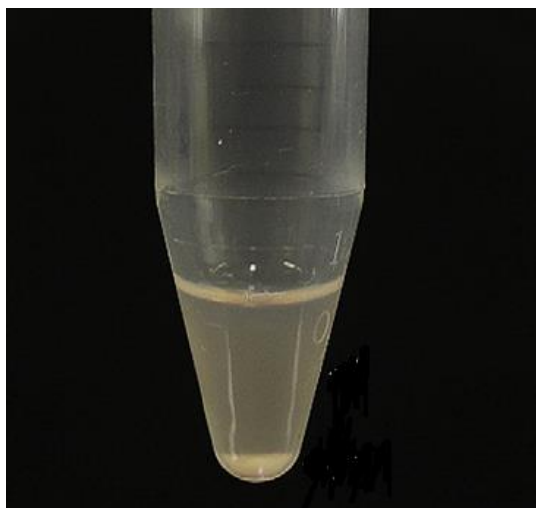


Рисунок 4 - Полученная обогащенная тромбоцитами аутоплазма

Таким образом, нам удалось достичь трехкратного увеличения концентрации тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем, количество лейкоцитов в образцах обогащенной тромбоцитами аутоплазмы составило $1,1 \pm 0,6 \cdot 10^3/\mu\text{л}$.

3.1.2 Хирургическая процедура

Лабораторные животные перед проведением хирургической процедуры были фиксированы на специализированном станке, в положении на спине. Операционное поле освобождали от шерсти путем использования специализированных кремов для удаления волос. Освобожденные от шерсти кожные покровы брюшной стенки обрабатывали 70% спиртовым раствором.

Далее путем проведения верхнесрединного доступа производили вскрытие брюшной полости. После ревизии органов брюшной полости с целью профилактики гнойных осложнений всем лабораторным животным внутриперитонеально вводили раствор гентамицина.

В операционную рану выводили небольшой участок петли тонкой кишки, отступив 20 см от илеоцекального угла, и изолировали ее марлевыми салфетками. Провели резекцию кишки на протяжении 5 см с последующим наложением кишечного анастомоза. Так как размеры кишечника у лабораторных животных очень небольшие, для лучшей визуализации слоев кишечной стенки использовали бинокляр стоматологический 2,5X (рабочее расстояние и область зрения: 350–420 мм, увеличение: 2,5 X; рабочее расстояние: 420 мм, диаметр обзора: 80 мм, Ямарда, Китай). Применение бинокляра, пинцета Хоскина, микрохирургического иглодержателя фирмы «H. Geuder», микрокаутера конструкции А.С. Смеловского дало возможность использовать микрохирургическую технику для наложения данного вида кишечного шва.

Далее техника проведения операций отличалась в зависимости от серии лабораторных животных. Так, в первой серии животных на фоне резецированных участков кишки, перед наложением кишечного анастомоза резецированные краевые края погружали в чашку Петри с активированным

PRP в течение 10 мин, до тех пор, пока PRP раствор полностью не свернулся (рисунок 5).

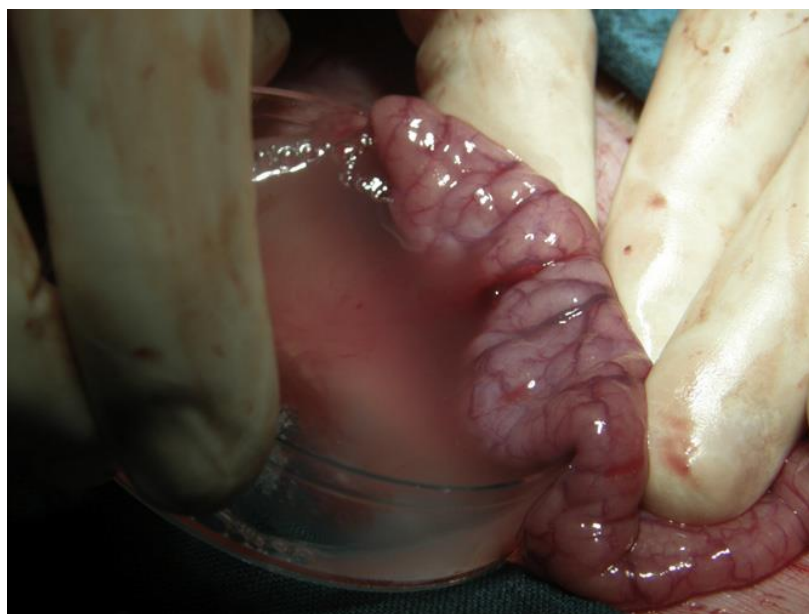


Рисунок 5 - Резецированные кишечные края погруженные в чашку Петри с обогащенной тромбоцитами аутоплазмой

Во второй серии лабораторных животных на фоне резецированных участков кишки, перед наложением кишечного анастомоза производили обкалывание мышечного слоя кишечной стенки, обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в количестве 0,2 мл на 1 см² (рисунок 6).



Рисунок 6 - Обкалывание мышечного слоя резецированных кишечных краев обогащенной тромбоцитами аутоплазмы

Обкалывание производили циркулярно, как на приводящий, так и на отводящий кишки.

В третьей серии лабораторных животных на фоне резецированных участков кишки, перед наложением кишечного анастомоза производили обкалывание мышечного слоя кишечной стенки, физиологическим раствором в количестве 0,2 мл на 1 см² (рисунок 7).



Рисунок 7 - Обкалывание мышечного слоя резецированных кишечных краев физиологическим раствором

Обкалывание производили циркулярно, как на приводящий, так и на отводящий кишки. После проведения вышеизложенных хирургических процедур, вся дальнейшая хирургическая тактика во всех сериях лабораторных животных не была изменена. Далее проводили наложение кишечного анастомоза. Анастомоз считался законченным, когда концы применяемого шовного материала встречались и были связаны между собой.

Таким образом, формировалась непрерывная линия косоугольного по отношению к относительной поперечной линии кишечной трубки экстрамукозного шва. Данная технология позволяет максимально сохранить внутрстеночное кровообращение. После завершения формирования анастомоза выполнялась проверка герметичности и проходимости кишечной трубки в зоне кишечного соединения. Также проводилась обработка линии швов сформированного анастомоза раствором хлоргексидина и после чего петлю погружали в брюшную полость. На заключительном этапе оперативного вмешательства брюшную полость санировали водным раствором хлоргексидина, осушивали марлевыми шариками и ушивали послойно наглухо.

3.1.3 Результаты деформационно прочностных показателей

Для измерения деформационно-прочностных показателей была использована универсальная испытательная машина МРС-2 с электронной силоизмерительной ячейкой с жестким тензометрическим датчиком силы.

Ширина фрагментов стандартно составляла 10 мм.

База растяжения варьировалась 0–25 мм. Скорость растяжения (V_e) равнялась 50 мм/мин и была постоянна. Толщина стенки тонкой кишки в среднем составила 975 ± 95 мкм.

Результаты испытаний, были отражены в диаграмме, следующим образом (рисунок 8).

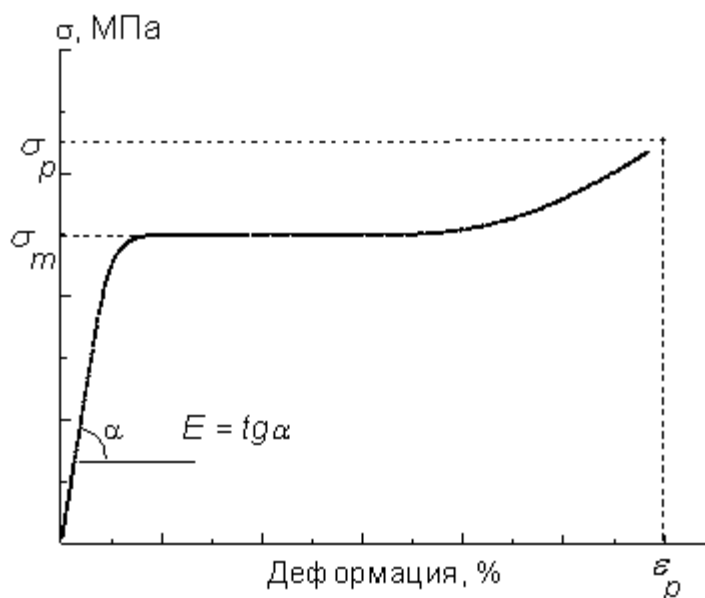


Рисунок 8 - Оценка измерения деформационно-прочностных показателей сформированных анастомозов в эксперименте

Где, ось «У» - Напряжение, МПа - единица измерения давления (механического напряжения) в Международной системе единиц (СИ) т.е. это «мера внутренних сил, которые возникают в деформируемом теле под действием различных факторов. Механическое напряжение в точке тела определяется как отношение внутренней силы к единице площади в данной точке рассматриваемого сечения.

Ось «Х» - Деформация, % - изменение взаимного положения частиц тела, связанное с их перемещением, друг относительно друга.

Сила, отнесенная к единице площади, называется напряжением « m », при растяжении или сжатии образца напряжение перпендикулярно к поперечному сечению образца.

База растяжения, « a » - длина недеформированного образца.

При приложении силы F его длина получает приращение в « b » и становится равной $L = a + b$.

Относительная деформация « ϵ », есть отношение $\epsilon = b / a$.

В случае растяжения оно положительно, в случае сжатия — отрицательно.

Для не слишком больших деформаций напряжение m пропорционально относительному удлинению (или относительному сжатию).

$$m = E \cdot \epsilon \quad (3)$$

- где E - постоянная, зависящая только от материала образца и его физического состояния. Она называется модулем Юнга, а формула (3) отражает закон Гука для деформаций растяжения и сжатия.

Среднее значение деформационно-прочностных показателей показано в таблице 6.

Таблица 6 - Деформационно-прочностные показатели исследуемых серий

Параметр	1 серия	2 серия	3 серия
Средние	1,76	1,81	1,54
Сред.кв.отклон.	0,28	0,17	0,23
Макс	2,49	2,51	2,30
Мин	1,32	1,30	1,17
* U-критерий Манна – Уитни (критерий Уилкоксона)			

Таким образом, деформационно-прочностные показатели на разрыв анастомоза в 1 серии составили $1,76 \pm 0,28$ Н, во 2-й серии $1,81 \pm 0,17$ Н и $1,54 \pm 0,23$ в третьей серии.

Статистической разницы между первой и второй сериями животных не наблюдалось ($p = 0,69$). Однако, мы имели достоверную статистическую разницу между 1 и 2 сериями в отличие от третьей серии лабораторных животных, ($p = 0,04$) и ($p = 0,05$) соответственно.

Место разрыва всегда находилось в пределах линии сформированных анастомозов.

Использование аутоплазмы показало, что ее применение увеличивает прочностные показатели наложенного анастомоза.

Таким образом проведенное исследование на деформационно прочностные показатели сформированных анастомозов показали, что во второй серии лабораторных животных, где использовалась аутоплазма путем инъекции в стенку кишки уровень прочности был выше, чем в других сериях.

3.1.4 Результаты динамики морфометрических показателей

Результаты оценки морфометрического метода, где исследовались следующие показатели: индекс ворсинка — крипта (индекс в/к), количество нейтрофилов (Нл), макрофагов (Мф), (И/э. лф), эпителиостромальный индекс (э/с), количество митозов в 1 мм² вне зон лимфоидных фолликулов (таблица 7).

Таблица 7 - Динамика морфометрических показателей 1 сутки

Морфометрические показатели	Серии		
	1 серия	2 серия	3 серия
Индекс в/к	0,5	0,6 ^{#&}	0,4
ЛФ	10±0,1*	10±0,7 [#]	14±0,4
Н/л	2,1±0,3*	2,0±0,6 [#]	6±0,1
Пл/к	5,2±0,2*	4,9±0,3 [#]	6,9±0,4
МФ	2,4±0,3*	2,5±0,4 [#]	2,1±0,6
И/Э лф	2,9±0,1	2,8±0,3	2±0,5
э/с	72±1*	70±2 [#]	62±2
Митозы	0,6±0,1*	0,6±0,3 [#]	-
* 1-я серия от 3-й, [#] - 2-я серия от 3-й, & - 1-я серия от 2-й, показатели достоверности; p < 0,05			

Анализ динамики морфометрических показателей по прошествии 1 суток с момента проведения операции показал, что индекс в/к увеличен во 2 серии (0,6) по сравнению с 1 и 3 сериями (0,5 и 0,4 соответственно) ($p \leq 0.05$). Количество лимфоцитов в 1 (10±0,1) и во 2 серии (10±0,7) лабораторных животных значительно наблюдалось ниже, чем в 3 (14±0,4) серии ($p \leq 0.05$). Количество нейтрофилов, палочкоядерных клеток, макрофагов и эпителиостромальный индекс также в 1 и во 2 серии был значительно ниже, чем в 3 серии ($p \leq 0.05$).

Необходимо отметить, что наблюдалось определенное количество митозов в 1 и 2 серии (0,6±0,1 и 0,6±0,3 соответственно) лабораторных животных, в отличие от 3 серии, где митозов обнаружено не было. Данные морфометрические показатели показывают, что влияние обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на процесс регенерации кишечного анастомоза уже на 1 сутки после проведенного оперативного вмешательства усиливает процесс регенерации в зоне очага воспаления.

Анализ динамики морфометрических показателей по прошествии 3 суток с момента проведения операции показал, что в 1,2 серии лабораторных животных (где была использована аутоплазма), происходит максимальная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами (таблица 8).

Таблица 8 - Динамика морфометрических показателей 3 сутки

Морфометрические показатели	Серии		
	1 серия	2 серия	3 серия
1	2	3	4
Индекс в/к	0,6	0,6	0,5
ЛФ	12±0,2*	11±0,6 [#]	15±0,8
Н/л	2,7±0,2	2,7±0,4 [#]	6,4±0,5
Пл/к	5,6±0,6*	5,1±0,2	7,1±0,3
МФ	2,1±0,1*	2,0±0,4 [#]	1,7±0,1
И/Э лф	2,8±0,6	2,7±0,4	2,6±0,4

Продолжение таблицы 8

	1	2	3	4
э/с		73±2*	72±1 [#]	65±3
Митозы		1,1±0,2*	1,0±0,3	1,3±0,2
* 1-я серия от 3-й, [#] - 2-я серия от 3-й, & - 1-я серия от 2-й, показатели достоверности; p < 0,05				

Количество лимфоцитов в 1 серии (12±0,2) и во 2 серии (11±0,6) лабораторных животных также, как и в первые сутки, было значительно ниже, чем в 3 серии (15±0,8) (p≤0.05).

Количество нейтрофилов (2,7±0,2 и 2,7±0,4), палочкоядерных клеток (5,6±0,6 и 5,1±0,2), макрофагов (2,1±0,1 и 2,0±0,4) и эпителиостромальный индекс (2,8±0,6 и 2,7±0,4), также в 1 и во 2 серии был значительно ниже, чем в 3 серии (p≤0.05).

Количество митозов на третьи сутки достоверно превышала 1 серии (1,1±0,2) животных в отличии от 3 серии (1,3±0,2) (p≤0.05).

Полученные морфометрические данные показывают, что наступление регенеративного процесса проявляющаяся митотической активностью в 3 серии лабораторных животных (без применения аутоплазмы) наступает только на 3 сутки, в отличии от 1 и 2 серии лабораторных животных.

На 7 сутки после перенесенной операции индекс ворсинок крипт был выше в 1 серии (0,7) и во 2 серии (0,7) в отличии от 3 серии (0,6) лабораторных животных (p≤0.05) (таблица 9).

Таблица 9 - Динамика морфометрических показателей 7 сутки

Морфометрические показатели	Серии		
	1 серия	2 серия	3 серия
Индекс в/к	0,7*	0,7 [#]	0,6
ЛФ	12±0,4*	11±0,1 [#]	15±0,2
Н/л	2,4±1*	2,3±0,6 [#]	7,2±0,3
Пл/к	4,4±0,8	4,3±0,9 [#]	5,1±0,4
МФ	2,0±0,3	2,4±0,1 [#]	2,0±0,2
И/Э лф	2,8±0,7	2,9±0,1	3,2±1,4
э/с	74±1*	73±2	66±1
Митозы	1,6±0,3	1,9±0,2 ^{#&}	0,7±0,2
* 1-я серия от 3-й, [#] - 2-я серия от 3-й, & - 1-я серия от 2-й, показатели достоверности; p < 0,05			

Количество лимфоцитов на 7 сутки в 1 серии (12±0,4) и во 2 серии (11±0,1) лабораторных животных также, как и в первые сутки, было значительно ниже, чем в 3 серии (15±0,2) (p≤0.05).

В 1 и во 2 серии лабораторных животных на 7 сутки количество нейтрофилов (2,4±1 и 2,3±0,6) (p≤0.05)., палочкоядерных клеток (4,4±0,8 и

4,3±0,9), макрофагов (2,0±0,3 и 2,4±0,1) и эпителиостромальный индекс (2,8±0,6 и 2,7±0,4) ($p \leq 0.05$). было ниже чем в 3 серии лабораторных животных.

Необходимо отметить, что количество митозов в 1 и 2 серии лабораторных животных (1,6±0,3 и 1,9±0,2 соответственно) было значительно выше, чем в 3 серии ($p \leq 0.05$). 1-я и 2-я серия лабораторных животных также показала, максимальную инфильтрацию нейтрофильными лейкоцитами на 2 и 3 сутки, к 7 суткам их содержание снизилось на 32% от 3 серии лабораторных животных ($p \leq 0.05$).

На 14 сутки после проведенной операции индекс ворсинок крипт был значительно выше во 2 серии (1,0) лабораторных животных, где обогащенная тромбоцитами аутоплазма была использована путем инъекции в стенку кишки в отличии от 1 и 3 серии (0,9 и 0,7 соответственно) ($p \leq 0.05$) (таблица 10).

Таблица 10 - Динамика морфометрических показателей 14 сутки

Морфометрические показатели	Серия		
	1 серия	2 серия	3 серия
Индекс в/к	0,9	1,0 ^{#&}	0,7
ЛФ	10±0,6*	9±7,8 [#]	11±1,2
Н/л	1,9±0,7*	1,7±0,8 [#]	6,9±0,1
Пл/к	2,9±0,7*	2,8±0,3 [#]	6,0±0,6
МФ	2,3±0,2*	2,6±0,4 ^{#&}	2,1±0,1
И/Э лф	2,9±0,6	3,0±0,4	4,0±0,2
э/с	75±1*	74±1 [#]	67±2
Митозы	2,0±0,4*	2,5±0,2 ^{#&}	1,2±0,3 ^х
* 1-я серия от 3-й, [#] - 2-я серия от 3-й, ^{&} - 1-я серия от 2-й, показатели достоверности; $p < 0,05$			

Снижения специфических защитных реакций, проявляющейся падением численности плазматических клеток к 14 суткам наблюдалось во всех сериях лабораторных животных и наступало с 3 суток после операции, однако численность плазматических клеток в 1 и 2 сериях была достоверно ниже 3 серии.

Показатели митотической активности во второй серии лабораторных животных (2,5±0,2), где применялась аутоплазма путем инъекционного введения был достоверно выше, чем в 1-й и 3-ей серии (2,0±0,4 и 1,2±0,3 соответственно) ($p \leq 0.05$).

Результаты морфометрических показателей в 1,3,7 и 14 сутки показали, что во второй серия лабораторных животных (с применением инъекционного способа введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы) значительно превосходили процессы репарации, которые в свою очередь обуславливают регенеративный процесс.

Необходимо отметить, что в 1 серии лабораторных животных (где применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы происходил путем пропитывания стенок кишки) регенеративные процессы были выше, чем в 3 серии (без использования аутоплазмы).

Однако в 3 серии лабораторных животных введение в кишечную стенку физиологического раствора не вызывало дополнительный стресс на клеточную регенерацию, что и подтверждалось ее регенеративной способностью к 3 суткам исследования.

3.1.5 Результаты оценки динамики спаечного процесса

На 1,3,7 и 14 сутки исследования лабораторные животные всех серий были выведены из эксперимента по 8 голов из каждой серии в зависимости от сроков, путем внутривенного введения летальных доз растворов тиопентала натрия, насыщенного раствора хлористого калия, и обескровливания (вскрытия грудной клетки, пункция сердца) [6], что предотвращало затруднение оценки, так как отсутствовало кровотечения во время вскрытия.

В соответствии с критериями шкалы оценки спаечного процесса, результаты исследования были оценены по трем степеням выраженности спаечного процесса:

0–4 балла – 1-я степень (незначительный адгезивный процесс);

5–10 баллов – 2-я степень (умеренный адгезивный процесс);

10 баллов и выше – 3-я степень (выраженный адгезивный процесс).

Результаты оценки спаечного процесса на 1 сутки после проведенных операции показали, что, несмотря на прошедшие 24 часа после проведенной операции 1 серия лабораторных животных показала значительное развитие спаечного процесса в отличии от 2 и 3 серии ($p \leq 0.05$) (таблица 11).

Таблица 11 - Динамики спаечного процесса показателей 1 сутки

Показатели	Серия		
	1 серия	2 серия	3 серия
Количество сращений	2±1* ^{&}	0±1	0±1
Строение спаек	2±1* ^{&}	0±1	0±1
Распространенность сращений	2±1* ^{&}	0±1	0±1
Деформация кишечной трубки	2±1* ^{&}	0±1	0±1
Итого	8±3* ^{&}	0±1	0±1
* 1-я серия от 3-й, ^{&} - 1-я серия от 2-й, показатели достоверности $p < 0,05$			

Во второй и третьей серии лабораторных животных образование спаечного процесса практически не отмечалось, наблюдались только единичные рыхлые соединения.

Результаты оценки спаечного процесса на 3 сутки после проведенных операции подтвердили влияние обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на способность адгезии окружающих тканей, что и было обнаружено, путем определения 2х-3х сращений в области анастомоза, строением плотных спаек с явлением неангиогенеза у 1 серии лабораторных животных уже на 3 сутки (таблица 12).

Таблица 12 - Динамики спаечного процесса показателей 3 сутки

Показатели	Серия		
	1 серия	2 серия	3 серия
Количество сращений	4±2* ^{&}	1±1	1±1
Строение спаек	3±1* ^{&}	0±1	0±1
Распространенность сращений	2±1* ^{&}	0±1	0±1
Деформация кишечной трубки	3±1* ^{&}	0±1	0±1
Итого	12±4* ^{&}	1±1	1±1
* 1-я серия от 3-й, ^{&} - 1-я серия от 2-й, показатели достоверности p <0,05			

Необходимо отметить, что применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы путем инъекции в стенку кишки не показал развитие спаечного процесса на 3 сутки.

Динамика спаечного процесса показателей на 7 сутки показана в таблице 13.

Таблица 13 - Динамики спаечного процесса показателей 7 сутки

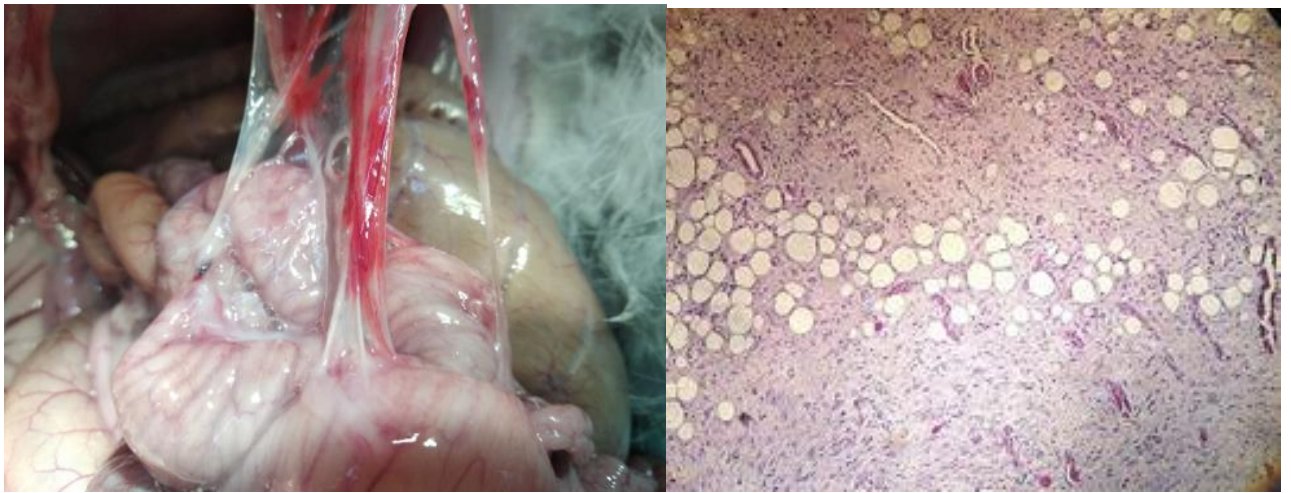
Показатели	Серия		
	1 серия	2 серия	3 серия
Количество сращений	4±2* ^{&}	1±1	1±1
Строение спаек	3±2* ^{&}	1±1	1±1
Распространенность сращений	3±2* ^{&}	1±1	1±1
Деформация кишечной трубки	3±1* ^{&}	1±1	1±1
Итого	13±4* ^{&}	1±1	1±1
* 1-я серия от 3-й, ^{&} - 1-я серия от 2-й, показатели достоверности p <0,05			

Количество сращений в 1 серии лабораторных животных было 4±2, при этом во второй и третьей серии 1±1.

Строение спаек также отличалось – в 1 серии лабораторных животных данный показатель был 3±2, а во 2 и 3 сериях 1±1. Показатель «Распространенность сращений» в первой серии был 3±2, во второй и третьей сериях - 1±1.

Деформация кишечной трубки на 7 сутки определялся как 3±1 в первой серии, во второй и третьей сериях данный показатель был 1±1.

На 7 сутки после перенесенной операции в 1 серии лабораторных животных (пропитывание обогащенной тромбоцитами аутоплазмы) спаечный процесс носил характер массивных спаек, спайки были плотные, васкуляризованные (рисунок 9).



Массивный спаечный процесс, спайки плотные васкуляризованные (слева). Гистологическая картина спайки (справа). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 20$

Рисунок 9 - 1 серия лабораторных животных (пропитывания PRP, 7 сутки)

Результаты макроскопического исследования также определили во второй и третьей серии лабораторных животных единичные спайки.

Несомненно, такие показатели говорят о том, что несмотря на применение обогащенной аутоплазмы во 2 серии лабораторных животных, она не оказывала влияние на окружающие ткани в отличие от 1 серии. По-видимому, данное обстоятельство связано с тем, что аутоплазма не покидает участок ткани кишечной раны при инъекционном введении в зону анастомоза, и тем самым, не взаимодействует с окружающими тканями (рисунок 10).



Рисунок 10 - 2 серия лабораторных животных (инъекция PRP, 7 сутки)

Единичные, рыхлые, спайки (слева). Процесса неоангиогенеза не обнаружено. Гистологическая картина спайки. (справа) Окраска Гематоксилин-эозин $\times 20$. Динамика спаечного процесса показателей 14 сутки показана на таблице 14.

Таблица 14 - Динамика спаечного процесса показателей 14 сутки

Показатели	Серия		
	1 серия	2 серия	3 серия
Количество сращений	4±2* ^{&}	2±1	2±1
Строение спаек	4±1* ^{&}	3±1 [#]	2±1
Распространенность сращений	4±1* ^{&}	1±1	1±1
Деформация кишечной трубки	3±2* ^{&}	1±1	1±1
Итого	16±4* ^{&}	4	4
* 1-я серия от 3-й, [#] - 2-я серия от 3-й, ^{&} - 1-я серия от 2-й, показатели достоверности; p < 0,05			

Количество сращений в первой серии животных было 4±2, во второй и в третьей серии 2±1. Строение спаек оценивалось в первой серии как 4±1, во второй серии 3±1, а в третьей 2±1. Показатель «распространенность сращений» в первой серии был равен 4±1, и 1±1 во второй и третьей сериях. Деформация кишечной трубки в первой серии определялась как 3±2, и 1±1 во второй и третьей сериях. Таким образом, оценка спаечного процесса определила, что, сформированные анастомозы 1 серии лабораторных животных, обработанные PRP (методом пропитывания), показали наибольшую степень выраженности спаечного процесса (p = 0,01) по сравнению с анастомозами 2 серии обработанных PRP (инъекция) (p = 0,01) и 3 серии лабораторных животных.

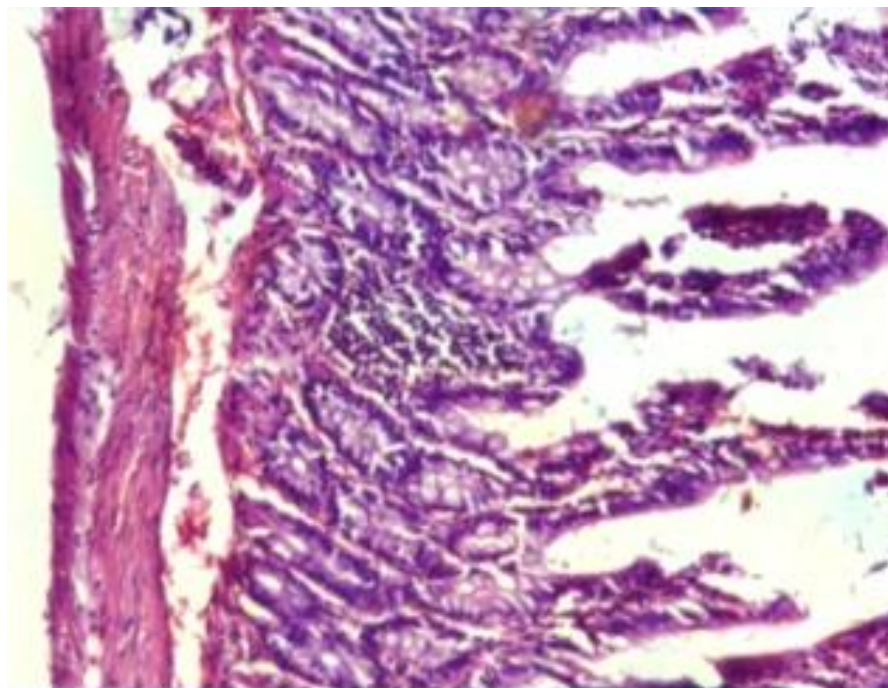
3.1.6 Результаты гистологического исследования

Гистологическое исследование раневого процесса вдоль линии шва, который был сформирован исследуемыми способами формирования анастомоза, в 3-х сериях опытов было проведено на 1, 3, 7 и 14 сутки после операции. Определены такие показатели как: выраженность воспалительного процесса (лейкоцитарная инфильтрация), сосудистый стаз, тромбообразование и отек. Также, было определено время формирования соединительнотканых структур, а также процессы неоангиогенеза и правильность сопоставления краев раны. При гистологическом изучении на 1-е сутки в 1 серии лабораторных животных послеоперационного периода в стенке кишечника отмечается выраженный некроз слизистой оболочки с преобладанием значительной воспалительной инфильтрацией вдоль линии шва (таблица 15).

Таблица 15 - Микроскопическая оценка сформированных анастомозов, 1 серия лабораторных животных

Показатели	Пропитывание обогащенной тромбоцитами аутоплазмой, 1 серия
Эпителизации	2.4±0.4
Воспалительный процесс	4±0.7
Коллаген	2.3±0.8
Фиброз	2.2±0.3
Неоангиогенез	3±0.7

Так же необходимо отметить клеточный детрит в области швов на всей протяженности кишечного анастомоза. Наличие воспалительной инфильтрации, а также крупноочаговые кровоизлияния определялись в мышечном и серозном слоях (рисунок 11).



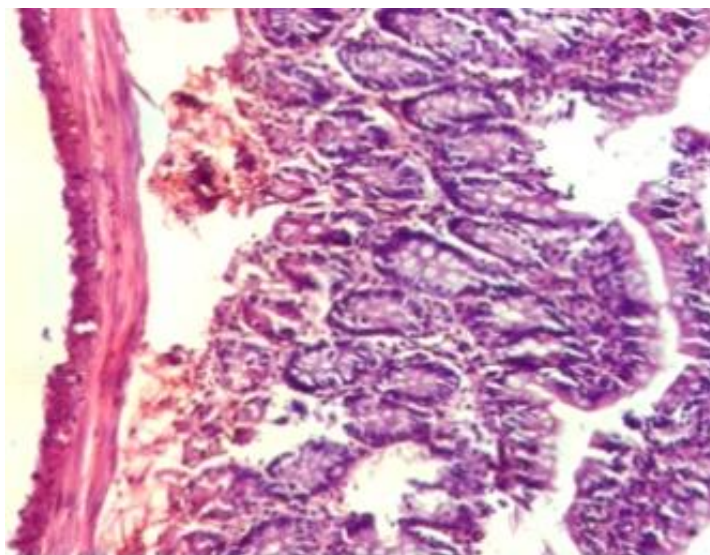
1 серия (пропитывание обогащенной тромбоцитами аутоплазмы). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Рисунок 11 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 1 сутки

На 3-и сутки после проведенной операции в зоне соустья было определено нарушение микроциркулярного русла и определен воспалительный процесс. Хорошо определялся со стороны слизистой оболочки и воспалительный валик, сформированный из инфицированных тканей (рисунок 12).

Верхняя часть валика характеризовалась наличием язвенного дефекта, распространявшегося до самого мышечного слоя кишки. Так же было определено наличие отека слизистой и подслизистой слоев.

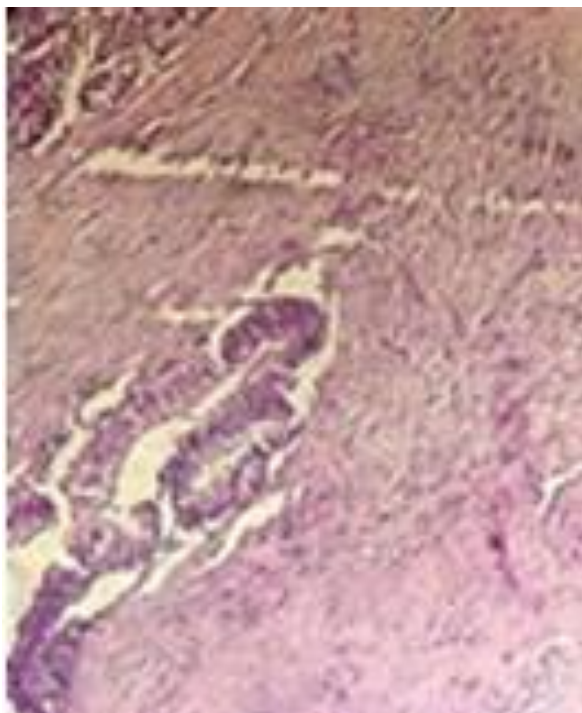
В некоторых участках определялись единичные признаки эпителизации слизистой оболочки, а также лейкоцитарная инфильтрация диффузного характера с захватом мышечной и подслизистой оболочек. Вокруг лигатур определялась значительная инфильтрация.



1 серия (пропитывание обогащенной тромбоцитами аутоплазмы). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Рисунок 12 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 3 сутки

На седьмые сутки в 1 серии лабораторных животных воспалительный процесс в области наложенного анастомоза еще сохранялся (рисунок 13).



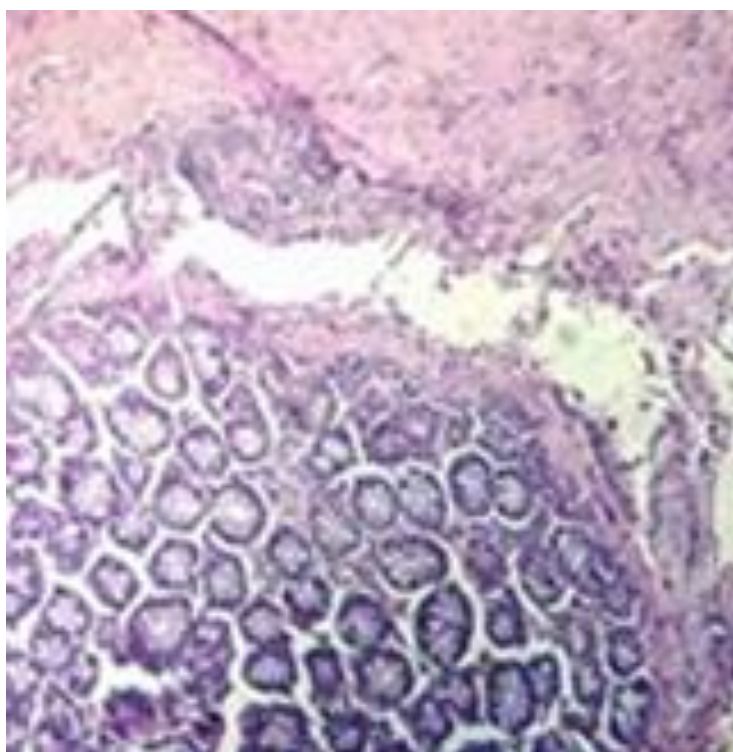
1 серия (пропитывание обогащенной тромбоцитами аутоплазмы). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Рисунок 13 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 7 сутки

В некоторых случаях мы наблюдали формирование язвенно-некротического дефекта, однако они имели характер незначительного. Формирование вала, ограничивающего некроз тканей, единичные гранулемы инородных тел (шовного материала) и признаки рубцевания были значительней.

В слизистом слое определилось наличие железистой гиперплазии. В мышечном слое кишки мы наблюдали показательное снижение гнойного воспаления с формированием грануляционной ткани.

На 14 сутки в 1 серии лабораторных животных признаки воспаления в стенке кишки уменьшались. С внутренней стороны (из просвета кишки) на слизистом слое сформировался плотный рубец со значительным воспалительным валом (рисунок 14).



1 серия (пропитывание обогащенной тромбоцитами аутоплазмы). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Рисунок 14 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 14 сутки

Несмотря на то, что в кишечной стенке сохранялись признаки отека, прорезывания лигатур через стенку ни со стороны серозной ни со стороны слизистой не определялось. Сформированная линия лигатур уже начинала прикрываться фиброзными отложениями.

Вдоль линии анастомоза определялись фибриновые отложения. Определялось формирование грубого, плотного соединительно-тканного рубца.

Признаки эпителизации анастомоза определялись практически во всех случаях и по всей окружности соустья, однако полного восстановления структуры слизистого и подслизистого слоев не определялось.

Таким образом, процесс регенерации в области анастомоза происходило по типу первичного натяжения.

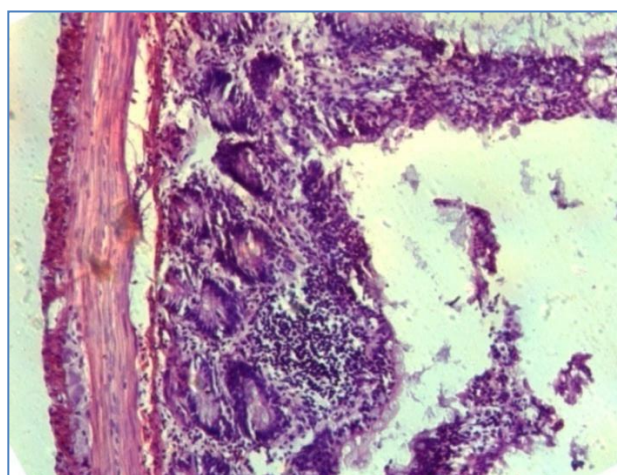
Гистологическое исследование 2 серии лабораторных животных на 1-е сутки послеоперационного периода показало наличие в области анастомоза неполного некроза слизистого слоя со средне выраженной воспалительной инфильтрацией вокруг лигатур (таблица 16).

Таблица 16 - Микроскопическая оценка сформированных анастомозов, 2 серия лабораторных животных

Показатели	Инъекция обогащенной тромбоцитами аутоплазмой. 2 серия
Эпителизации	2.3±0.5
Воспалительный процесс	3.1±0.5
Коллаген	2.2±0.6
Фиброз	2.5±0.5
Неоангиогенез	2.9±0.8

В единичных участках определялся клеточный детрит, а также визуализировалась воспалительная инфильтрация серозного слоя.

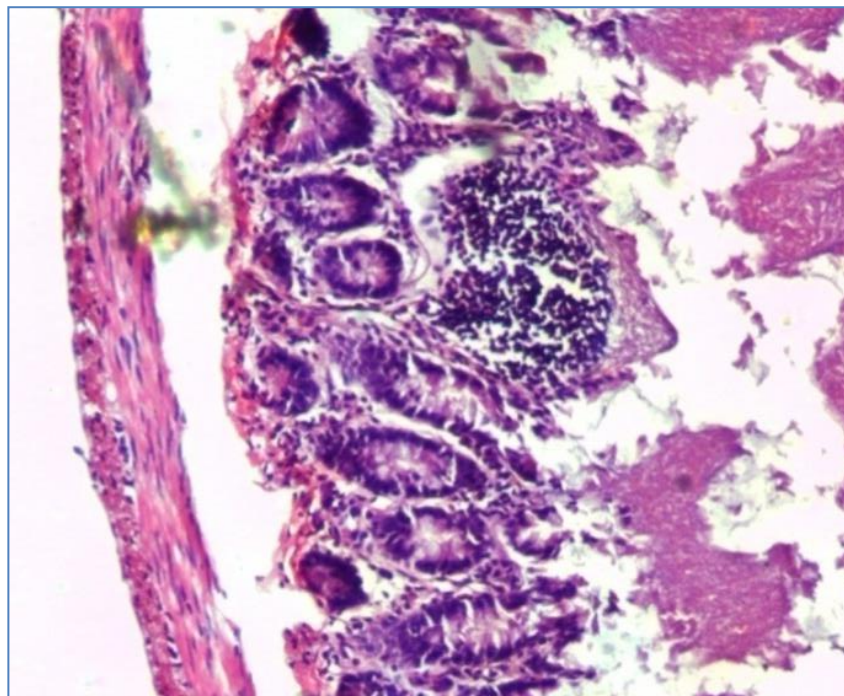
Так же в процессе гистологического исследования нами определялись невыраженные мелкоочаговые кровоизлияния в мышечном слое и в серозной оболочке (рисунок 15).



2 серия (инъекция обогащенной тромбоцитами аутоплазмы). Окраска Гематоксилин-эозин
×80

Рисунок 15 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 1 сутки

К третьим суткам после проведенной операции во второй серии лабораторных животных нами наблюдалось незначительное увеличение толщины стенки кишки в зоне наложенного кишечного анастомоза (рисунок 16).



2 серия (инъекция PRP). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

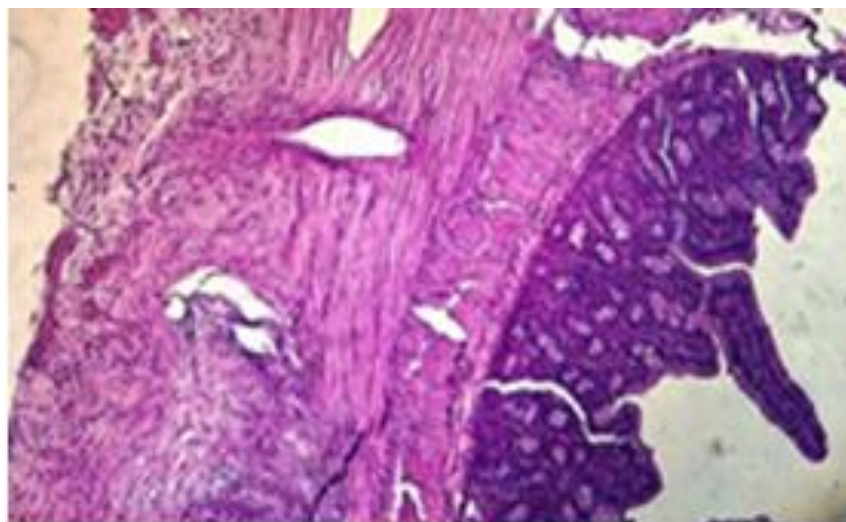
Рисунок 16 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 3 сутки

Данный признак соответствует нормальной реакции организма после полученной оперативной травмы.

Во всех полученных микропрепаратах мы наблюдали правильное сопоставление гистологически-однородных слоев стенок сшиваемых органов.

Необходимо отметить, что уже к 3-м суткам четко визуализировались очаги эпителизации слизистой оболочке. Мышечная оболочка кишки в некоторых участках была представлена умеренной инфильтрацией, неярко выраженной вакуолизацией мышечных волокон и межмышечной соединительной ткани.

На 7 сутки во второй серии лабораторных животных наблюдались признаки значительного уменьшения толщины всех слоев кишечной стенки в зоне сформированного анастомоза (рисунок 17).

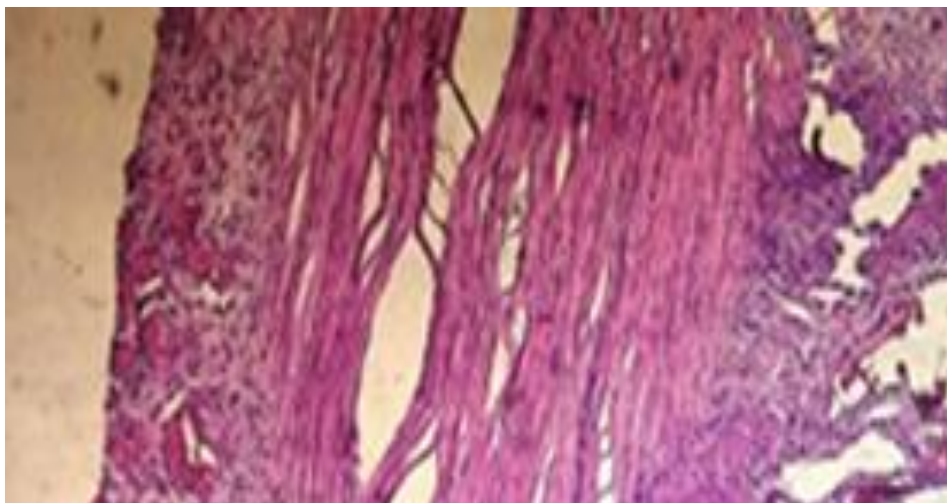


2 серия (инъекция PRP). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Рисунок 17 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 7 сутки

Однако, сохранялась морфологическая футлярность, а также значительная эпителизация слизистого слоя. Определялись признаки уменьшения инфильтративного и воспалительного процессов во всех оболочках стенки кишки.

На 14-е сутки послеоперационного периода во 2 серии лабораторных животных область сформированного кишечного анастомоза со стороны просвета полого органа практически не визуализировалась (рисунок 18).



2 серия (инъекция PRP). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Рисунок 18 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 14 сутки

При этом, полностью сформированную фиброзно-мышечную основу со сформированными кровеносными сосудами и нервными волокнами показал

слизистый слой. Подслизистый слой был образован фиброзной основой. Характерным является то, что практически на всех образцах на серозной оболочке линия формирования кишечного анастомоза не определялась.

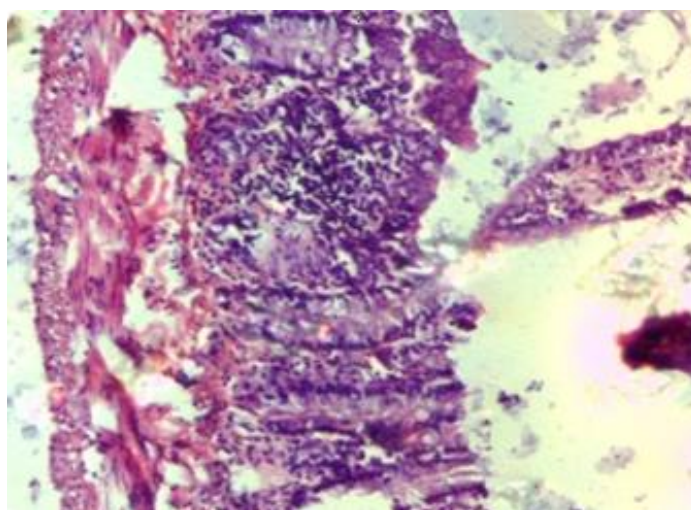
Регенеративный процесс в зоне наложения кишечного анастомоза у второй серии лабораторных животных практически полностью восстановился рельеф по всей поверхности соустья.

Микроскопическая оценка сформированных анастомозов в 3 серии лабораторных животных отражена в таблице 17.

Таблица 17 - Микроскопическая оценка сформированных анастомозов, 3 серия лабораторных животных

Показатели	Инъекция физиологического раствора, 3 серия
Эпителизации	1±0.2
Воспалительный процесс	3.2±0.5
Коллаген	1.9±0.3
Фиброз	2.0±0.4
Неоангиогенез	1.7±0.2

На 1 сутки в послеоперационном периоде в 3 серии лабораторных животных в кишечной стенке определялся частичный некроз слизистого слоя с выраженной воспалительной инфильтрацией вокруг лигатур (рисунок 19).

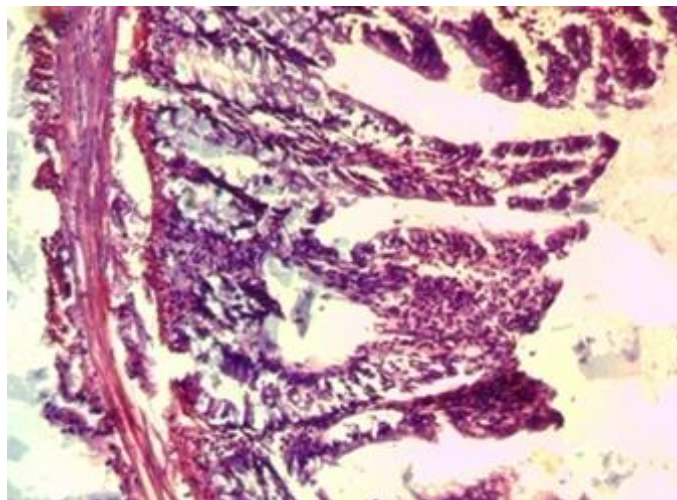


3 серия (инъекция физиологический раствор). Окраска Гематоксилин-эозин ×80

Рисунок 19 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 1 сутки

Визуализировалась воспалительная реакция и участки клеточного детрита в серозном слое сформированного соустья. В мышечную оболочку кишечной стенки определялись кровоизлияния. На 3-и сутки линия лигатур сформированного соустья со стороны слизистой оболочки была отечна, а также визуализировались кровоизлияния и участки диастаза (рисунок 20).

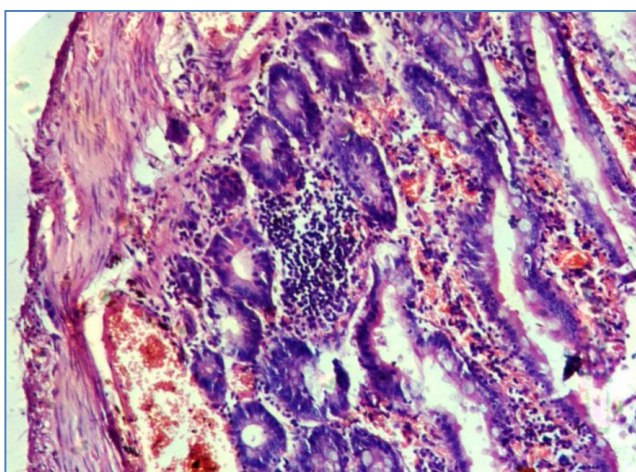
Также определялись небольшие участки травматического некроза. В подслизистом слое мы определили клетки воспалительной инфильтрации при дезориентации соединительнотканых волокон и отечности. На 3-и сутки также можно определить выраженный воспалительный ответ в мышечной оболочке кишечной стенки.



3 серия (инъекция физиологический раствор). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Рисунок 20 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 3 сутки

На 7 сутки у лабораторных животных 3 серии после перенесенной операции явления воспалительного процесса в практически во всех слоях кишечной стенки все еще сохранялись (рисунок 21).



3 серия (инъекция физиологический раствор). Резкий отек подслизистого слоя, сосуды расширены. Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

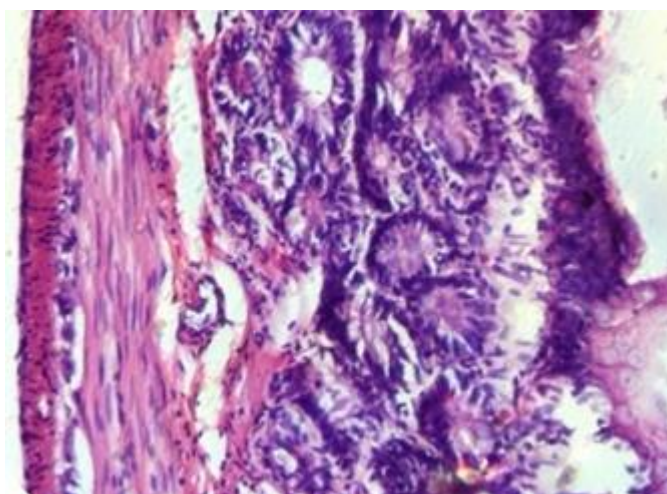
Рисунок 21 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 7 сутки

Тем самым практически во всех образцах в стенке кишки сохранялись признаки отека. Несмотря на наблюдаемую эпителизацию слизистой оболочки начало формирования соединительнотканного рубца только начинало проявляться.

Подслизистый слой в основном имел расширенное микроциркуляторное русло с признаками значительной отечности в зоне шва.

Также, в некоторых участках продолжал формироваться соединительно тканый рубец.

К 14-м суткам после проведенной операции в третьей серии лабораторных животных все еще сохранялись дефекты слизистой оболочки в виде рыхлого соединительно тканного рубца представляющей созревающей грануляционной тканью (рисунок 22).



3 серия (инъекция физиологический раствор). Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Рисунок 22 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 14 сутки

В подслизистой, мышечной, серозной оболочках на 14 сутки определялся формирующийся рубец, состоящий из рыхлой соединительной тканью, в которой определялось значительное количество сосудов и редкими гранулемами.

Таким образом, результаты гистологической оценки показали значительное увеличение эпителизации слизистой оболочки 1 серии ($p = 0,032$), 2 серии ($p = 0,041$) в сравнении с контрольной серией.

Реорганизация первичной капиллярной сети путем неоангиогенеза достоверно выше во 2 серии ($p = 0,029$) чем в контрольной.

Так же необходимо отметить, что достоверных отличий в воспалительно-инфильтрационной реакции, образование коллагена и фиброза относительно контрольной серии не определялось.

3.2 Резюме

Анализ гистологических и морфометрических данных проведенного исследования показал, что процесс регенерации между образцами кишечного анастомоза обработанными обогащенной тромбоцитами аутоплазмы методом пропитывания и инъекций в кишечную стенку, происходит более благоприятно в сравнение с контрольной группой, что в свою очередь определялось на количественном соотношении воспалительного инфильтрата, пролиферации фибробластов, неоангиогенеза и отложении коллагена.

Полученные данные подтверждают, что обогащенная тромбоцитами аутоплазма ускоряет скорость и степень формирования рубца в ране.

Применение инъекций обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в слои кишечной стенки по сравнению с методом пропитывания, имеет определенные преимущества в виде отсутствия спаечного процесса.

Гистологическая картина не определила увеличение фиброза в области инъекций, наличия микроангиопатий и воспалительного процесса во 2 серии лабораторных животных.

Таким образом, влияние обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на процесс регенерации кишечного анастомоза вызывает пролиферацию клеток и способствует синтезу ангиогенных факторов, что тем самым усиливает процесс заживления, вне зависимости от способа его применения.

Настоящее исследование также оценило влияние применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на процесс спайкообразования.

Полученные данные показали, что формирование спаечного процесса в группе лабораторных животных, где использование обогащенной тромбоцитами аутоплазмы произведено методом пропитывания происходило молниеносно, гистологическая картина спайки уже на 7 сутки показала образование плотной, васкуляризованной спайки.

В сравнении с контрольной группой и группой инъекций, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, где на 7 сутки были обнаружены пленчатые спайки с отсутствием признаков неоангиогенеза.

Пропитывание обогащенной тромбоцитами аутоплазмы кишечной стенки увеличило количество спаечных сражений, в сравнении с группой контроля и с методом инъекции аутоплазмы в кишечную стенку.

Данное осложнение возникло, в ответ на присутствие большого количества тромбоцитов вокруг сформированного анастомоза.

В свою очередь «инъекция» обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в слои кишечной стенки позволила избежать данных осложнений из-за отсутствия остаточных аутоплазмы в брюшной полости.

Анализ деформационно прочностных показателей сформированных анастомозов так же показал достоверно высокие значения силы разрыва анастомоза у анастомозов, обработанных PRP в отличии от контрольной группы. Таким образом, применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы методом пропитывания и инъекций в кишечную стенку оказывает положительное влияние на регенерацию кишечного анастомоза.

Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы путем инъекции ее в мышечный слой кишечной стенки значительно снижает развитие спаечного процесса в сравнение с пропитанной обогащенной тромбоцитами аутоплазмы группой кишечных анастомозов.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимального метода применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, который позволит улучшить регенерацию кишечного анастомоза.

3.3 Клиническое исследование. Общая характеристика участников клинического исследования

Распределение участников в основной и контрольной группах, согласно имеющимся заболеваниям органов брюшной полости показано в таблице 18.

Таблица 18 - Хирургическая патология органов брюшной полости у пациентов в основной и контрольной группах

Хирургическая патология	Исследуемые группы		Всего (n-100), %	P
	Основная группа (n-50)	Контрольная группа (n-50)		
Ущемлённая послеоперационная вентральная грыжа (некроз тонкого кишечника)	5 (10)	7 (14)	12 (12)	0,123
Ущемлённая паховая грыжа (некроз тонкого кишечника)	2 (4)	2 (4)	4 (4)	0,854
Ущемлённая пупочная грыжа (некроз тонкого кишечника)	3 (6)	1 (2)	4 (4)	0,04*
Острая спаечная тонкокишечная непроходимость (некроз тонкого кишечника)	7 (14)	9 (18)	16 (16)	0,31
Острый сегментарный тромбоз мезентеральных сосудов	4 (8)	3 (6)	7 (7)	0,56
Тупая травма живота, разрыв участка тонкого кишечника	2 (4)	2 (4)	4 (4)	0,87
Ущемленная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	1 (2)	0	1 (1)	-
Новообразование желудка, осложненное кровотечением	6 (12)	3 (6)	9 (9)	0,031
Острая обтурационная толстокишечная непроходимость	12 (24)	13 (26)	25 (25)	0,52
Язвенная болезнь. Хроническая калеозная язва антериального отдела желудка осложненная с пенетрацией в головку поджелудочной железы и аррозивным кровотечением	7 (14)	8 (16)	15 (15)	0,39
Тупая травма живота, разрыв ДПК	1 (2)	2 (4)	3 (3)	0,48
Всего	50	50	100	
* $p \leq 0.05$				

Результаты показали, что в основной группе пациентов с ущемлённой послеоперационной вентральной грыжей (некроз тонкого кишечника) было 5 (10%), при этом в контрольной группе пациентов с данной патологией было 7 (14%). С ущемленной паховой грыжей (некрозом тонкого кишечника) в опытной группе было 2 (4%), а группе контроля 2 (4%).

Количество ущемлённых пупочных грыж с некрозом тонкого кишечника в основной группе 3 (6%), а в группе контроля 1 (2%).

Показатели острой спаечной тонкокишечной непроходимости с некрозом тонкого кишечника отмечалась у 7 (14%) пациентов основной группы и у 9 (18%) пациентов группы контроля.

Острый сегментарный тромбоз мезентеральных сосудов встречался у 4 (8%) пациентов основной группы и у 3 (6%) пациентов контрольной группы.

Пациентов с тупой травмой живота с разрывом участка тонкого кишечника в группах было по 2 (4%). С ущемленной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы был только один случай в опытной группе. Случаев новообразования желудка, осложненного кровотечением в опытной группе, было 6 (12%), а в группе контроля 3 (6%).

Острая obturационная толстокишечная непроходимость была в 12 (24%) случаев в опытной группе, а в группе контроля 13 (26%). Пациентов с хронической каллезной язвой антериального отдела желудка, осложненной пенетрацией головки поджелудочной железы и аррозивным кровотечением, было 7 (14%) в опытной группе, и 8 (16%) в группе контроля. С тупой травмой живота и разрывом ДПК было 1 (2%) в опытной группе и 2 (4%) в группе контроля.

Хирургическое лечение у исследуемых групп пациентов отражено в таблице 19.

Таблица 19 – Хирургическое лечение у исследуемых групп пациентов

Виды операций	Исследуемые группы		Всего, (n, %)	P
	Основная группа, (n, %)	Контрольная группа, (n, %)		
Наложение тонко-тонко кишечного анастомоза	23 (46)	24 (48)	47 (47)	0.798
Гастродуоденоанастомоз	11 (22)	10 (20)	21 (21)	0.27
Эзофагогастроанастомоз	3 (6)	1 (2)	4 (4)	0.02*
Тонко толсто кишечный анастомоз	12 (24)	13 (26)	25 (25)	0.36
Гастроэнтероанастомоз	1 (2)	2 (4)	3 (3)	0.55
Итого	50	50	100	
* $p \leq 0.05$				

Таким образом, в группе контроля были выполнены следующие операции: Наложение тонко-тонкокишечного анастомоза было выполнено у 23 (46%) пациентов основной группы и у 24 (48%) группы контроля.

Гастродуоденоанастомоз был выполнен 11 (22%) пациентам в основной группе и 10 (20%) пациентам из группы контроля. Эзофагогастроанастомоз производился 3 (6%) пациентам основной группы, 1 (2%) пациенту из группы контроля. Тонкотолстокишечный анастомоз выполнялся у 12 (24%) пациентов основной группы, и у 13 (26%) группы контроля. Гастроэнтероанастомоз производился 1 (2%) пациенту основной группы, 2 (4%) пациентам контрольной группы.

Таким образом, текущее распределение пациентов в обеих группах показывает, что все участники исследования не имели значительных различий по полу, возрасту и тяжести основного и сопутствующих заболеваний, а также по характеру произведенных оперативных вмешательств. Все участники текущего исследования являются стандартизированными, и все полученные клинические данные могут быть подвержены статистическому анализу.

Также было оценено время, затраченное на хирургическое лечение, в основной и контрольной группах. Результаты оценки показаны в таблице 20.

Таблица 20 – Время хирургического лечения в исследуемых группах

Виды операций	Исследуемые группы		P
	Опытная группа, время / мин	Контрольная группа, время / мин	
Наложение тонко-тонко кишечного анастомоза	64±4,8	58±6,4	0.09
Гастродуоденоанастомоз	94±5,5	91±7,2	0.33
Эзофагогастроанастомоз	126±12,9	118±13,1	0.07
Тонко толсто кишечный анастомоз	93±6,7	89±4,2	0.08
Гастроэнтероанастомоз	87±3,1	82±6,8	0.29

Таким образом, наложение тонко-тонкокишечного анастомоза в основной группе составило 64±4,8 мин, и 58±6,4 в контрольной группе ($p \leq 0.09$). Формирование гастродуоденоанастомоза заняло 94±5,5 мин в основной группе, и 91±7,2 мин - в группе контроля ($p \leq 0.33$).

Выполнение эзофагогастроанастомоза заняло 126±12,9 в основной группе, и 118±13,1 - в группе контроля ($p \leq 0.07$).

Выполнение тонко толстокишечного анастомоза заняло 93±6,7 в основной группе, и 89±4,2 в контрольной ($p \leq 0.08$).

Гастроэнтероанастомоз в среднем занял 87±3,1 в основной группе, и 82±6,8 в группе контроля ($p \leq 0.29$).

3.4 Хирургическая техника применения способа улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы

Пример 1

В опытной группе было проведено применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы согласно разработанной нами методики (Евразийский патент «Способ улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» № Рег. номер заявки 2019/068, от 18.09.2019).

Данный способ выполняется следующим образом: на фоне сформированного анастомоза и/или ушитой кишечной раны производят инфильтрацию всех слоев кишечной стенки инъекционным способом, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в область сформированного анастомоза и/или ушитой кишечной раны (рисунок 23).

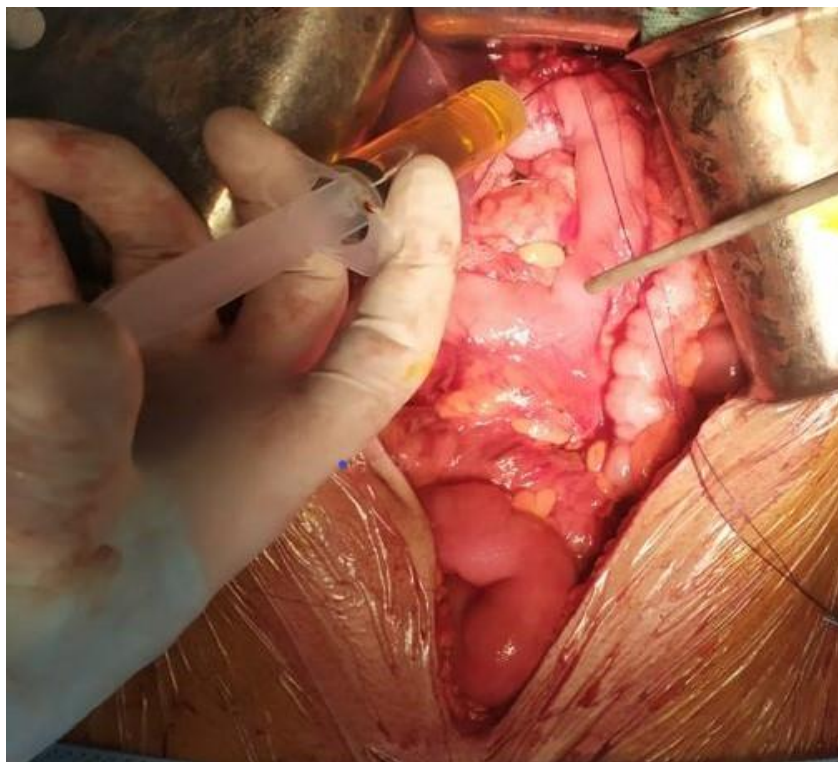


Рисунок 23 - Пациентка 3

Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы во время операции. Введение богатой тромбоцитами плазмы после наложения швов на послеоперационную рану путем инъекции. Оставшаяся плазма после заключительной обработки раны наносилась на развернутый стерильный марлевый шарик и накладывалась поверх ушитой послеоперационной раны в качестве асептической повязки, которая удалялась на первые сутки при проведении перевязки в отделении.

Так, например, пациентка 3. В ЦГКБ г. Алматы поступила пациентка 3. в возрасте 65 лет в экстренном порядке с клиникой острой кишечной

непроходимости. При поступлении на рентгенографии: Множественные «Чаши Клойбера», на УЗИ ОБП: Свободная жидкость во всех отделах брюшной полости. Д-димер 789 нг/мл; лейкоциты в крови- 14×10^9 . По жизненным показаниям пациентка взята на оперативное лечение. При вскрытии брюшной полости было обнаружено: серозно-фибринозный выпот в количестве 800 мл. Далее при ревизии органов брюшной полости обнаружено: некроз участка тонкого кишечника, не доходя до илеоцикального угла 80 см на протяжении 70 см. Причиной явился острый сегментарный тромбоз мезентериальных сосудов.

Решено произвести резекцию участка тонкого кишечника с наложением анастомоза по типу «бок в бок».

Забор венозной крови осуществлялся в объеме 18 мл (2 пробирки) с помощью иглы-катетера в вакуумные пробирки. Далее пробирки с кровью помещались в центрифугу и подвергались центрифугированию в течение 5 минут со скоростью вращения 3000 об/мин. В ходе вращения в центрифуге кровь разделилась на две фракции – эритроцитарно-лейкоцитарный сгусток и плазму крови. Далее произведена резекция участка тонкого кишечника, отходя от некроза приводящего отдела 40 см и отводящего отдела 20 см.

Перед наложением анастомоза «бок в бок» произведено обкалывание обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в количестве 0,2 мл на 1 см². Обкалывание производили циркулярно, как на приводящий, так и на отводящий кишки. Анастомоз «бок в бок» двухрядным швом (викрил 3,0). Санация, дренирование брюшной полости. Послойно швы на рану. После операции у пациента через 36 часов появилась активная перистальтика, на вторые сутки отходили газы, энтеральное питание на 3 сутки. Выписана в удовлетворительном состоянии на седьмые сутки.

Послеоперационная рана заживала путем первичного натяжения. Не определялись признаки интоксикации, температура тела стабилизировалась уже на 3-4 сутки, в среднем $36,4 \pm 0,5$ °С. Пероральное питание начиналось с 4 суток после оперативного вмешательства.

В период мониторинга от 3 до 12 месяцев формирования стриктур анастомозов не было выявлено. Пациентка выписана.

Пример 2

Пациентка А. 75 лет, Поступила в хирургическом отделении Центральную районную больницу Карасайского района, с 10.03.2019 года в экстренном порядке.

Диагноз при поступлении: Язвенная болезнь. Хроническая каллезная язва желудка, осложненная декомпенсированным стенозом выходного отдела желудка.

Из анамнеза: болеет длительное время язвенной болезнью желудка, с периодическими обострениями. В течение последнего месяца, до госпитализации, отмечает эпизоды изжоги и отрыжки

При осмотре: астенична, кожные покровы бледной окраски, аускультативно определяется «шум плеска».

При обследовании: на эндоскопии - пищевод и кардия проходимы, в желудке большое количество содержимого.

При рентгеноконтрастном исследовании с барием – декомпенсированный стеноз желудка. Через 4 часа бариевая взвесь остается в желудке (рисунок 24).

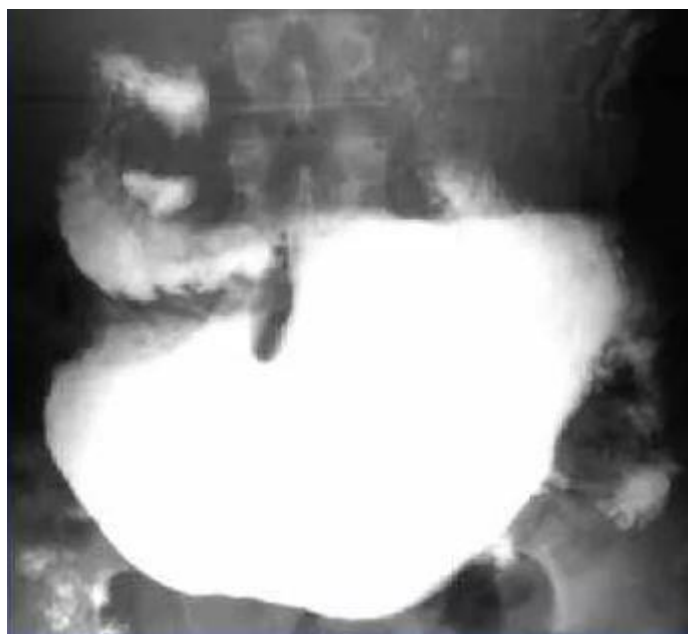


Рисунок 24 - Пациент Г. Рентгенография желудка до операции

В связи с тяжелым состоянием, обусловленным: гипопроотеинемией (общий белок — 38 г/л), возрастом и сопутствующей тяжелой полиморбидностью, нами была произведена операция: лапаротомия, наложение обходного гастроэнтероанастомоза, дренирование брюшной полости, назоэнтеральная интубация. Перед наложением двухрядного гастроэнтероанастомоза в зоне анастомоза было применено обкалывание обогащенной тромбоцитами аутоплазма.

В послеоперационном периоде осложнений не было. Через 3-е суток после перенесенной операции, пациентка стала принимать пищу перорально. На 10-е сутки при контрольном рентгенологическом исследовании с контрастным веществом зона анастомоза проходима, затеков нет (рисунок 25).

Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением, швы сняты в момент выписки домой.

Таким образом, применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы как средство для ускорения регенерации желудочно-кишечного анастомоза непосредственно в данном случае позволило предотвратить развитие несостоятельности анастомоза «высокого риска». Так, как пациент был старческого возраста, страдающей язвенной болезнью в течение длительного периода времени, а также имеющей дефицит массы тела алиментарного генеза, с анемией.

Так же, в ходе исследования нами была проведена проксимальная резекция желудка, с формированием эзофаго-гастроанастомоза. Конкретный клинический пример:

Пример 3

Пациентка Ж., 67 лет, находилась на лечении в хирургическом отделении ЦРБ Карасайского района, с 14.03.2019 по 01.04.2019 года.



Рисунок 25 - Пациент Г. Рентгенография желудка. 10-е сутки после операции.
Рентгеноконтрастное исследование обходного гастроэнтероанастомоза

Был выставлен клинический диагноз: ущемленная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, с перфорацией и некрозом участка желудка в грудную клетку, эмпиема плевры слева.

На момент поступления пациентка жаловалась на многократную рвоту, одышку, вынужденное положение, общую слабость. Связь возникновения болей с приемом пищи, рвоту тошноту, не приносящую облегчения. Со слов пациентки болеет в течение 7 дней.

На обзорной рентгенографии органов грудной клетки Заключение: диафрагмальная грыжа, эмпиема плевры слева (рисунок 26).

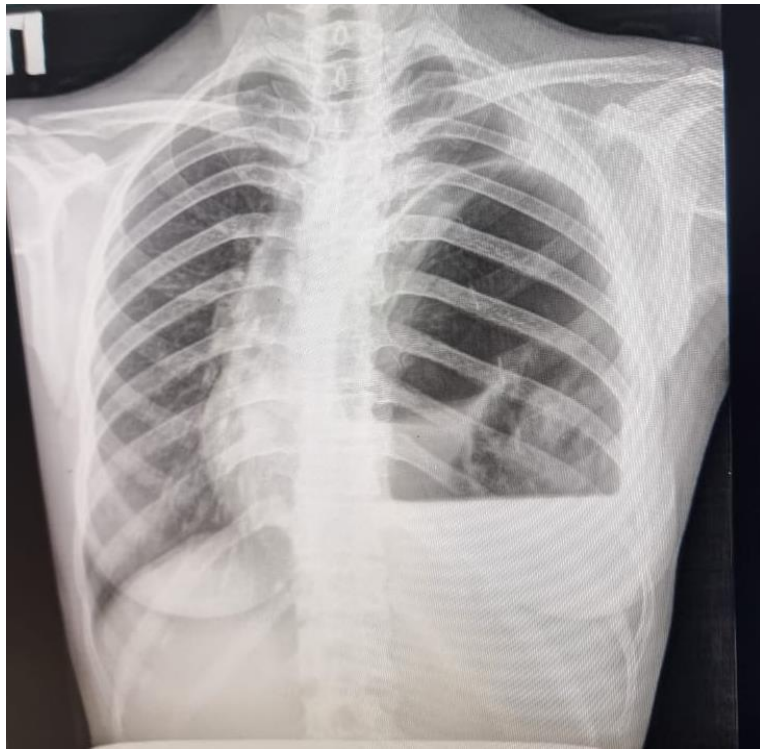


Рисунок 26 - Пациентка Ж. Обзорная рентгенография органов грудной клетки

На КТ ОГК: Ущемленная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эмпиема плевры слева (рисунок 27).

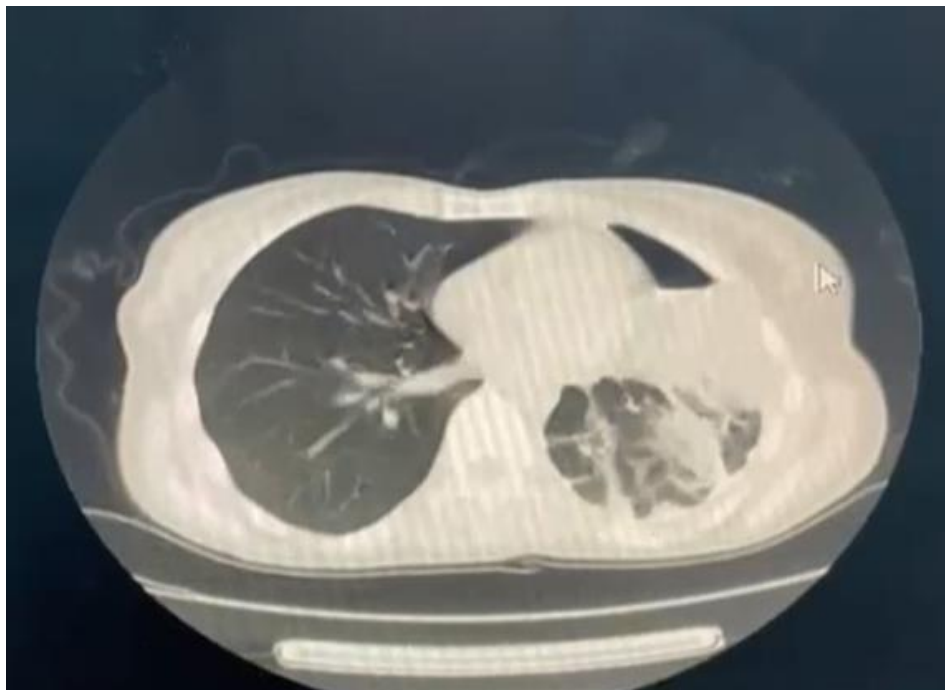


Рисунок 27 - Пациентка Ж. КТ ОГК Ущемленная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эмпиема плевры слева

Лабораторно-диагностические исследования

Общий анализ крови:

Гемоглобин = 90 г/л; Эритроциты = $4,3 \times 10^{12}$ /л; Цветной показатель = 0,9; НТ = 41%; Тромбоциты = 203×10^9 /л; Лейкоциты = $24,7 \times 10^9$ /л; Сегментоядерные = 80 % (10^9 /л); Лимфоциты = 15% (10^9 /л); Моноциты = 5% (10^9 /л);

Биохимический анализ крови: Белок = 46 г/л.

Анализ мочи по Зимницкому: ночной диурез = 230 мл, дневной диурез = 850 мл. Инструментальные исследования:

Операция 16.03.2019 г. Выполнена: Верхнесрединная лапаротомия, Субтотальная гастроэктомия с эзофагогастроанастомозом, «конец в бок» с применением аутоплазмы. Дренирование плевральной полости по Бюлау слева. Санация, дренирование брюшной полости. (рисунок 28,29).

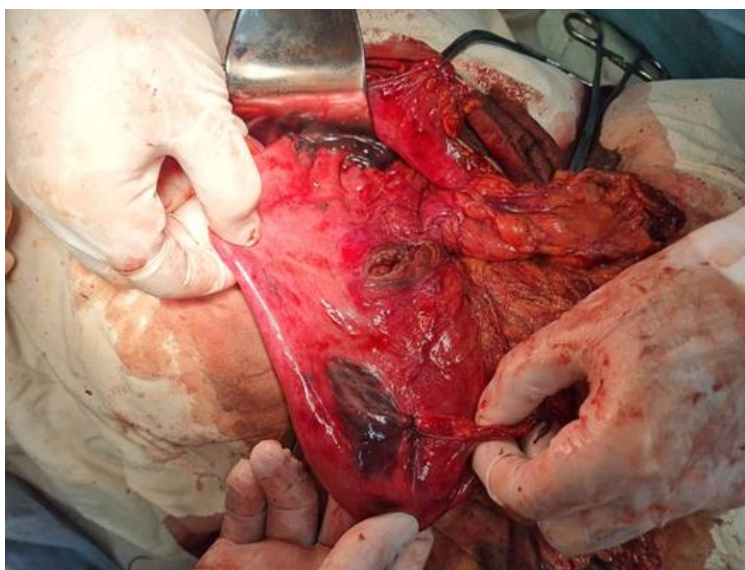


Рисунок 28 - Пациентка Ж. Интраоперационная находка. Перфорации и некроз участков желудка

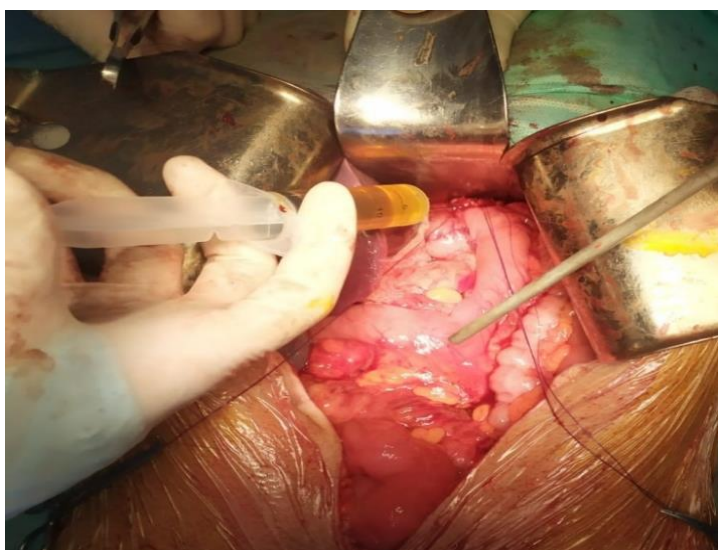


Рисунок 29 - Пациентка Ж. Субтотальная гастроэктомия с эзофагогастроанастомозом, конец в бок с применением аутоплазмы

Послеоперационный период протекал гладко. Проводилась инфузионно-корректирующая, антибактериальная терапия.

Пероральное питание начато на 5 сутки. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Швы сняты. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара 20.03.2019 г.

Несомненно, вышеуказанный клинический случай показывает возможность профилактики несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов «высокого риска».

3.5 Контрольная оценка результатов применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в клинической практике

Оценка результатов применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в клинической практике была проведена путем сравнения как прямых, так и косвенных признаков несостоятельности анастомоза.

Так, например, у пациентов основной группы (где использовалась обогащенная тромбоцитами аутоплазма) практически отсутствовали признаки интоксикации. Динамика измерений температуры тела представлена на рисунках 30,31.

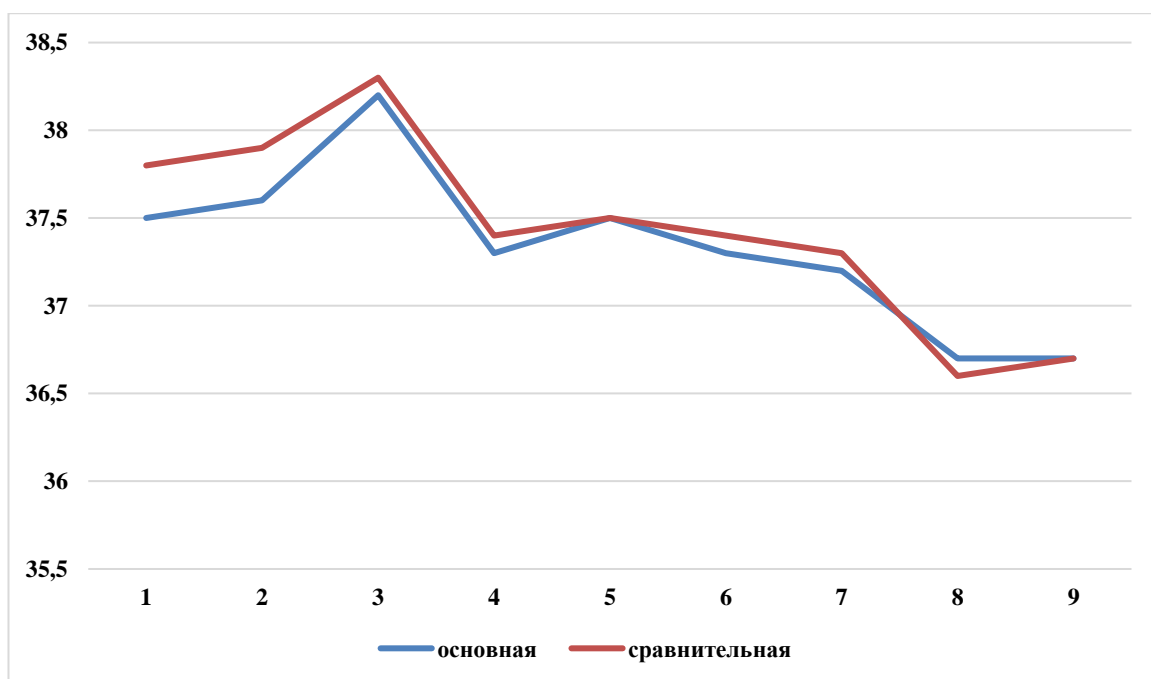


Рисунок 30 - Динамика изменения температуры тела у опытной и контрольной групп в послеоперационный период в утреннее время

Примечание - * $p \leq 0.05$

На первые сутки после операции средняя температура тела у пациентов группы контроля равнялась $37,8 \pm 0,5$, тогда как в основной группе данный показатель был снижен $37,6 \pm 0,4$. Однако, нами не было обнаружено статистически значимых различий в данный период ($p \geq 0.05$).

В основной группе до 2-х, 3-х суток сохранялись подъемы температуры до $37,6\pm 0,4^{\circ}\text{C}$, однако к четвертому дню значения температуры снижались до $37,8\pm 0,3^{\circ}\text{C}$. При этом в группе контроля отмечались подъемы температуры до $38,3\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ на третьи сутки. К четвертым суткам температура в этой группе также снизилась до $37,6\pm 0,4^{\circ}\text{C}$.

Таким образом, в основной и контрольной группах после 6 суток практически отсутствовали признаки интоксикации.

Статистически достоверное различие температур ($p < 0,05$) отмечено на 1 и 3 сутки.

Изменение температуры тела в вечернее время показано на рисунке 31.

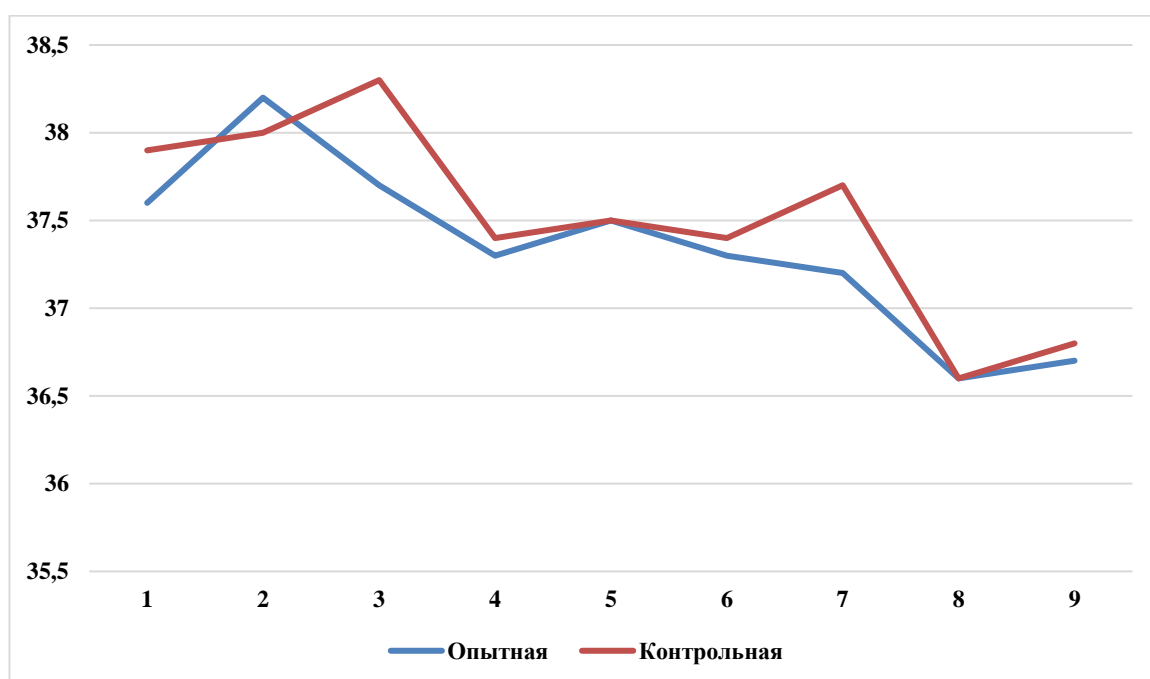


Рисунок 31 - Динамика изменения температуры тела у основной и контрольной групп в послеоперационный период в вечернее время

В основной группе до 2-х, 3-х суток отмечаются подъемы температуры до $38,3\pm 0,4^{\circ}\text{C}$, однако к четвертому дню значения температуры снижались до $37,4\pm 0,3^{\circ}\text{C}$. При этом в группе контроля отмечались подъемы температуры до $38,3\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ на третьи сутки. К четвертым суткам температура в группе контроля также снизилась до $37,6\pm 0,4^{\circ}\text{C}$.

Таким образом, в основной и контрольной группах после 6 суток практически отсутствовали признаки интоксикации.

Статистически достоверное различие температур ($p < 0,05$) отмечено на 1 и 3 сутки.

Оценка результатов анализа пациентов в основной и контрольной группах по продолжительности стационарного лечения показала, что, средняя продолжительность стационарного лечения после операции составила $10,8\pm 2,1$ дня в основной группе, и $14,1\pm 2,3$ в контрольной ($p \leq 0,05$). Средняя продолжительность стационарного лечения показана на рисунке 32.

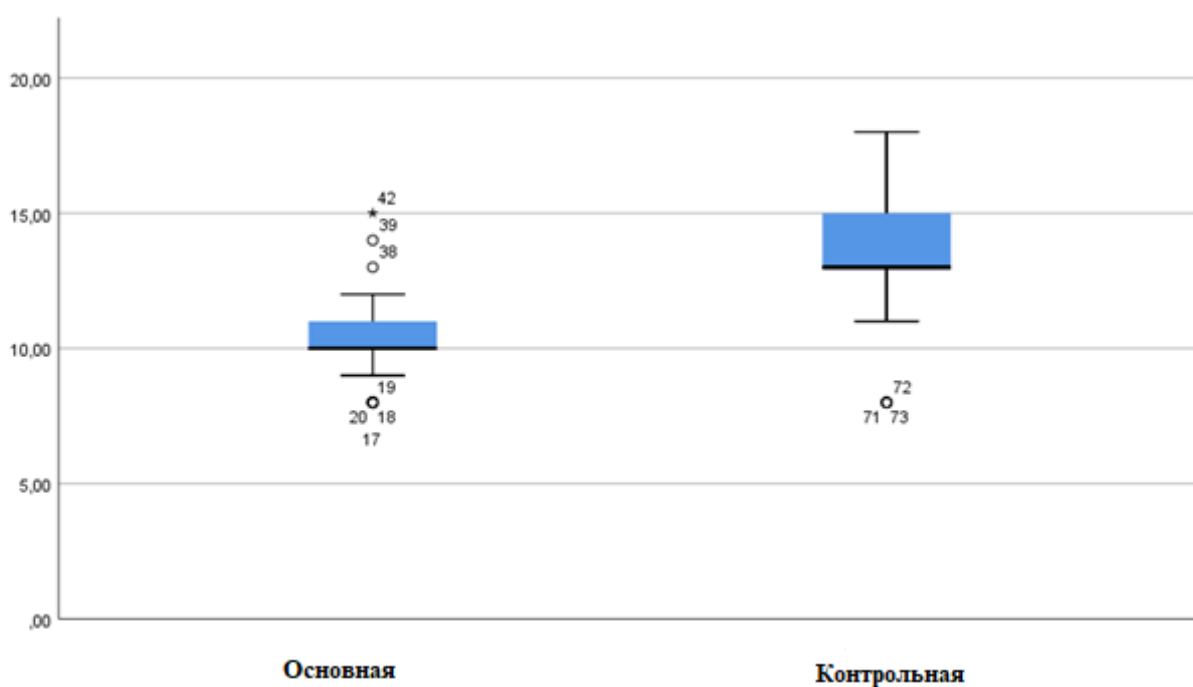


Рисунок 32 - Средняя продолжительность стационарного лечения в основной и контрольной группах

Оценка наличия перистальтических шумов в опытной и контрольной группе после перенесенной операции показана в таблице 21.

Таблица 21 - Оценка наличия перистальтических шумов в опытной и контрольной группе после перенесенной операции

Время появления перистальтических шумов, часа	Группа (n.%)		P
	основная	контрольная	
24	14 (28)	6 (12)	0,02*
36	10 (20)	4 (8)	0,04*
48	9(18)	8 (16)	0,21
72	6 (12)	12(24)	0,03*
73 и более	11 (22)	20(40)	0,04*
* p≤0.05			

Выслушивание перистальтических шумов показало, что по прошествии 24 часов в основной группе шумы выслушивались у 14 (28%), при этом в группе контроля шумы выслушивались у 6 (12%) со статистической разницей $p \leq 0,02$.

Через 36 часов так же отмечалось превалирование в основной группе со статистически значимой разницей ($p \leq 0,04$), так как шумы начали выслушиваться на вторые сутки у 10 (20%) и 4 (8%) в основной и контрольной группах соответственно.

Однако, появление перистальтических шумов через 48 часов не показало значимой статистической разницы ($p \leq 0,21$), так как результаты показали, что

перистальтические шумы через 48 часов появились у 9(18%) и 8 (16%) пациентов в основной и контрольной группах соответственно.

Статистическая разница определялась при выслушивании шумов через 72 часа. Среди пациентов основной группы у 6 (12%) и 12(24) пациентов из группы контроля перистальтические шумы стали выслушиваться после 72 часов ($p \leq 0,03$).

Наиболее позднее появление перистальтических шумов отмечалось у 20 (40%) пациентов группы контроля, и - у 11 (22%) пациентов основной группы. Полученные значения имели статистическую разницу ($p \leq 0,04$).

Таким образом, результаты выслушивания перистальтических шумов в основной и контрольной группе после перенесенной операции показали, что наиболее поздно перистальтические шумы появились в группе контроля.

Данные результаты могут свидетельствовать о косвенном положительном эффекте на восстановление перистальтики кишечника при применении плазмы, обогащенной тромбоцитами при формировании тонко-тонкокишечных анастомозов.

Результаты оценки отхождения стула и газов у пациентов основной и контрольной группы показаны в таблице 22.

Таблица 22 - Оценка отхождения газов и стула в опытной и контрольной группе после перенесенной операции

Группа	Отхождение стула и газов / день после операции				
	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день
основная	2 (4)	17 (34)	25 (50)	3 (6)	3 (6)
контрольная	-	5 (10)	17 (34)	22 (44)	6 (12)
P	$p \leq 0,05^*$	$p \leq 0,001^*$	$p \leq 0,05^*$	$p \leq 0,001^*$	$p \geq 0,05$

Оценка отхождения газов и стула в основной и контрольной группе после перенесенной операции показала, что в 1 день зафиксировано отхождение стула и газов только у 2 (4%) пациентов из основной группы, при этом в контрольной группе таких пациентов не было. Это было расценено, как статистически значимая разница ($p \leq 0,05^*$).

Во второй день определено отхождение стула и газов у 17 (34%) и 5 (10%) пациентов в основной и контрольной группах. Данный результат показал значительную статистическую разницу ($p \leq 0,001$).

На 3 день определялось максимальное количество пациентов, у которых произошло отхождение стула и газов. В основной группе количество пациентов составило 25 (50%), а в контрольной 17 (34%) со статистически значимой разницей $p \leq 0,05$.

На 4 день в основной группе у 3 (6%) определялось отхождение стула и газов, однако в контрольной группе на данном сроке пациентов, у которых произошло, отхождение стула и газов было 22 (44%). Статистическая разница на данный период составила $p \leq 0,001$.

На самый поздний срок наблюдения (5 день) у 3 (6%) пациентов из основной группы, и - у 6 (12%) пациентов из группы контроля зафиксировано отхождение стула и газов. Статистическая разница составила $p \geq 0,05$, что является значимым.

Изучение лабораторных показателей крови у пациентов основной и контрольной групп на 3, 7, 14 день показаны в таблицах 23-25.

Таблица 23 – Лабораторные показатели крови у пациентов основной и контрольной групп на 3 день

Показатели	Группы пациентов		P
	основная	контрольная	
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	242,4±35,0	256±41,9	$p \geq 0,05$
Лейкоциты	10.9±2.6	13.0±2.5	$p = 0,015$
C реактивный белок	25.5±3.1	35.7±3.7	0,03*
Прокальцитонин	1.0±0.8	1.5±1.1	$p \geq 0,05$
Ферритин	88.8 ±21.6	117.5±11.8	0,04*
СОЭ	11.1±1.8	13.1±1.7	$p \geq 0,05$
* $p \leq 0,05$			

Уровни тромбоцитов в основной и контрольной группах отличались незначительно 242,4±35,0 против 256±41,9. Однако уровень лейкоцитов имел статистически значимое отличие – в основной группе 10.9±2.6, и в контрольной - 13.0±2.5. Примерное такое же отличие было в показателе «С-реактивный белок» - 25.5±3.1 в основной группе, и 35.7±3.7 - в контрольной. Показатели прокальцитонина в группах отличались значительно: 1.0±0.8 в основной группе, и 1.5±1.1 - в группе контроля.

Изучение ферритина в основной и контрольной группах отличались - 88.8 ±21.6 и 117.5±11.8 соответственно. Уровень СОЭ в среднем отличался на 2 мм/ч. В основной группе этот показатель был 11.1±1.8, а в группе контроля - 13.1±1.7 (таблица 23).

Таким образом, в группе контроля уровень воспаления, согласно лабораторным данным, был выше.

Лабораторные показатели крови у пациентов основной и контрольной групп на 7 день показаны в таблице 24.

Таблица 24 – Лабораторные показатели крови у пациентов основной и контрольной групп на 7 день

Показатели	Группы пациентов		P
	основная	контрольная	
1	2	3	4
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	238,4±35,0	253±41,9	$p \geq 0,05$
Лейкоциты	9.9±2.6	12.0±2.5	$p \geq 0,05$

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4
С реактивный белок	22.5±2.1	33.7±3.8	0,03*
Прокалицитонин	1.2±0.8	1.3±1.1	p≥0.05
Ферритин	87.8 ±21.6	123.5±11.8	0,04*
СОЭ	12.1±1.8	11.1±1.7	p≥0.05
* p≤0.05			

Уровни тромбоцитов в основной и контрольной группе отличались незначительно - 238,4±35,0 против 253±41,9. Показатель лейкоцитов имел статистически значимое отличие – в опытной группе 9.9±2.6, и в контрольной - 12.0±2.5. Отличие было в показателе «С-реактивный белок» - 25.5±3.1 в основной группе, и 35.7±3.7 - в контрольной. Показатели прокальцитонина в группах отличались значительно: 1.2±0.8 в основной группе, и 1.3±1.1 - в группе контроля. Изучение ферритина в основной и контрольной группе было равно 87.8 ±21.6 и 123.5±11.8 соответственно. Уровень СОЭ в основной группе был 12.1±1.8, а в контрольной группе 11.1±1.7.

Таким образом, в группе контроля уровень воспаления согласно лабораторным данным крови был выше.

Лабораторные показатели крови у пациентов основной и контрольной групп на 14 день показаны в таблице 25.

Таблица 25 – Лабораторные показатели крови у пациентов основной и контрольной групп на 14 день

Показатели	Группы пациентов		P
	основная	контрольная	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	261,4±33,0	243±42,9	p≥0.05
Лейкоциты	7.9±2.6	9.0±2.5	p≥0.05
С реактивный белок	21.5±3.1	26.7±3.7	0,03*
Прокалицитонин	1.3±0.8	1.5±1.1	p≥0.05
Ферритин	80.8 ±21.6	120.5±11.8	0,04*
СОЭ	15.1±1.8	12.1±1.7	p≥0.05
* p≤0.05			

Уровни тромбоцитов в опытной и контрольной группе на 14 сутки отличались незначительно - 261,4±33,0 против 243±42,9. Уровень лейкоцитов имел статистически значимое отличие – в основной группе 7.9±2.6, и в контрольной - 9.0±2.5. В показателе «С-реактивный белок»: 21.5±3.1 в основной группе, и 26.7±3.7 - в контрольной.

Показатели прокальцитонина в группах отличались значительно: 1.0±0.8 в основной группе, и 1.5±1.1 - в группе контроля. Изучение ферритина в основной и контрольной группе отличались - 80.8 ±21.6 и 120.5±11.8 соответственно. Уровень СОЭ в среднем отличался на 2 мм/ч.: в основной группе этот показатель был 15.1±1.8, а в группе контроля - 12.1±1.7.

Таким образом, в группе контроля уровень воспаления, согласно лабораторным данным, был выше.

Послеоперационные осложнения имели место у 50 пациентов, что составило 50% (таблица 26).

Таблица 26 - Послеоперационные осложнения у пациентов основной группы и контрольной группе

Показатель	Группа		P
	основная	контрольная	
Количество пациентов с п/о осложнениями	23 (46)	27 (54)	$\leq 0,05^*$
Повторные операции (релапаротомии)	1 (2)	5 (10)	$\leq 0,05^*$
Летальность	1 (2)	3(6)	$\leq 0,001^*$

Из них, у 23 (46%) пациентов из основной группы, и у 27 (54%) пациентов группы контроля, были послеоперационные осложнения ($p \leq 0,05$).

По поводу послеоперационных осложнений были повторно оперированы 1 (2%) и 5 (10%) пациентов из основной и контрольной групп соответственно ($p \leq 0,05$). Количество летальных случаев составило 1 (2%) в основной, и 3(6%) - в контрольной, что демонстрирует значительную статистическую разницу ($p \leq 0,001$).

Для детализации все виды послеоперационных осложнений были разделены на 4 группы – раневые, интраабдоминальные, экстраабдоминальные и осложнения со стороны кишечных анастомозов. Эти данные продемонстрированы в таблицах 27, 28, 29.

Раневые осложнения оценивались по трем параметрам: Нагноение п/о раны, серома п/о раны, эвентрация кишечника (таблица 27).

Таблица 27 - Раневые осложнения в основной и контрольной группах пациентов

Показатель	Группа		P
	Основная	Контрольная	
Нагноение п/о раны	5 (10)	5 (10)	$\leq 0,42$
Серома п/о раны	8 (16)	7 (14)	$\leq 0,09$
Эвентрация к-ка	2 (4)	3(6)	$\leq 0,52$

Таким образом нагноение п/о раны отмечалось у 5 (10%) пациентов в основной и контрольной группах с отсутствием статистически значимой разницы ($p \leq 0,42$).

Серома п/о раны была у 5 (10%) пациентов в основной группе, и - у 7 (14%) в контрольной группе, со статистически значимой разницей $p \leq 0,09$. Эвентрация кишечника определялась у 2 (4%) пациентов основной, и 3(6%) пациентов - контрольных групп, однако статистическая разница составила $\leq 0,52$.

Интраабдоминальные осложнения показаны в таблице 28. Для оценки применялись следующие параметры: абсцесс брюшной полости, п/о перитонит, несостоятельность межкишечного анастомоза. Абсцесс брюшной полости отмечался только у одного пациента из опытной группы, что не имело статистической значимости.

Таблица 28 - Интраабдоминальные осложнения в основной и контрольной группах пациентов

Показатель	Группа		P
	Основная	Контрольная	
Абсцесс брюшной полости	1 (2)	0	-
П/о перитонит	0	5 (10)	$\leq 0,001^*$
Несостоятельности межкишечного анастомоза	1 (2)	5 (10)	$\leq 0,05^*$

Однако, оценка п/о перитонита показала наличие перитонита у 5 (10%) пациентов из группы контроля, что демонстрирует статистическую значимость ($p \leq 0,001$).

Несостоятельность межкишечного анастомоза отмечалась у 1 (2%) пациента основной группы, и 5 (10%) - среди пациентов контрольной группы, что демонстрирует значимую статистическую разницу ($p \leq 0,05$).

Изучение экстраабдоминальных осложнений представлено в таблице 29.

Таблица 29 - Экстраабдоминальные осложнения в основной и контрольной группах пациентов

Показатель	Группа		P
	Основная	Контрольная	
П/о пневмония	4 (8)	3 (6)	$\geq 0,05^*$
ТЭЛА	1 (2)	0	-
О. тромбоз вен н. конечностей	1 (2)	1 (2)	-
Полиорганная недостаточность	0	3 (6)	$\leq 0,05^*$

Послеоперационная пневмония определялась у 4 (8%) пациентов основной группы, и – у 3 (6%) пациентов контрольной группы, со статистической разницей $p \geq 0,05$. В отношении таких осложнений, как ТЭЛА и острый тромбоз вен нижних конечностей, не было определено статистически значимой разницы. Так, пациентов с ТЭЛА было 1 (2%) в основной группе, а в группе контроля данное осложнение отсутствовало. Тромбоз вен нижних конечностей был у 1 (2%) пациентов с одинаковым соотношением.

Однако, полиорганная недостаточность определялась у 3 (6%) пациентов из группы контроля, при этом в основной группе данное нарушение отсутствовало.

Полученные результаты применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в клиническом исследовании соответствуют данным экспериментального исследования на лабораторных животных по влиянию аутоплазмы на характер и скорость регенерации сформированных анастомозов кишечного тракта.

Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, показало снижения риска развития несостоятельности анастомозов желудочно-кишечного тракта в ближайшем послеоперационном периоде, в самых неблагоприятных для процессов регенерации условиях, в том числе, на фоне перитонита.

Проводя анализ характера течения послеоперационного периода было обнаружено что применение аутоплазмы не сопровождалось развитием каких-либо осложнений или состояний, которые можно связать именно с применением этого метода.

3.6 Резюме

Подводя итог клинических исследований, можно констатировать высокую эффективность аутоплазмы в борьбе с несостоятельностью кишечных анастомозов.

Местное введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы является новым методом профилактики несостоятельности кишечных анастомозов.

Несомненно, использование данного метода требует от хирургов терпения, поскольку инъекция и само приготовление аутоплазмы в условиях экстренных вмешательств отвлекает определенную долю внимания на свою процедуру.

Однако, положительный результат в виде отсутствия несостоятельности в ближайшем послеоперационном периоде должен скомпенсировать этот недостаток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования

Все экспериментальные животные в пред- и послеоперационном периодах содержались в условиях Института экспериментальной биологии им. Ф.М. Мухамедгалиева, Казахстан, Алматы.

Все животные содержались в отдельных клетках. С целью уменьшения количества послеоперационных осложнений за 2 дня до оперативного вмешательства, и в первые сутки после операции, животным обеспечивали пищевой покой. Со вторых суток послеоперационного периода кроликов начинали поить, а с третьих - кормить крупяными смесями.

Всем животным с профилактической целью в послеоперационном периоде назначали антибактериальные препараты: гентамицин 160 мг/сутки внутримышечно, метронидазол 1000 мг/сутки перорально.

В первой группе животных на фоне резецированных участков кишки, перед наложением кишечного анастомоза резецированные края погружали в чашку Петри (рисунок 4) с активированным PRP в течение 10 мин, до тех пор, пока PRP раствор полностью не свернулся.

Во второй серии лабораторных животных на фоне резецированных участков кишки, перед наложением кишечного анастомоза производили обкалывание мышечного слоя кишечной стенки (рисунок 5), обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в количестве 0,2 мл на 1 см². Обкалывание производили циркулярно, как на приводящий, так и на отводящий кишки.

В третьей серии лабораторных животных на фоне резецированных участков кишки, перед наложением кишечного анастомоза производили обкалывание мышечного слоя кишечной стенки, физиологическим раствором (рисунок 6) в количестве 0,2 мл на 1 см². Обкалывание производили циркулярно, как на приводящий, так и на отводящий кишки.

После проведения данных процедур дальнейшая хирургическая тактика во всех сериях лабораторных животных не изменялась. Со стороны брыжеечного края, находящегося на противоположной стороне от хирурга, наложение шва проведено «на себя».

Все лабораторные животные были выведены из эксперимента согласно установленным срокам, во время исследования каких-либо серьезных осложнений или заболеваний не наблюдалось. Макроскопическое исследование брюшной полости у всех лабораторных животных не выявило признаков несостоятельности кишечного анастомоза, перитонита либо другого инфекционного процесса.

Результаты динамики морфометрических показателей

С помощью морфометрического метода исследовались следующие показатели: индекс ворсинка — крипта (индекс в/к), количество нейтрофилов (Нл), макрофагов (Мф), (И/э. лф), эпителиостромальный индекс (э/с), количество митозов в 1 мм² вне зон лимфоидных фолликулов.

Анализ динамики морфометрических показателей по прошествии 1 суток (таблица 9) с момента проведения операции показал, что индекс в/к увеличен во 2 серии (0,6), по сравнению с 1 и 3 сериями (0,5 и 0,4 соответственно) ($p \leq 0.05$). Количество лимфоцитов в 1 ($10 \pm 0,1$) и во 2 серии ($10 \pm 0,7$) лабораторных животных значительно наблюдалось ниже, чем в 3 ($14 \pm 0,4$) серии ($p \leq 0.05$). Количество нейтрофилов, палочкоядерных клеток, макрофагов и эпителиостромальный индекс также в 1 и во 2 серии был значительно ниже, чем в 3 серии ($p \leq 0.05$). Необходимо отметить, что наблюдалось определенное количество митозов в 1 и 2 серии ($0,6 \pm 0,1$ и $0,6 \pm 0,3$ соответственно) лабораторных животных, в отличие от 3 серии, где митозов обнаружено не было.

Данные морфометрические показатели показывают, что влияние обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на процесс регенерации кишечного анастомоза уже на 1 сутки после проведенного оперативного вмешательства усиливает процесс регенерации в зоне очага воспаления.

Анализ динамики морфометрических показателей по прошествии 3 суток (таблица 10) с момента проведения операции показал, что в 1,2 серии лабораторных животных, где была использована аутоплазма, происходит максимальная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами. Количество лимфоцитов в 1 серии ($12 \pm 0,2$) и во 2 серии ($11 \pm 0,6$) лабораторных животных также, как и в первые сутки, было значительно ниже, чем в 3 серии ($15 \pm 0,8$) ($p \leq 0.05$). Количество нейтрофилов ($2,7 \pm 0,2$ и $2,7 \pm 0,4$), палочкоядерных клеток ($5,6 \pm 0,6$ и $5,1 \pm 0,2$), макрофагов ($2,1 \pm 0,1$ и $2,0 \pm 0,4$) и эпителиостромальный индекс ($2,8 \pm 0,6$ и $2,7 \pm 0,4$) также в 1 и во 2 серии был значительно ниже, чем в 3 серии ($p \leq 0.05$). Количество митозов на третьи сутки достоверно превышало 1 серии ($1,1 \pm 0,2$) животных, в отличие от 3 серии ($1,3 \pm 0,2$) ($p \leq 0.05$).

Полученные морфометрические данные показывают, что наступление регенеративного процесса проявляющаяся митотической активностью в 3 серии лабораторных животных (без применения аутоплазмы) наступает только на 3 сутки, в отличие от 1 и 2 серии лабораторных животных.

На 7 сутки (таблица 9) после перенесенной операции индекс ворсинок крипт был выше в 1 серии (0,7) и во 2 серии (0,7), в отличие от 3 серии (0,6) лабораторных животных ($p \leq 0.05$). Количество лимфоцитов на 7 сутки в 1 серии ($12 \pm 0,4$) и во 2 серии ($11 \pm 0,1$) лабораторных животных также, как и в первые сутки, было значительно ниже, чем в 3 серии ($15 \pm 0,2$) ($p \leq 0.05$). В 1 и во 2 серии лабораторных животных на 7 сутки количество нейтрофилов ($2,4 \pm 1$ и $2,3 \pm 0,6$) ($p \leq 0.05$), палочкоядерных клеток ($4,4 \pm 0,8$ и $4,3 \pm 0,9$), макрофагов ($2,0 \pm 0,3$ и $2,4 \pm 0,1$) и эпителиостромальный индекс ($2,8 \pm 0,6$ и $2,7 \pm 0,4$) ($p \leq 0.05$) были ниже, чем в 3 серии лабораторных животных. Необходимо отметить, что количество митозов в 1 и 2 серии лабораторных животных ($1,6 \pm 0,3$ и $1,9 \pm 0,2$ соответственно) было значительно выше, чем в 3 серии ($p \leq 0.05$).

1-я и 2-я серия лабораторных животных также показала, максимальную инфильтрацию нейтрофильными лейкоцитами на 2 и 3 сутки, к 7 суткам их содержание снизилось на 32% от 3 серии лабораторных животных ($p \leq 0.05$).

На 14 сутки после проведенной операции (таблица 10) индекс ворсинок крипт был значительно выше во 2 серии (1,0) лабораторных животных, где обогащенная тромбоцитами аутоплазма была использована путем инъекции в стенку кишки, в отличие от 1 и 3 серии (0,9 и 0,7 соответственно) ($p \leq 0.05$). Снижения специфических защитных реакций, проявляющейся падением численности плазматических клеток к 14 суткам, наблюдалось во всех сериях лабораторных животных, и наступало с 3 суток после операции, однако, численность плазматических клеток в 1 и 2 сериях была достоверно ниже 3 серии. Показатели митотической активности во второй серии лабораторных животных ($2,5 \pm 0,2$), где применялась аутоплазма путем инъекционного введения был достоверно выше, чем в 1-й и 3-й серии ($2,0 \pm 0,4$ и $1,2 \pm 0,3$ соответственно) ($p \leq 0.05$).

Результаты морфометрических показателей в 1,3,7 и 14 сутки показали, что во второй серии лабораторных животных (с применением инъекционного способа введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы) значительно превосходили процессы репарации, которые в свою очередь обуславливают регенеративный процесс.

Необходимо отметить, что в 1 серии лабораторных животных (где применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы происходил путем пропитывания стенок кишки) регенеративные процессы были выше, чем в 3 серии (без использования аутоплазмы). Однако в 3 серии лабораторных животных введение в кишечную стенку физиологического раствора не вызывало дополнительный стресс на клеточную регенерацию, что и подтверждалось ее регенеративной способностью к 3 суткам исследования.

Результаты оценки динамики спаечного процесса

На 1,3,7 и 14 сутки исследования лабораторные животные всех серий были выведены из эксперимента по 8 голов из каждой серии, в зависимости от сроков, путем внутривенного введения летальных доз растворов тиопентала натрия, насыщенного раствора хлористого калия, и обескровливания (вскрытия грудной клетки, пункция сердца), что предотвращало затруднение оценки, так как отсутствовало кровотечения во время вскрытия.

Результаты оценки спаечного процесса на 1 сутки (таблица 13) после проведенных операции показали, что, несмотря на прошедшие 24 часа после проведенной операции 1 серия лабораторных животных показала значительное развитие спаечного процесса в отличие от 2 и 3 серии ($p \leq 0.05$). Во второй и третьей серии лабораторных животных образование спаечного процесса практически не отмечалось, наблюдались только единичные рыхлые соединения.

Результаты оценки спаечного процесса на 3 сутки (таблица 14) после проведенных операции подтвердили влияние обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на способность адгезии окружающих тканей, что и было выражено путем определения 2х-3х сращений в области анастомоза, строением плотных спаек с явлением неоангиогенеза у 1 серии лабораторных животных уже на 3 сутки.

Необходимо отметить, что применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы путем инъекции в стенку кишки не показало развитие спаечного процесса на 3 сутки.

На 7 сутки после перенесенной операции в 1 серии лабораторных животных (пропитывание обогащенной тромбоцитами аутоплазмы) спаечный процесс (рисунок 7) носил характер массивных спаек. Спайки были плотные, васкуляризованные. Несмотря на то, что во второй и третьей серии лабораторных животных были обнаружены единичные спайки, достоверных отличий от данных серий выявлено не было.

Несомненно, данные показатели говорят о том, что несмотря на применение обогащенной аутоплазмы во 2 серии лабораторных животных (рисунок 8), она не оказывала влияние на окружающие ткани, в отличие от 1 серии. Видимо, данное обстоятельство связано с тем, что аутоплазма не покидает участок ткани кишечной раны при введении, и тем самым не взаимодействует с окружающимися тканями.

Таким образом, оценка спаечного процесса определила, что, сформированные анастомозы 1 серии лабораторных животных, обработанные PRP (методом пропитывания), показали наибольшую степень выраженности спаечного процесса (рисунок 7) ($p = 0,01$), по сравнению с анастомозами 2 серии лабораторных животных ($p = 0,01$) (рисунок 8), обработанных PRP (инъекция), и 3 серии лабораторных животных ($p = 0,01$) (контроль).

Результаты гистологического исследования

Гистологическое изучение течения раневого процесса по линии сформированного исследуемыми способами кишечного шва, в трех сериях было выполнено на первые, третьи, седьмые и четырнадцатые сутки после операции.

Были определены следующие показатели: выраженность воспалительного процесса - лейкоцитарная инфильтрация, сосудистый стаз, тромбообразование и отек.

Были также определены сроки формирования соединительнотканых структур и развитие неоангиогенеза (формирование новых сосудов), корректность сопоставления раневых поверхностей. Характерные признаки, выявляемые во всех гистопрепаратах или в их большинстве в конкретные сроки, которые были использованы нами в качестве критериев оценки течения раневого процесса.

При гистологическом исследовании на первые сутки в 1 серии лабораторных животных (таблица 13) послеоперационного периода в стенках кишечника нами наблюдался выраженный некроз слизистой оболочки с преобладанием массивной воспалительной инфильтрацией вокруг шовного материала.

Так же, отмечается клеточный детрит (рисунок 9) в области швов на всей протяженности кишечного анастомоза. Наличие воспалительной инфильтрации, а также крупноочаговые кровоизлияния наблюдались в мышечной и серозной оболочке.

На 3-и сутки после операции в области соустья было обнаружено патологическое изменение микроциркуляции и наличии воспалительного процесса. Визуализировался со стороны слизистой оболочке (рисунок 10) воспалительный валик, состоящий из инфицированных тканей, вершина которого характеризовалась наличием язвенного дефекта, который распространялся вплоть до мышечной оболочки кишечника. Так же, в данный период было обнаружено наличие отека слизистой и подслизистой оболочке. В некоторых частях были заметны единичные признаки эпителизации слизистой, а также диффузная лейкоцитарная инфильтрация с вовлечением мышечного и подслизистого слоя. Вокруг шовного материала имелась выраженная инфильтрация.

На седьмые сутки в 1 серии лабораторных животных (рисунок 11) воспалительный процесс в области наложенного анастомоза еще сохранялся. В некоторых случаях мы наблюдали формирование язвенно-некротического дефекта, однако они имели характер незначительного. Формирование вала, ограничивающего некроз тканей, единичные гранулемы инородных тел (шовного материала) и явление рубцевания отмечались значительней. Слизистая оболочка показала наличие железистой гиперплазии. В мышечной оболочке наблюдали значительное снижение гнойного воспаления с наличием грануляционной ткани.

К 14 суткам в 1 серии лабораторных животных явления воспаления в кишечной стенке завершались. Со стороны слизистой оболочки образовался плотный рубец с выраженным воспалительным валом. Несмотря на то, что стенка кишки была еще в некоторых случаях отечная, прорезывание кишечных швов со стороны серозной и слизистой оболочек не наблюдалось.

Сформированная шовная линия уже прикрывалась фиброзными наложениями. Линия анастомоза прикрывалась фибринозными наложениями.

Происходило формирование грубого ригидного соединительно-тканного рубца, эпителизация анастомоза была практически во всех случаях по всей окружности анастомоза, однако без полного восстановления структуры слизистой и подслизистого слоя. Регенерация в зоне анастомоза происходила по первичному типу.

Гистологическое исследование 2 серии лабораторных животных (таблица 13) на 1-е сутки после операции показало наличие в зоне анастомоза частичного некроза слизистой оболочки с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией тканей вокруг шовного материала. В некоторых участках был виден клеточный детрит, а также определялась воспалительная инфильтрация в серозной оболочке. Так же в ходе исследования (рисунок 12) нами наблюдались незначительные мелкоочаговые кровоизлияния в мышечных слоях и на серозной оболочке.

К третьим суткам после проведенной операции во второй серии лабораторных животных нами наблюдалось незначимое увеличение толщины стенки кишки в зоне наложенного кишечного анастомоза (рисунок 13). Данное

обстоятельство соответствует адекватной реакции организма на полученную оперативную травму.

Во всех полученных материалах мы наблюдали четкое сопоставление гистологических однородных слоев кишечной стенки. Необходимо отметить, что уже к 3-м суткам четко визуализировались очаги эпителизации слизистой оболочки. Мышечный слой в некоторых участках был представлен умеренной инфильтрацией, невыраженной вакуолизацией мышечных волокон и межмышечной стромы.

На 7 сутки во второй серии лабораторных животных наблюдалась тенденция к значительному снижению толщины всех слоев кишечной стенки в области наложенного анастомоза (рисунок 14). Сохранялась футлярность строения, значительная эпителизация слизистой оболочки. Наблюдались явления снижения инфильтрации и воспалительного процесса во всех оболочках кишечной стенки.

На 14-е сутки после операции во второй серии лабораторных животных зона наложенного кишечного анастомоза со стороны слизистой оболочки практически уже не определялась.

Полностью оформленную фиброзномышечную основу с наличием кровеносных сосудов и нервных волокон имела слизистая оболочка. Подслизистый слой был образован фиброзной основой. Характерным является то, что практически на всех образцах на серозной оболочке линия формирования кишечного анастомоза не определялась.

Регенеративный процесс в зоне наложения кишечного анастомоза у второй серии лабораторных животных практически полностью восстановился рельеф по всей поверхности соустья.

На 1 сутки после проведенной операции в 3 серии лабораторных животных в стенке кишки отмечался частичный некроз слизистой оболочки (рисунок 15) со значительной воспалительной инфильтрацией вокруг шовного материала. Обнаружена воспалительная реакция и участки клеточного детрита в серозной оболочке сформированного анастомоза. В мышечном слое наблюдались кровоизлияния.

На 3-и сутки шовная линия сформированного анастомоза со стороны слизистой оболочки была отечна (рисунок 16), с наличием кровоизлияний и участками диастаза. Так же, нами наблюдалось наличие мелких участков травматического некроза. В подслизистой основе определялись клетки воспалительной инфильтрации, дезориентация соединительнотканых волокон и отек. На этом сроке также наблюдалась выраженная воспалительная реакция в мышечной оболочке кишечной стенки.

На 7 сутки у лабораторных животных 3 серии после перенесенной операции (рисунок 17) явления воспалительного процесса в практически во всех слоях кишечной стенки все еще сохранялись. Тем самым практически во всех образцах стенка кишки сохраняла свою отечность. Несмотря на наблюдаемую эпителизацию слизистой оболочки начало формирования соединительнотканного рубца только начинало проявляться.

Подслизистый слой в основном был представлен в виде расширенного микроциркуляторного русла со значительным отеком в области лигатур. Однако в некоторых слоях все же формировался соединительно тканый рубец.

К 14-м суткам после проведенной операции в третьей серии лабораторных животных (рисунок 18) все еще сохранялись дефекты слизистой оболочки в виде рыхлого соединительно тканного рубца представляющей созревающей грануляционной тканью.

В подслизистой, мышечной и серозной оболочках все еще отмечался формирующийся рубец, представленный рыхлой соединительной тканью с большим количеством сосудов и единичными гранулами типа инородных тел.

Таким образом, результаты гистологической оценки показали значительное увеличение эпителизации слизистой оболочки 1 серии ($p = 0,032$), 2 серии ($p = 0,041$), в сравнении с контрольной серией. Реорганизация первичной капиллярной сети путем неоангиогенеза достоверно выше во 2 серии ($p = 0,029$), чем в контрольной. Так же необходимо отметить, что достоверных отличий в воспалительно-инфильтрационной реакции, образование коллагена и фиброза относительно контрольной серии не определялось

Результаты деформационно-прочностных показателей

Для измерения деформационно-прочностных показателей использовалась универсальная испытательная машина МРС-2 с электронной силоизмерительной ячейкой на базе жесткого тензометрического датчика силы.

Среднее значение деформационно-прочностных показателей (таблица 20) на разрыв анастомоза в 1 серии составил $1,76 \pm 0,28$ Н, во 2 серии $1,81 \pm 0,17$ Н, статистической разницы между двумя сериями не наблюдалось ($p = 0,69$), отличии от 3 серии (контрольной) - $1,54 \pm 0,23$ Н ($p = 0,04$) и ($p = 0,05$). Место разрыва всегда находилось в пределах линии сформированных анастомозов.

Таким образом, использование аутоплазмы показало, что ее применение увеличивает прочностные показатели наложенного анастомоза, и проведенное исследование на деформационно-прочностные показатели сформированных анастомозов показали, что во второй серии лабораторных животных, где использовалась аутоплазма путем инъекции в стенку кишки, уровень прочности был выше, чем в других группах.

Обсуждение результатов экспериментального исследования.

Несомненно, роль тромбоцитов как «первого ответа» во время различных травматических повреждениях целостности организма направлена на терапевтическую цель, которая в свою очередь заслуживает дальнейшего изучения [22,с. 19].

Обогащенная тромбоцитами аутоплазма представляет собой плазму крови, содержащую большое количество тромбоцитов, которые выделяют факторы роста для заживления ран и регенерации тканей. Техника получения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы представляет собой процедуру с минимальными техническими затратами, а ее эффективность в регенерации

тканей подтверждена многими исследованиями в различных областях медицины [23,с. 64].

Активированные тромбоциты выделяют более 300 активных веществ из своих внутриклеточных гранул, содержат множество цитокинов, митогенов, противовоспалительных факторов и других биоактивных молекул, которые являются важными регуляторами в сложной микросреде регенеративного процесса, что в свою очередь и усиливает процесс заживления.

Таким образом, все необходимые для восстановления тканей компоненты концентрируются локально в области травмы.

Однако, методика подготовки, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы требует повышенного внимания, что, несомненно, могут показать дальнейшие исследования.

Несмотря на положительные качества применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы терапии недостатки в ее использовании присутствуют как на этапе подготовки и активации, так и при непосредственном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Инфекционное загрязнение анастомоза, во время погружения кишечных краев в раствор обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, являлся одним из трудно контролируемых процессов в ходе нашего исследования. Что, несомненно, вызывало дополнительные трудности во время операций.

Необходимо понимать, что наши знания в области молекулярных механизмов секреции, генетической регуляции и влиянию на опосредованные процессы обогащенной тромбоцитами аутоплазмы - терапии все еще остаются неполными [13,с. 53].

По данным источников литературы, проведение исследований о влиянии обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на процесс регенерации кишечного анастомоза было проведено неоднократно [173,с. 70; 174], однако применение PRP в данных исследованиях было проведено путем применения пропитывания кишечных стенок в растворе PRP в сравнении с инъекцией, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в стенки анастомоза.

Анализ гистологических и морфометрических данных проведенного исследования показал, что процесс регенерации между образцами кишечного анастомоза обработанными обогащенной тромбоцитами аутоплазмы методом пропитывания и инъекций в кишечную стенку, происходит более благоприятно, в сравнение с контрольной группой, что в свою очередь определялось на количественном соотношении воспалительного инфильтрата, пролиферация фибробластов, неоангиогенеза и отложении коллагена.

Полученные данные подтверждают, что обогащенная тромбоцитами аутоплазма ускоряет скорость и степень формирования рубца в ране.

Исследование показало, что применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в слои кишечной стенки имеет значительные преимущества в сравнении с методом пропитывания. Мы не определили увеличение фиброза в области анастомоза сформированного путем использования метода

«инъекции», а также наличии микроангиопатий и воспалительного процесса в сравнении с методом «пропитывания».

Инъекция обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в слои кишечной стенки показала значительно низкие результаты спайкообразования, в сравнении с методом пропитывания, вероятно из-за отсутствия остатков аутоплазмы в брюшной полости.

Анализ деформационно прочностных показателей сформированных анастомозов так же показал достоверно высокие значения силы разрыва анастомоза у анастомозов обработанных PRP, в отличии от контрольной группы.

Таким образом, применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы методом пропитывания и инъекций в кишечную стенку может оказывать положительное влияние на регенерацию кишечного анастомоза.

Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы путем инъекции ее в мышечный слой кишечной стенки значительно снижает развитие спаечного процесса в сравнении с пропитанной обогащенной тромбоцитами аутоплазмы группой кишечных анастомозов. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимального метода применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, который позволит улучшить регенерацию кишечного анастомоза.

Результаты клинического исследования

Работа основана на данных обследования и хирургического лечения 100 пациентов, поступивших в экстренном порядке в РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы и ЦРБ Карасайского района с 2019 по 2020 годы. При этом на каждого пациента заполнялась история болезни, присваивался порядковый номер, определяющий рандомизацией. После получения порядкового номера в медицинских картах выполнялся план общих и специальных процедур профилактики, диагностики и лечения.

Во время хирургического лечения пациентов обеих групп при наложении анастомозов на органах желудочно-кишечного тракта в нашем исследовании использовалась стандартная методика наложения двухрядного шва по Альберту. В качестве шовного материала использовался викрил 2/0 или 3/0.

Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы было проведено согласно разработанной методике (Евразийский патент «Способ улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» № Рег. номер заявки 2019/068, от 18.09.2019). В зависимости от патологического процесса нами были произведены различные виды оперативных вмешательств (таблица 24).

Оценка результатов применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в клинической практике была проведена путем сравнения следующих показателей:

Так, например, у пациентов основной группы (где использовалась обогащенная тромбоцитами аутоплазма) практически отсутствовали признаки интоксикации.

В основной группе до 2-х, 3-х суток сохранялись вечерние подъемы температуры до $37,6 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$, однако к четвертому дню значения температуры снижались до $37,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$. При этом в группе контроля отмечались подъемы температуры до $39,3 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ на третьи сутки. К четвертым суткам температура в группе контроля также снизилась до $37,6 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$.

Статистически достоверное различие температур ($p < 0,05$) отмечено на 1 и 3 сутки.

Таким образом, в основной и контрольной группах после 6 суток практически отсутствовали признаки интоксикации.

Оценка результатов анализа пациентов в основной и контрольной группах по продолжительности стационарного лечения показало, что, средняя продолжительность стационарного лечения после операции составила 14 ± 2 дня в основной группе, и 15 ± 2 - в контрольной ($p \leq 0,05$).

Отслеживание начала перистальтики путем выслушивания кишечных шумов показало следующее - по прошествии 24 часов в основной группе шумы выслушивались у 14 (28%), при этом в группе контроля шумы выслушивались у 6 (12%) со статистической разницей $p \leq 0,02$.

Через 36 часов так же отмечалось превалирование в основной группе со статистически значимой разницей ($p \leq 0,04$), так как шумы начали выслушиваться на вторые сутки у 10 (20%) и 4 (8%) в основной и контрольной группах соответственно.

Однако, появление перистальтических шумов через 48 часов не показало значимой статистической разницы ($p \leq 0,21$), так как результаты показали, что перистальтические шумы через 48 часов появились у 9 (18%) и 8 (16%) пациентов в основной и контрольной группах соответственно.

Статистическая разница определялась при выслушивании шумов через 72 часа. Среди пациентов основной группы у 6 (12%), и 12 (24) пациентов - из группы контроля, перистальтические шумы стали выслушиваться после 72 часов ($p \leq 0,03$).

Наиболее позднее появление перистальтических шумов отмечалось у 20 (40%) пациентов группы контроля, и - у 11 (22%) пациентов основной группы. Полученные значения имели статистическую разницу ($p \leq 0,04$).

Таким образом, результаты выслушивания перистальтических шумов в основной и контрольной группе после перенесенной операции показали, что наиболее поздно перистальтические шумы появились в группе контроля. Данные результаты могут свидетельствовать о косвенном положительном эффекте на восстановление перистальтики кишечника при применении плазмы, обогащенной тромбоцитами при формировании тонко-тонкокишечных анастомозов.

Оценка отхождения газов и стула в основной и контрольной группе после перенесенной операции показала, что в 1 день стул и газы отошли только у 2 (4%) пациентов из основной группы, при этом в группе контроля таких пациентов не было. Это было расценено, как статистически значимая разница ($p \leq 0,05^*$).

Во второй день стул и газы отошли у 17 (34%) и 5 (10%) пациентов в основной и контрольной группах. Данный результат показал значительную статистическую разницу ($p \leq 0,001$).

На 3 день определялось максимальное количество пациентов, у которых отошел стул и газы. В основной группе количество пациентов составило 25 (50%), а в контрольной - 17 (34%), со статистически значимой разницей $p \leq 0,05$.

На 4 день в основной группе у 3 (6%) пациентов отошли стул и газы, однако в контрольной группе на данном сроке, у которых отошли стул и газы, было 22 (44%). Статистическая разница на данный период составила $p \leq 0,001$.

На самый поздний срок наблюдения (5 день) у 3 (6%) пациентов из основной группы, и - у 6 (12%) пациентов из группы контроля, наблюдалось отхождение стула и газов. Статистическая разница составила $p \geq 0,05$, что является значимым.

Уровни тромбоцитов в основной и контрольной группе отличались незначительно, $242,4 \pm 35,0$ против $256 \pm 41,9$. Однако уровень лейкоцитов имел статистически значимое отличие: в основной группе $10,9 \pm 2,6$, и в контрольной - $13,0 \pm 2,5$. Примерное такое же отличие было в показателе «С-реактивный белок» - $25,5 \pm 3,1$ в основной группе, и $35,7 \pm 3,7$ - в контрольной. Показатели прокальцитонина в группах отличались значительно: $1,0 \pm 0,8$ в основной группе, и $1,5 \pm 1,1$ - в группе контроля. Изучение ферритина в основной и контрольной группе отличались - $88,8 \pm 21,6$ и $117,5 \pm 11,8$ соответственно. Уровень СОЭ в среднем отличался на 2 мм/ч. - в основной группе этот показатель был $11,1 \pm 1,8$, а в группе контроля - $13,1 \pm 1,7$.

Таким образом, в группе контроля уровень воспаления, согласно лабораторным данным, был выше.

Послеоперационные осложнения имели место у 50 пациентов, что составило 50%. Из них, у 23 (46%) больных из основной группы, и - у 27 (54%) больных группы контроля, были послеоперационные осложнения ($p \leq 0,05$). По поводу послеоперационных осложнений были повторно оперированы 1 (2%) и 5 (10%) пациентов из основной и контрольной групп соответственно ($p \leq 0,05$). Количество летальных случаев составило 1 (2%) в основной, и 3 (6%) - в контрольной, что демонстрирует значительную статистическую разницу ($p \leq 0,001$).

Оценка раневых осложнений выполнялась по трем параметрам: нагноение п/о раны, серома п/о раны, эвентрация кишечника.

Таким образом, нагноение п/о раны отмечалось у 5 (10%) пациентов в основной и контрольной группах с отсутствием статистически значимой разницы ($p \leq 0,42$). Серома п/о раны была у 5 (10%) пациентов в основной группе, и - у 7 (14%) в контрольной группе, со статистически значимой разницей $p \leq 0,09$. Эвентрация кишечника определялась у 2 (4%) пациентов основной и 3 (6%) пациентов контрольной групп, однако статистическая разница составила $\leq 0,52$.

Для оценки применялись следующие параметры: абсцесс брюшной полости, п/о перитонит, несостоятельность межкишечного анастомоза. Абсцесс

брюшной полости отмечался только у одного пациента из основной группы, что не имело статистической значимости. Однако, оценка п/о перитонита показала наличие перитонита у 5 (10%) пациентов из группы контроля, что демонстрирует статистическую значимость ($p \leq 0,001$).

Несостоятельность межкишечного анастомоза отмечалась у 1 (2%) пациента основной группы, и 5 (10%) - среди пациентов контрольной группы, что демонстрирует значимую статистическую разницу ($p \leq 0,05$).

Изучение экстраабдоминальных осложнений показало, что послеоперационная пневмония определялась у 4 (8%) пациентов основной группы, и 3 (6%) - контрольной группы, со статистической разницей $p \geq 0,05$. В отношении таких осложнений как ТЭЛА и острый тромбоз вен нижних конечностей не было определено статистически значимой разницы. Так пациентов с ТЭЛА было 1 (2%) в основной группе, а в группе контроля данное осложнение отсутствовало. Тромбоз вен нижних конечностей был у 1 (2%) пациента с одинаковым соотношением.

Однако, полиорганная недостаточность определялась у 3 (6%) пациентов из группы контроля.

Таким образом, результаты клинического применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы полностью соответствуют данным экспериментального исследования на лабораторных животных по влиянию аутоплазмы на характер и скорость регенерации анастомозов желудочно-кишечного тракта.

Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы дало возможность снизить риски развития несостоятельности анастомозов, сформированных на желудочно-кишечном тракте в ближайшем послеоперационном периоде. Эффективность аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами была показана также в самых неблагоприятных для процессов заживления условиях, в том числе, на фоне перитонита.

Проводя анализ характера протекания послеоперационного периода, нужно отметить, что использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами не было сопровождено развитием каких-либо осложнений или патологических состояний, которые можно бы было связать именно с использованием данной методики.

Подводя итоги проведенных клинических исследований, можно с уверенностью констатировать высокую эффективность аутоплазмы в борьбе с несостоятельностью анастомозов. Представленные данные по воздействию аутоплазмы, полученные, как в эксперименте, так и в условиях клинической хирургии, позволили установить его благоприятное действие на ткани области анастомозов, продолжительности воспалительной реакции, с изменением ее течения, направленного на уменьшение процессов, способствующих грубому рубцеванию. Это особенно важно при формировании анастомозов, заживление которых, как уже отмечалось, происходит в условиях тканевой гипоксии.

Вышеизложенное позволяет обосновать целесообразность широкого внедрения данного метода в клиническую хирургию. Внедрение аутоплазмы

может иметь значительную пользу именно в период освоения хирургами сложных высокотехнологичных операций, которые часто заканчиваются формированием анастомозов «высокого риска».

Выводы

1. Применение «инъекционного» метода введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зону межкишечного анастомоза является эффективным и безопасным по сравнению с методом «пропитывания» в эксперименте.

2. Инъекция обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зоне межкишечного анастомоза повышает их деформационные прочностные показатели ($p=0.011$), увеличивает эпителизацию слизистой оболочки ($p = 0,032$) и процессы неоангиогенеза ($p = 0,029$), а также снижает выраженность спаечного процесса ($p= 0,011$) в сравнении с группами контроля.

3. Профилактика несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов при оперативных вмешательствах в условиях экстренной хирургии возможна путем применения разработанного способа «инъекционного» ведения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зону желудочно-кишечного анастомоза.

4. Использование обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в условиях экстренной хирургии при вмешательствах на желудочно-кишечном тракте в послеоперационном периоде ускоряет появление перистальтических шумов (через 48 часов), снижает уровень лейкоцитов в крови ($p=0.015$), среднюю температуру тела ($p < 0,05$), продолжительность стационарного лечения (с $14,1 \pm 2,3$ до $10,8 \pm 2,1$ дней), интраабдоминальные и экстраабдоминальные осложнения ($p \leq 0.05$).

5. Профилактика несостоятельности кишечных анастомозов путем использования, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зоне кишечного анастомоза, позволил снизить количество релапаротомий (с 10% до 2%) ($p \leq 0.05$), а так же сократить частоту общей летальности (с 6% до 2%) ($p \leq 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы усиливает уровень регенеративного процесса и снижает выраженность воспаления в зоне сформированного межкишечного анастомоза.

2. Использование предложенного метода профилактики межкишечной несостоятельности повышает физическую и биологическую герметичность сформированных межкишечных анастомозов

3. Способ профилактики несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов путем использования, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в условиях экстренной хирургии технически прост в исполнении, безопасен и существенно не увеличивает времени оперативного вмешательства.

4. Профилактика несостоятельности желудочно-кишечных анастомозов путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы позволяет достоверно уменьшить частоту осложнений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer // *Surgery*. – 2010. - №147(3). – P. 339-351.
- 2 Бутенко А.В., Разбирин В.Н. Рак прямой кишки. Современные направления и тенденции в лечении (обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал*. – 2011. - №6. – С. 83–89.
- 3 Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. Колоректальный рак: подготовка толстой кишки к операции. – Петрозаводск, 2003. - 136 с.
- 4 Одарюк Т.С. Хирургия рака прямой кишки. – Москва, 2005. - 255 с.
- 5 Федорова В.Д., Воробьева Г.И., Ривкина В.Л. Клиническая оперативная колопроктология: руководство для врачей / под ред. - М., 1994. - 432 с.
- 6 Bogdan V.G. Vliyanie obogaschennoy trombotsitami plazmy na zhiznesposobnost, skorost rosta, morfo-fenotipicheskie i sekretornyye osobennosti mezenhimalnyih stromalnyih kletok zhirovoy tkani cheloveka // *Meditsinskiy zhurnal*. – 2011. - №1. – P. 27-29.
- 7 Шатрова Н.А. Прогнозирование, профилактика и лечение несостоятельности толстокишечных анастомозов: дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2012. – 134 с.
- 8 Агаев Э.К. Несостоятельность швов кишечных анастомозов у больных после экстренной и неотложной резекции кишки // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2012. - №1. - С. 34–37.
- 9 Demkin S.A. Obogaschennaya trombotsitami autologichnaya plazma v lechnii patsientov s osteoartrozom kolennogo sustava: sovremennoe sostoyanie voprosa // *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. – 2013. - №4. – P. 7-10.
- 10 Kesyau G.A. Sochetannoe primenenie obogaschennoy trombotsitami autoplazmy i biokompazitsionnogo materiala kollaplan v kompleksnom lechenii bolnyih s dlitelno nesrastayuschimisya perelomami i lozhnyimi sustavami dlinnyih kostey konechnostey // *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. – 2011. - №2. – P. 26-32.
- 11 Vallance A., Wexner S., Berho M. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery // *Colorectal Disease*. – 2017. - №19(1). – P. 1-12.
- 12 Gaines S., Shao C., Hyman N. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery // *Br J Surg*. – 2018. - №105(2). – P. 131-141.
- 13 Батыршина С.В. Восстановление структуры и количества волос при использовании аутоплазмы, богатой тромбоцитами // *Вестник последипломного медицинского образования*. - 2014. - №1. – С. 53–54.

14 Бочкова Т.В., Ганцев Ш.Х. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в различных областях медицины // Медицинский вестник Башкортстана. – 2019. - №5(83). – С. 61–67.

15 Запорожан В.Н., Холодкова Е.Л., Ципколенко В.А. Особенности неоангиогенеза при применении обогащенной тромбоцитами плазмы // Хирургия Украины. – 2011. - №3. - С. 41–46.

16 Фатхуллина Л.С., Джорджикия Р.К. Роль трансфузии концентрата тромбоцитов при кардиохирургических операциях // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - №5. – С. 56–58.

17 Андреев Д.Ю. Взвесь аутогенных тромбоцитов в местном лечении ишемических трофических язв нижних конечностей // Вестник хирургии. – 2009. - №6. – С. 45–48.

18 Давыденко В.В., Мачс В.М. Стимулированный ангиогенез - новое направление в лечении при ишемических состояниях // Вестник хирургии. – 2000. - №4. - С. 117–120.

19 Gómez-Caro A., Ausin P., Boada M. Platelet rich plasma improves the healing process after airway anastomosis // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2011. - №13(6). - P. 552-556.

20 Dragoteanu M., Balea I.A., Dina L.A. Staging of portal hypertension and portosystemic shunts using dynamic nuclear medicine investigations // World J Gastroenterol. – 2008. - Vol. 28, №14(24). - P. 3841-3848.

21 Elgazzar R.F., Mutabagani M.A., Abdelaal S.E. Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2008. - №37(8). - P. 748-755.

22 Болдырева О.В., Вахрушев С.Г., Торопова Л.А. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в медицинской практике // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №5. – С. 1-8.

23 Ахмеров Р.Р. Применение аутоплазмы, содержащей тромбоциты, в дерматокосметологии и стоматологии // Пластическая хирургия и косметология. – 2013. - №1. – С. 64–104.

24 Ачкасов Е.Е., Ульянов А.А. Использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении больных с абсцессом эпителиального копчикового хода // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. - №12. – С. 43–47.

25 Ахмеров Р.Р., Короткова О.И. Применение аутоплазмы, содержащей тромбоциты, в дерматокосметологии и стоматологии // Пластическая хирургия и косметология. – 2013. - №1. – С. 94.

26 Samoday V.G. Ispolzovanie bogatoy trombotsitami autoplazmyi v lechenii psevdartrozov i infitsirovannyih defektov kostnoy tkani – Moskva // Materialyi III Vserossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnyim uchastiem «Aktualnyie voprosyi tkanevoy i kletochnoy transplantologii». – М., 2007. – P. 148-150.

27 Lee K.S., Wilson J.J., Rabago D.P. et al. Musculoskeletal applications of platelet-rich plasma: fad or future? // AJR Am J Roentgenol. – 2011. - №196. – P. 628-636.

28 DeLong J.M., Russell R.P., Mazzocca A.D. Platelet-rich plasma: the PAW classification system // *Arthroscopy*. – 2012. - №28. – P. 998-1009.

29 Попов Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки // *Колопроктология*. - 2014. - №2(48). – С. 48–56.

30 Hall J.M., Band P.A., Meislin R.J., Jazrawi L.M., Cardone D.A. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine // *J Am Acad Orthop Surg*. – 2009. - №17. – P. 602-608.

31 Половинкин В.В. Тотальная мезоректумэктомия — фактор повышения эффективности лечения среднеампулярного и нижеампулярного рака прямой кишки: дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России), 2015. - 277 с.

32 Pakosz-Golanowska M., Post M., Lubikowski J. Partington-rochelle pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis: analysis of outcome including quality of life // *Hepatogastroenterology*. – 2009. - №56(94-95). - P. 1533-1537.

33 Жебровский В.В. Осложнения в хирургии живота. – МИА, 2006. - 446 с.

34 Sugidachi A., Asai F., Ogawa T. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties // *Br J Pharmacol*. – 2000. - №129(7). - P. 1439-1446.

35 Александров К.Р., Александров В.Б., Туманов А.Б. и др. Расширенные лапароскопические операции на толстой кишке // Тез. докл. V Всерос. конф. «Актуальные проблемы колопроктологии». - Ростов-на-Дону, 2001. - 99 с.

36 Yabe Y., Komatsu H., Aizawa T. Present status and perspective of percutaneous transluminal coronary angioplasty from the viewpoint of short and long term results: comparative study of the results of PTCA and CABG procedure // *Jpn Circ J*. – 1987. - №51(9). – P. 1091-1100.

37 Lobo M.D., Sobotka P.A., Pathak A. Interventional procedures and future drug therapy for hypertension // *Eur Heart J*. - 2017. - №38(15). – P. 1101-1111.

38 Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. Передняя резекция прямой кишки // *Эндоскопическая хирургия*. – 1998. - №1. – С. 10–27.

39 Thomas M.S., Margolin D.A. Management of Colorectal Anastomotic Leak // *Clin Colon Rectal Surg*. – 2016. - №29(2). – P. 138-144.

40 Ищенко В.Н., Токарчук В.В., Григорьев М.Н. О классификации передних резекций прямой кишки // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2003. - №1. – С. 85–87.

41 Султаналиев Т.А., Джумабеков А.Т., Жанталинова Н.А. Непосредственные результаты расширенной гастрэктомии при распространенном раке желудка // *Онкология и Радиология Казахстана*. – 2010. - №3-4. – С. 16–17.

42 Hata K., Ishihara S., Nozawa H. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis: Diagnosis, management, risk factors, and incidence // *Dig Endosc.* – 2017. – №29(1). – P. 26-34.

43 Сажин В.П., Бубликов И.Д. Видеолапароскопические операции при опухолях толстого кишечника // *Реконструкция – основа современной хирургии: конф. молодых ученых.* – Аир-Арт, 1999. – С. 103-106.

44 Сажин В.П., Куликов Е.П., Бубликов И.Д. Лапароскопические операции при опухолях толстой кишки // *Тез. докл. V Всерос.: конф. «Актуальные проблемы колопроктологии».* – Ростов-на-Дону, 2001. – 167 с.

45 Basit S.A., Stone C.D., Gish R. Portal vein thrombosis // *Clin Liver Dis.* – 2014. – №19(1). – P. 199-221.

46 Власов А.А., Власов А.В., Плотников В.В. Сравнительная оценка эффективности методов формирования толстокишечных анастомозов // *Креативная хирургия и онкология.* - 2014. - №4. – С. 19-25.

47 Przydacz M., Corcos J. Revisiting Ureterosigmoidostomy, a Useful Technique of Urinary Diversion in Functional Urology // *Urology.* – 2018. - №115. – P. 14-20.

48 Салимгереева Б.Ж. и др. Становление кишечного шва в формировании кишечного анастомоза и адекватность выбора вида кишечного шва // *Проблемы науки.* - 2018. - №10(34). – С. 57-62.

49 Ehrenfest D.M., Andia I. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives // *Muscles Ligaments Tendons.* - 2014. – №4(1). – P. 3-9.

50 Бондарь В.Г. Первично-восстановительная тактика хирургического лечения рака толстой кишки, осложненного полной кишечной непроходимостью // *Украинский Журнал Хирургии.* – 2009. - №1. – С. 16–18.

51 Гюнтер В.Э., Аникеев С.Г., Матюнин А.Н., и др. Технология изготовления полуфабрикатов из никелида титана и сверхтонких нитей: методическое пособие. – Томск: Изд-во МИЦ, 2013. – 24 с.

52 Guerrini G.P., Soliani P., Di Benedetto F. Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-Analysis // *J Invest Surg.* - 2016. - №29(3). – P. 175-184.

53 Magalon J., Chateau A.L. et.al. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices // *BMJ Open Sport Exerc Med.* – 2016. - №2(1). – P. 1-5.

54 Давыдов М.И., Аксель М.Е. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* – 2011. – Т. 22, №3. – С. 64.

55 Ахмеджанова Г.А. Оптимизация хирургического шва при формировании толстокишечного анастомоза: автореф. ... канд. мед. наук. - Алматы, 2004. - 30 с.

56 Джумабеков А.Т. Современные принципы лечения больных с гастродуоденальным кровотечением язвенной этиологии: дис. ... док. мед. наук. - Алматы, 2005. – 152 с.

57 Кечеруков А.И., Алиев Ф.Ш. и др. Применение устройств с эффектом памяти формы в хирургии желудочно-кишечного тракта. Проблемы, перспективы. Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине. – Томск, 2007. –С. 39-41.

58 Maslekar S., Toh E.W., Adair R. Systematic review of anorectal varices // *Colorectal Dis.* – 2013. – №15(12). – P. 702-710.

59 Вишневецкий А.А. Письмо в редакцию журнала «Хирургия» (дискуссия по кишечному шву) // *Хирургия.* - 1959. - №10. - С. 131–131.

60 Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П. Показатели онкологической помощи больным колоректальным раком в России // *Онкология.* – 2013. - №6. – С. 41–43.

61 Zbar A.P., Nir Y., Weizman A. Compression anastomoses in colorectal surgery: a review // *Tech Coloproctol.* – 2012. – №16(3). – P. 187-99.

62 Huerta S., Kukreja S., Carter K., Butler D.J. No gut syndrome: near total enterectomy // *Gastrointest Surg.* – 2015. – №19(5). – P. 973-980.

63 Котельникова Л.П., Шатрова Н.А. Факторы риска развития несостоятельности сигморектальных анастомозов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. - №5. – С. 1-8.

64 Scoglio D., Ahmed Ali U., Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis: ileorectal vs ileal pouch-anal anastomosis // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 7, №20(37). – P. 13211-13218.

65 Hakim B., Myers D.T., Williams T.R., Nagai S., Bonnett J. Intestinal transplants: review of normal imaging appearance and complications // *Br J Radiol.* – 2018. - №91(1090). – P. 20180173.

66 Медведева Л.В., Алексенко Н.Б., Макарова П.Б. Контрольная оценка механической прочности однорядных и двухрядных швов внутренних полых органов в эксперименте // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета.* – 2015. - №5(127). – С. 118–122.

67 Chen C., Scand J. The art of bowel anastomosis // *Surg.* – 2012. - №101(4). – P. 238-240.

68 Смирнова Э.Д. Памяти Игоря Дмитриевича Кирпатовского (27.06.1927–27.06.2014) // *Оренбургский медицинский вестник.* – 2014. - №3(7). – С. 15.

69 Davis B., Rivadeneira D.E. Complications of colorectal anastomoses: leaks, strictures, and bleeding // *Surg Clin North Am.* – 2013. - №93(1). – P. 61-87.

70 Mingrone G., Cummings D.E. Changes of insulin sensitivity and secretion after bariatric/metabolic surgery // *Surg Obes Relat Dis.* – 2016. - №12(6). – P. 1199-1205.

71 Запорожец А.А. Роль биологической негерметичности кишечного шва в развитии послеоперационного перитонита // *Тезисы докладов объединенного*

плenums научных обществ хирургов и травматологов-ортопедов Белоруссии. – Минск, 1976. - С. 41–42.

72 Chakravartty S., Tassinari D., Salerno A. What is the Mechanism Behind Weight Loss Maintenance with Gastric Bypass? // *Curr Obes Rep.* – 2015. - №4(2). – P. 262-268.

73 Шотт А.В., Запорожец А.А., Клинецвич В.Ю. Кишечный шов. – Минск, 1983. - 160 с.

74 Кутуков В.В. Оперативные способы профилактики несостоятельности швов на органах желудочно-кишечного тракта: автореф. ... док. мед. наук. – М., 2001. - 38 с.

75 Мохов Е.М., Бредихин Е.И. Укрепление толстокишечных анастомозов демукоризованным трансплантатом тонкой кишки // *Вестник хирургии.* – 1990. -№6. – С. 115–117.

76 Ali M.F., Modayil R., Gurram K.C. Brathwaite CEM. Spiral enteroscopy-assisted ERCP in bariatric-length Roux-en-Y anatomy: a large single-center series and review of the literature (with video) // *Gastrointest Endosc.* – 2018. - №87(5). – P. 1241-1247.

77 Дамбаев Г.Ц., Соловьев М.И. Пластика перфоративных отверстий желудка и двенадцатиперстной кишки (экспериментальное исследование) // *Хирургия.* – 1995. - №2. - С. 51–53.

78 Истомина Н.П., Ратов В.Г. Шовно-клеевое цианокрилатное соединение (критический опыт) // *Сборник научн. работ: Проблемы неотложной хирургии.* – М., 1998. – 33 с.

79 Gaines S., Shao C., Hyman N., Alverdy J.C. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery // *Br J.* – 2018. - №105(2). – P. 131-141.

80 Егоров В.И., Турусов Р.А. Кишечные анастомозы. Физико-механические аспекты. – М.: Видар, 2002. - 190 с.

81 Dickinson K.J., Blackmon S.H. Management of Conduit Necrosis Following Esophagectomy // *Thorac Surg Clin.* – 2015. - №25(4). – P. 461-470.

82 Мрих О.В. Профилактика и лечение несостоятельности кишечных анастомозов с использованием биоэксплантатов: автореф. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2000. - 22 с.

83 Gupta R., Soni V., Valse P.D. Neonatal intestinal obstruction associated with situs inversus totalis: two case reports and a review of the literature // *J Med Case Rep.* - 2017-2018. - №11(1). - P. 264.

84 Горский В.А., Агапов М.А., Климов А.Е., Андреев С.С. Проблема состоятельности кишечного шва // *ПМ.* – 2014. - №5 (81). – С. 33-37.

85 Yamamoto T., Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 7, №20(1). – P. 78-90.

86 Воробьев Г.И., Минц Я.В., Веселов В.В. и др. Комплексная оценка заживления кишечных анастомозов в раннем послеоперационном // *Хирургия.* – 1989. - №2. – С. 47–51.

87 Betzold R., Laryea J.A. Staple line/anastomotic reinforcement and other adjuncts: do they make a difference? // Clin Colon Rectal Surg. – 2014. - №27(4). – P. 156-161.

88 Галимов О.В., Гильманов А.Ж., Ханов В.О. и др. Экспериментальная оценка репаративной регенерации анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта при применении препарата «Энтеросан» // Вестник хирургии. – 2010. - №2. – С. 25–28.

89 Гончаренко О.В. Причины возникновения, патогенез и комплексная профилактика несостоятельности швов кишечника // Клиническая хирургия. – 1997. - №9–10. – С. 24–25.

90 Hatch M. Intestinal adaptations in chronic kidney disease and the influence of gastric bypass surgery // Exp Physiol. – 2014. - №99(9). – P. 1163-1167.

91 Дибиров М.Д., Брискин Б.С., Родионов И.Е. Применение хирургического клея «Биоклей – ЛАБ» для профилактики несостоятельности анастомозов на органах желудочно-кишечного тракта // Анналы хирургии. – 2008. - №2. – С. 31–34.

92 Duranceau A., Liberman M., Martin J., Ferraro P. End-stage achalasia // Dis Esophagus. – 2012. - №25(4). – P. 319-330.

93 Castagneto G.L., Casella M.J. Intestinal peptide changes after bariatric and minimally invasive surgery // Relation to diabetes remission. – 2018. - №100. – P. 114-122.

94 Егиев В.Н. Шовный материал // Хирургия. – 1998. - №3. – С. 33–38.

95 Pellino G., Selvaggi F.J. Outcomes of salvage surgery for ileal pouch complications and dysfunctions. the experience of a referral centre and review of literature // Crohns Colitis. - 2015. - №9(7). - P. 548-557.

96 Егоров В.И. Механические методы оценки заживления желудочно – кишечных соединений // Анналы хирургии. – 2001. - №3. – С. 25–28.

97 Каган А.А., Коновалов Д.Ю. Анатомическое и экспериментальное обоснование микрохирургической технологии межкишечных анастомозов ободочной кишки // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. - Т. 15, №3. – С. 75–78.

98 Каншин Н.Н., Воленко А.В. Компрессионные анастомозы и формирование их аппаратами АСК в эксперименте и клинике // Хирургия. – 2004. - №5. – С. 79–81.

99 Sabbagh C., Maggiori L., Panis Y. Management of failed low colorectal and coloanal anastomosis // J Visc Surg. – 2013. - №150(3). – P. 181-187.

100 Милюков В.Е., Сапин М.Р. Динамика процессов репарации в области кишечной раны при формировании различных видов энтеро-энтероанастомозов // Хирургия. – 2004. - №4. – С. 34–38.

101 Ralls M.W., Coran A.G., Teitelbaum D.H. Reoperative surgery for Hirschsprung disease // Semin Pediatr Surg. – 2012. - №21(4). – P. 354-363.

102 Милюков В.Е., Сапин М.Р. Морфофункциональные особенности заживления кишечной раны при формировании различных энтеро – энтероанастомозов // Хирургия. – 2004. - №1. – С. 38–41.

- 103 Agarwal R., Afzalpurkar R., Fordtran J.S. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine // *Gastroenterology*. – 1994. - №107(2). - P. 548-571.
- 104 Ищенко В.Н., Дубинкин В.А., Григорьев Е.Г. Ошибки и опасности при использовании хирургических сшивающих аппаратов при низких резекциях толстой кишки // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2004. - №3. - С. 55–58.
- 105 Torba M., Gjata A., Rulli F. Blunt abdominal trauma following gunshot wound Case report and literature review // *Ann Ital Chir*. – 2018. - №20. – P. 7.
- 106 Michalski J.M., Lawton C., Naqa I., Ritter M. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2010. – №76(2). – P. 361-368.
- 107 Sanchez S., Javid P., Ricca R. Avansino intussusception in a four-year-old with a heart transplant: a case report and review of the literature // *J. Pediatr Transplant*. – 2012. – №16(6). – P. 225-228.
- 108 Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Антонов О.Н. Профилактика недостаточности анастомозов желудочно–кишечного тракта // *Хирургия*. – 2005. - №12. – С. 25–29.
- 109 Genzini T., D'Albuquerque L.A., de Miranda M.P. Intestinal anastomoses // *Rev Paul Med*. – 1992. - №110(4). – P. 183-192.
- 110 Lambrichts D.P., Edomskis P.P. et al. Sigmoid resection with primary anastomosis versus the Hartmann's procedure for perforated diverticulitis with purulent or fecal peritonitis: a systematic review and meta-analysis // *International journal of colorectal disease*. – 2020. - №35(8). – P. 1371–1386.
- 111 Прохоров Г.П., Фёдоров Н.Ф. Прецизионный кишечный шов в условиях перитонита // *Казанский медицинский журнал*. - 2010. – Т. 91, №2 – С. 210-212.
- 112 Makni A., Jouini M., Kacem M., Ben Safta Z. Sigmoid diverticulitis // *Tunis Med*. - 2013. - №91(2). – P. 91-98.
- 113 Чернядьев С.А., Булаева Э.И., Кубасов К.А. Патогенетические аспекты развития пареза кишечника при перитоните // *Проблемы стоматологии*. – 2016. - Т. 12, №4. – С. 84–89.
- 114 Fang A.H., Chao W., Ecker M. Review of Colonic Anastomotic Leakage and Prevention Methods // *Journal of clinical medicine*. – 2020. - №9(12). – P. 4061.
- 115 Зайцев Е.Ю., Бородин Н.А. Оценка риска формирования анастомозов тонкой кишки // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2008. - Т. 15, №2. – С. 159–161.
- 116 Martínez-Lage J.F., Martos-Tello J.M. Severe constipation: an under-appreciated cause of VP shunt malfunction: a case-based update // *Childs Nerv Syst*. – 2008. - №24(4). - P. 431-435.
- 117 Genser L., Karoui M., Vaillant J.C., Hannoun L. Surgical treatment of sigmoid diverticulitis // *Rev Prat*. – 2013. – №63(6). – P. 827-830.

118 Lichtenstein G.R., Cohen R. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis // *J Clin Gastroenterol.* – 2006. - №40(8). – P. 669-677.

119 Koruda M.J., Rolandelli R.H. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses // *J Surg Res.* – 1990. – №48(5). – P. 504-515.

120 Зубрицкий В.Ф., Осипов И.С. Формирование энтеро-энтероанастомоза в условиях перитонита и повышенного внутрибрюшного давления // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* - 2010. – Т. 5, №2. – С. 14-17.

121 Kyzer S., Gordon P.H. Experience with the use of the circular stapler in rectal surgery // *Dis Colon Rectum.* – 1992. - №35(7). – P. 696-706.

122 Лубянский В.Г., Жариков А.Н. Использование первичного и отсроченного межкишечного анастомозирования у больных с послеоперационным распространённым перитонитом // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2011. - №6. – С. 54–58.

123 Busuttil R.W., Farmer D.G., Shaked A. Successful combined liver and small intestine transplantation for short-gut syndrome and liver failure // *West J Med.* – 1993. – №158(2). – P. 184-188.

124 Tan D.J.H., Yaow C.Y.L., Mok H.T. et al. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery // *Tech Coloproctol.* – 2021. - №25(3). – P. 267-278.

125 Bootsma B.T., Huisman D.E., Plat V.D. et al. Towards optimal intraoperative conditions in esophageal surgery: A review of literature for the prevention of esophageal anastomotic leakage // *Int J Surg.* – 2018. - №54(Pt A). – P. 113-123.

126 Вайнер Ю.С., Атаманов К.В., Шидловская Е.В. Профилактика несостоятельности тонкокишечного анастомоза в условиях перитонита // *Acta biomedica scientifica.* - 2017. - №2(6). – С. 198-203.

127 Семенюта А.А., Гольдберг О.А., Новожилов В.А., и др. Динамика репаративных процессов в области межкишечного анастомоза, сформированного с помощью различных видов кишечного шва в эксперименте // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* – 2011. – Т.4, №1. – С. 130-134.

128 Malakounides G., Thomas L., Lakhoo K. Just another case of diarrhea and vomiting? // *Pediatr Emerg Care.* – 2009. - №25(6). – P. 407-410.

129 Шотт В.А. Экспериментальная оценка швов желудочно-тощекишечного соустья // *Новости хирургии.* - 2011. – Т.19, №6. – С. 24-28.

130 Sagredo S., Brahm J., Uribe M. et al. Acute liver failure after bariatric surgery. A case report and literature review // *Gastroenterol Hepatol.* – 2013. - №36(2). – P. 76-80.

131 Curran T.J., Borzotta A.P. Complications of primary repair of colon injury: literature review of 2,964 cases // *Am J Surg.* – 1999. – №177(1). – P. 42-47.

132 Маркосян С.А., Лысяков Н.М. Экспериментальная оценка изменений некоторых показателей коагуляционно-литической системы крови в

ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом при интраоперационном паравазальном пути введения гепарина // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т.5, №4. – С. 690-693.

133 Тотиков З.В. Профилактика несостоятельности колоректальных анастомозов // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. – №7(38). – С. 59-61.

134 Агаев Э.К. Способ профилактики несостоятельности швов тонкокишечных анастомозов // Хирургия. - 2013. - №4. – С. 65-67.

135 Trompetas V., Ann R. Emergency management of malignant acute left-sided colonic obstruction // Coll Surg Engl. – 2008. – №90(3). – P. 181-186.

136 Гелашвили П.А., Галахов Б.Б., Юхимец С.Н. и др. Параметры гемомикроциркуляторного русла толстой кишки в онтогенезе человека с позиций морфологического и математического анализов // Морфологические ведомости. - 2011. – №2. – С. 85-89.

137 Lappas J.C. Imaging of the postsurgical small bowel // Radiol Clin North Am. – 2003. – №41(2). – P. 305-326.

138 Кацупеев В.Б. Однорядный шов в анастомозах брюшной полости у детей // Детская хирургия. – 2011. - №5. – С. 38–41.

139 McKay A., Mackenzie S., Sutherland F.R. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy // Br J Surg. – 2006. – №93(8). – P. 929-936.

140 Каган И.И., Макаев М.И., Лященко С.Н. и др. Морфологическое обоснование восстановления целостности пищеварительного тракта с применением микрохирургического пищеводно-тонкокишечного анастомоза // Фундаментальные исследования. – 2014. - №2. – С. 73–76.

141 Marrocco-Trischitta M.M., Bertoglio L. The best treatment of juxtarenal aortic occlusion is and will be open surgery // J Cardiovasc Surg (Torino). – 2012. - №53(3). – P. 307-312.

142 Власов А.П. Кишечный шов в условиях нарушенного кровообращения: автореф. ... док. мед. наук: 14.00.27. – Самара, 1991. – 31 с.

143 Ибрагимов Р.М. Опыт применения биоэксплантата на основе модифицированной гиалуроновой кислоты для профилактики несостоятельности анастомозов полых органов (Экспериментальное исследование) // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинский наук. – 2009. - №6. – С. 9–23.

144 Дибиров М.Д., Брискин Б.С., Акопян В.С. и др. Применение биологического клея «Биоклей–ЛАБ» для профилактики несостоятельности анастомозов на органах желудочно-кишечного тракта // Анналы хирургии. – 2008. - №2. – С. 31–34.

145 Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Аминова З.М., Емелин А.Л., Овечкина М.В. Применение тромбоцитарной аутоплазмы при лечении гонартрозов и коксартрозов // ПМ. – 2013. - №1–2(69). – С. 17-20.

146 Chernina T.N. Primenenie obogaschennoy trombotsitami autoplazmyi v plastike defektov alveolyarnyih otrostkov verhney chelyusti i dna polosti nosa posle operatsiy heylo- i uranoplastiki // *Novosti hirurgii. Vitebsk.* – 2008. – Vol. 16. – P. 75-79.

147 Джумабеков Б.Н., Исмаилов Ж.К., Джумабеков А.Т., и др. Несостоятельность анастомозов у пациентов с заболеваниями и травмами органов желудочно-кишечного тракта // *Вестник АГИУВ.* – 2003. - №2. – P. 18-25.

148 Просяникова Н.В., Липова Е.В., Покровский К.А., Тарасенко Г.Н. Современные методы лечения длительно незаживающих ран кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2012. - №15(6). – С. 47–51.

149 Карагадян А.Д. Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в дерматокосметологии (обзор) // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2017. - №20(6). – С. 368-372.

150 Gkini M., Kouskoukis A. et al. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period // *Aesthetic Surgery.* – 2014. - №7. – P. 213-219.

151 Олисова О. Ю., Егорова К.Г. Богатая тромбоцитами плазма в терапии нерубцовых алопеций // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2014. - №17(6). – С. 60–62.

152 Ефименко Н.А., Милюков В.Е. Морфофункциональные особенности заживления кишечной раны при формировании различных энтероанастомозов // *Журнал им. Н.И. Пирогова.* - 2004. - №2. – С. 16-24.

153 Koupenova M., Clancy L. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis // *Circ Res.* – 2018. - №122(2). – P. 337-351.

154 Marx R., Carlson E., Eichstaedt R. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts // *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod.* – 1998. - №85. – P. 638-646.

155 Михайличенко В.Ю., Маслов Я.Я. Метод определения границы жизнеспособности тонкой кишки при формировании энтеро-энтероанастомоза в условиях перитонита // *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* - 2016. - №1. – С. 1-9.

156 Hall M.P., Band P.A., Meislin R.J. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine // *J Am Acad Orthop Surg.* – 2009. - №17. – P. 602-608.

157 Braun H. J., Wasterlain A.S., Dragoo J.L. The use of PRP in ligament and meniscal healing // *Sports Med Arthrosc Rev.* – 2013. - №21(4). – P. 206–212.

158 Dai W.L., Zhou A.G., Zhang H. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arthroscopy.* – 2017. - №33(3). – P. 659–670.

159 Dragoo J.L., Wasterlain A.S., Braun H.J. et al. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial // *Am J Sports Med.* – 2014. - №42(3). - P. 610–618.

- 160 Marx R.E. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? // *Implant Dent.* - 2001. - №10. – P. 225–228.
- 161 Filardo G., Di Matteo B., Kon E. et al. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: Results and indications // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2016. - №26. – P. 1984–1999.
- 162 Daglioglu Y.K., Duzgun O., Sarici I.S., Ulutas K.T. Comparison of platelet rich plasma versus fibrin glue on colonic anastomoses in rats // *Acta Cir Bras.* – 2018. - №33(4). – P. 333-340.
- 163 Yausep O.E., Madhi I., Trigkilidas D. Platelet rich plasma for treatment of osteochondral lesions of the talus: A systematic review of clinical trials // *J Orthop.* – 2020. - №30(18). - P. 218-225.
- 164 Berry C.N., Lorrain J., Lochot S., Delahaye M. Antiplatelet and antithrombotic activity of SL65.0472, a mixed 5-HT1B/5-HT2A receptor antagonist // *Thromb Haemost.* – 2001. - №85(3). – P. 521-528.
- 165 Wasterlain A.S., Braun H.J., Harris A.H., Kim H.J., Dragoo J.L. The systemic effects of platelet-rich plasma injection // *Am J Sports Med.* – 2013. - №41. – P. 186-193.
- 166 Allan K.M., Nebojsa V.E. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients // *Am J Sports Med.* - 2014. – №42(2). - P. 463-471.
- 167 Magalon J., Chateau A.L., Bertrand B. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices // *BMJ Open Sport Exerc Med.* – 2016. - №2(1). – P. 60.
- 168 Aase K., Abramsson A., Karlsson L. Expression analysis of PDGF-C in adult and developing mouse tissues // *Mech. Dev.* – 2002. - №110. - P. 187–191.
- 169 Boucher P., Liu P., Gotthardt M. et al. Platelet-derived growth factor mediates tyrosine phosphorylation of the cytoplasmic domain of the low density lipoprotein receptor-related protein in caveolae // *J. Biol. Chem.* – 2002. - №277. – P. 15507–15513.
- 170 Brennan J., Tilmann C., Capel B. Pdgfr- α mediates testis cord organization and fetal Leydig cell development in the XY gonad // *Genes & Dev.* – 2003. - №17. – P. 800–810.
- 171 Chung J., Grammer T. C., Lemon K.P., Kazlauskas A., Blenis J. PDGF- and insulin-dependent pp70S6k activation mediated by phosphatidylinositol-3-OH kinase // *Nature.* – 1994. - №370. – P. 71–75.
- 172 Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* - 2003. - №9. – P. 669–676.
- 173 Rieger N., Slaven J.L., Keck J., et al. Intestinal sleeve anastomosis: a comparative study with end-to-end anastomosis // *J Surg Res.* – 1999. - №81(2). – P. 170-173.
- 174 Адда Ф. Тромбоциты с высоким содержанием фибрина // *Клиническая стоматология.* – 2003. - №1. – С. 67–69.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент на изобретение «Способ профилактики несостоятельности ЖКТ анастомозов путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» (№2018/0657.1, от 24.09.2018)




ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Патент №34857 на изобретение «Способ улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» заявка №2019/0691.1, от 18.09.2019)



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Евразийский патент на изобретение «Способ улучшения регенерации кишечных ран путем применения, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы» (№2019/068, от 18.09.2019)

(19)  Евразийское патентное ведомство (21) 201900490 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки 2021.03.31 (51) Int. Cl. *A61K 35/16* (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки 2019.09.18

(54) СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КИШЕЧНЫХ РАН ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМЫ

(31) 2019/0691.1

(32) 2019.09.18

(33) KZ

(96) KZ2019/068 (KZ) 2019.09.18

(71) Заявитель:

ФАХРАДИЕВ ИЛЬДАР РАФИСОВИЧ
(KZ)

(72) Изобретатель:

Джумабеков Берик Нураддинович,
Джумабеков Ауесхан Тулегенович,
Жарменов Самат Мадиханович,
Жораев Тагабай Сапарханович (KZ),
Чжао Алексей Владимирович (RU),
Фахрадиев Ильдар Рафисович (KZ)

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к хирургии, и может быть использовано для улучшения регенерации кишечных ран путем применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Способ осуществляется на фоне сформированного анастомоза и/или ушитой кишечной раны путем инфильтрации всех слоев кишечной стенки инъекционным способом обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в область сформированного анастомоза и/или ушитой кишечной раны.

201900490 A1

201900490 A1

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

АКТ Предложение на внедрения результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ ЦГКБ г. Алматы (№ 17, от 2019)

«Утвержден»
Республиканским
Советом по внедрению

АКТ
Предложение на внедрения результатов научно-исследовательской работы
ГКП на ПХВ ЦГКБ г. Алматы
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Роль PRP терапии в регенерации кишечных анастомозов при перитоните.

Работа включена из планов внедрения кафедры хирургии с курсами колопроктологии и эстетической хирургии КазМУНО в инициативном порядке и заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций и монографии.
(Совместного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских институтов, внедрена в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций), внедрена в инициативном порядке; заимствована из метод. рекомендаций; журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения внедрение способа PRP терапии в регенерации кишечных анастомозов при перитоните в работе приемного отделения и отделений хирургического профиля ГКП на ПХВ ЦГКБ г. Алматы.
(внедрение метода, способа, аппарата в ЛПУ, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте, прочее – указать)

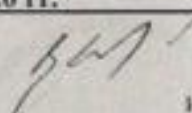
Ответственный за внедрение: Джумабеков Б.Н.

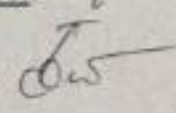

Исполнители Джумабеков Б.Н., Джумабеков А.Т., Жарменов С.М., Жораяев Т.С.

Эффективность внедрения: Применение способа PRP терапии в регенерации кишечных анастомозов при перитоните сократит время операции и период послеоперационной реабилитации больного, снизит риск развития послеоперационных осложнений, вследствие чего, улучшит результат хирургического лечения больных с острой кишечной непроходимостью. Способ характеризуется положительной лечебно-диагностической и экономической эффективностью.
(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовать к широкому использованию в клинической практике.

Сроки внедрения _____ 2019-2020 гг.

Председатель комиссии,
Главный врач ГКП на ПХВ ЦГКБ г. Алматы:  и.о.Куттыгожин Е.Ж.

Члены комиссии:
Заместитель главного врача по хирургии  Байтуреев М.С.
Заведующий хирургии №2  Алибеков У.А.

Исполнитель
Джумабеков Б.Н.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

АКТ Предложение на внедрение результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ ЦРБ Карасайского района (№ 7, от 2019)

«Утвержден»
Республиканским
Советом по внедрению

АКТ
о внедрении в ГКП на ПХВ ЦРБ Карасайского района
способа применения PRP терапии, для улучшения регенерации кишечных
анастомозов при перитоните.

Наименование предложения: Способ применения PRP терапии для улучшения регенерации кишечных анастомозов при перитоните.

Работа включена из планов внедрения кафедры хирургии с курсами колопроктологии и эстетической хирургии КазМУНО в инициативном порядке и заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций и монографии.

Форма внедрения Внедрение способа применения PRP терапии для улучшения регенерации кишечных анастомозов при перитоните в работе приемного отделения и отделений хирургического профиля ГКП на ПХВ ЦРБ Карасайского района.

Ответственный за внедрение: Джумабеков Б.Н.

Исполнители Джумабеков Б.Н., Сагдиев У.С., Стадников М.А.

Эффективность внедрения: Применение способа PRP терапии для улучшения регенерации кишечных анастомозов при перитоните сокращает время операции и период послеоперационной реабилитации пациента, снижает риск развития послеоперационных осложнений, вследствие чего, улучшает результаты хирургического лечения пациентов с острой кишечной непроходимостью. Способ характеризуется положительной лечебно-диагностической и экономической эффективностью.

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовать к широкому использованию в клинической практике.

Сроки внедрения 2019-2020 гг.

Председатель комиссии,
Главный врач ЦРБ Карасайского района, к.м.н. Сагдиев Е.Ж.

Члены комиссии:
Заместитель главного врача по хирургии: Жамеков Б.Ш.

Исполнитель
Заведующий хирургическим отделением, к.м.н. Байтилеуов Т.А.

