

На правах рукописи



ЖИВОТЕНКО
Александр Петрович

**ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.10 – Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Сороковиков Владимир Алексеевич

Официальные оппоненты:

Никитин Андрей Сергеевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, нейрохирургическое отделение, заведующий, кафедра нейрохирургии, профессор кафедры.

Млявых Сергей Геннадьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 202__ г. в «_____» ч. на заседании диссертационного совета 21.1.047.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17 и на сайте <http://niito.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
21.1.047.01
доктор медицинских наук

Кирилова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В XXI веке наблюдается значительный рост числа операций на позвоночнике, обусловленный совершенствованием технологий, увеличением продолжительности жизни и распространённостью дегенеративных заболеваний [Козлов Д. М. и др., 2015; Zileli M. et al., 2020]. При этом именно с увеличением возраста пациентов преобладает нозологическая форма дегенеративной патологии позвоночника – стеноз позвоночного канала, требующий более травматичных декомпрессивных вмешательств со стабилизацией, что в 40 % случаев приводит к синдрому неудачно прооперированного позвоночника (FBSS, failed back surgery syndrome), характеризующемуся болевым синдромом с ноцицептивным, нейропатическим или смешанным компонентами боли, что вынуждает пациента повторно обращаться за медицинской помощью [Harvey A. M. et al., 1995; Кокина М. С. и др., 2011; Thomson S. et al., 2013; Assaker R. et al., 2015]/ Эпидуральный фиброз является одной из основных причин развития синдрома неудачно оперированного позвоночника [Slipman C. W. et al., 2002; Daniell J. R. et al., 2018; Masopust V. et al., 2021; Weigel R. et al., 2021].

Частота встречаемости эпидурального фиброза варьирует от 10 % до 95% в зависимости от информативности методов диагностики. При эпидуроскопии выявлен эпидуральный фиброз у ранее оперированных пациентов в 95,6 % случаев, тогда как при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – лишь в 16,1 %, и отмечена корреляционная зависимость интенсивности болевого синдрома от выраженности эпидурального фиброза у 84,3 % пациентов [Bosscher H. A. et al., 2010].

Одной из основных хирургических причин рецидива болевого синдрома в послеоперационном периоде является формирование эпидурального фиброза, который усложняет повторную операцию, делает её более рискованной. Несмотря на технологический прогресс в медицине, не разработаны методы профилактики и хирургического лечения эпидурального фиброза, а оперативное вмешательство при данном процессе заключается лишь в менингоградикулолизе, который имеет низкую клиническую и рентгенологическую эффективность [Daniell J. R. et al., 2018].

По данным проспективного рандомизированного слепого многоцентрового клинического исследования, проведённого J. S. Ross et al., рецидивирующая боль в корешке в 3,2 раза чаще выявлялась у пациентов с эпидуральным фиброзом 4-й степени, чем у пациентов с эпидуральным фиброзом менее 4-й степени, оцениваемой по данным МРТ с контрастным усилением. В работе показано, что на каждые 25 % увеличения рубцевания возрастает риск рецидива корешковой боли в 2,02 раза [Ross J. S. et al., 1996].

Эпидуральный рубец осложняет повторные операции. Так, при первичных операциях на позвоночнике более 50 % заканчиваются успешно, а повторная и каждая последующая операции снижают процент удовлетворительных результатов и повышают частоту интраоперационных осложнений, приводя к повреждению твёрдой мозговой оболочки (ТМО), кровотечению и повреждению нервных корешков [Козлов Д. М. и др., 2015; Weigel R. et al., 2021]. Послеоперационное рубцевание – неизбежный воспалительный процесс, включающий пролиферацию клеток, асептическое воспаление и образование грануляционной ткани, трансформирующейся в эпидуральный фиброз. Фиброз сдавливает нервные корешки, нарушая их питание и проводимость [Кокина М. С. и др., 2011; Эрдынеев К. Ц. и др., 2011]. M. N. Songer et al. предложили теорию формирования трёхмерного фиброза, которая утверждает, что образование фиброза происходит в результате повреждения *musculus sacrospinalis* и продольной связки [Songer M. N. et al., 1990].

Для профилактики эпидуральных рубцов разрабатывались различные биоразлагаемые и небiorазлагаемые барьерные материалы, однако их эффективность не всегда была достаточной, а клинические результаты удовлетворительными [Wang H. et al., 2018; Гольдберг О. А. и др., 2020].

Таким образом, разработка и применение интраоперационных материалов для профилактики послеоперационного эпидурального фиброза остаются актуальной и нерешённой проблемой хирургии дорсопатий в поясничном отделе позвоночника.

Цель исследования

Повысить эффективность профилактики послеоперационного эпидурального фиброза посредством разработки новой фармацевтической композиции в эксперименте.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру повреждения твёрдой мозговой оболочки при повторном хирургическом лечении поясничных дорсопатий.

2. Изучить пространственно-временные особенности морфометрических изменений формы и размеров дурального мешка при эпидуральном фиброзе в эксперименте на модели ламинэктомии.

3. Разработать новую фармацевтическую композицию, содержащую блокатор р38 MAP-киназы, для профилактики эпидурального фиброза и протестировать её применение в эксперименте.

4. Оценить эффективность профилактики эпидурального фиброза на модели ламинэктомии при использовании новой фармацевтической композиции с блокатором р38 MAP-киназы в сравнении с известным медицинским изделием.

Научная новизна

Впервые разработана и экспериментально обоснована новая фармацевтическая композиция на основе блокатора р38 MAP-киназы для профилактики эпидурального фиброза на модели ламинэктомии (Патент РФ № 2796371) и апробирована с оценкой её эффективности в сравнении с известным противовоспалительным гелем. В эксперименте впервые представлены пространственно-временные взаимоотношения морфометрических изменений формы и размеров дурального мешка при формировании эпидурального фиброза на разных сроках заживления раны и их трансформация при проведении профилактики рубцового эпидурита. Получены новые знания на основе проведённого экспериментального исследования при профилактике эпидурального фиброза и потенциале использования блокаторов р38 MAP-киназы для снижения негативного влияния формирующегося соединительнотканного рубца на твёрдую мозговую оболочку и форму дурального мешка.

Теоретическая и практическая значимость.

При ретроспективном исследовании двух групп пациентов с дорсопатиями на поясничном уровне, оперированных первично и повторно, определены частота рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве и его значимость для реализации интраоперационных осложнений: риска повреждения твёрдой мозговой оболочки, увеличения продолжительности операции. В эксперименте показано неблагоприятное влияние эпидурального фиброза на оболочки мозга, динамику изменения формы дурального мешка. Изучена возможность применения и эффективность локальной аппликационной композиции, содержащей блокатор р38 MAP-киназы, для профилактики эпидурального фиброза.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эпидуральный фиброз является значимым фактором, обуславливающим повреждение твёрдой мозговой оболочки при повторных операциях.

2. Фармацевтическая композиция с блокатором р38 MAP-киназы (SB203580), используемая для интраоперационной профилактики эпидурального фиброза в эксперименте, предотвращает деформацию дурального мешка с сохранением нормальных анатомических отношений, снижает адгезию спинномозговых корешков к внутренней поверхности твёрдой мозговой оболочки и покрытие её с наружной стороны соединительнотканым рубцом в зоне ламинэктомии.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены на: Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии, нейрохирургии» (Иркутск, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цивьяновские чтения», посвящённой 75-летию Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна (Новосибирск, 2021); Международной научной конференции «Россия и Монголия: результаты и перспективы научного сотрудничества», посвящённой 100-летию установления дипломатических связей и 50-летию открытия Генерального консульства Монголии в Иркутске (Иркутск, 2022); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии, нейрохирургии» (Иркутск, 2023); XII съезде Российской Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) «Противоречия в вертебологии и опыт смежных специальностей» (Москва, 2023); XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цивьяновские чтения» (Новосибирск, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования», посвящённой 300-летию Российской академии наук и 80-летию Российской академии медицинских наук (Иркутск, 2024); IV Сибирском нейрохирургическом конгрессе в рамках Сибирской ассоциации нейрохирургов «Сибнейро» (Иркутск, 2024); IV Съезде травматологов и ортопедов Республики Казахстан и III Съезде Казахстанской ассоциации травматологов-ортопедов (Астана, Казахстан, 2024); Сибирском ортопедическом форуме – 2024 (Новосибирск, 2024).

Внедрение в практическое здравоохранение

Результаты данного исследования активно применяются в образовательных программах для аспирантов и ординаторов на базе ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», а также на кафедре травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе 7 статей в журналах, входящих в международную базу данных SCOPUS. Получен патент на изобретение РФ (№ 2796371).

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 138 страницах, иллюстрирована 14 таблицами, 39 рисунками. Список литературы содержит 227 источников, в том числе 41 отечественный и 186 зарубежных.

Личный вклад автора

Автор проанализировал истории болезни пациентов, оперированных повторно и первично; сформировал базу данных из 297 наблюдений, вошедших в клиническую часть работы; составил дизайн клинического и экспериментального исследования; самостоятельно выполнил все хирургические вмешательства и обработку полученного материала в эксперименте; провёл статистический анализ полученных результатов; участвовал в подготовке публикаций в авторстве и соавторстве. Диссертация автором написана самостоятельно.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость,

изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объёме и структуре диссертации.

В **первой главе** проведён анализ литературных источников, посвящённых проблеме послеоперационного эпидурального фиброза, включая патогенез, методы профилактики и используемые материалы. Особое внимание уделено роли MAP-киназ (МАРК, mitogen-activated protein kinase) в репаративном процессе и развитии нейропатической боли. Анализ показал, что эпидуральный фиброз остаётся центральной и нерешённой проблемой в хирургии позвоночника, вызывая синдром неудачно прооперированного позвоночника с хроническим болевым синдромом и повышая риски при повторных операциях. Традиционные методы профилактики фиброза (барьерные материалы) имеют ограниченную эффективность. В связи с этим исследования смещаются в сторону подавления формирования соединительнотканного рубца в эпидуральном пространстве, а также изучения роли сигнальных путей MAP-киназ в процессах восстановления тканей.

Во **второй главе** изложены материалы и методы клинического и экспериментального исследования.

Клиническое исследование

Включён ретроспективный анализ исходов, структуры и частоты повреждения ТМО при хирургии дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника в двух группах пациентов, оперированных за период с 2010 по 2020 г. Первую группу составили 144 пациента, оперированные повторно за указанный период, а во вторую вошли 153 пациента, оперированные первично в 2015 г. Медианой исследования считали 2015 г. – в этой связи и определена группа первично оперированных больных.

Изучаемые параметры отобраны из протоколов операции; они характеризуют интраоперационные изменения, основным из которых являлось наличие рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве; повреждение ТМО; продолжительность операции; объём кровопотери; вид хирургического доступа в позвоночный канал (трансламинарный, гемиламинэктомия или ламинэктомия); использование или нет стабилизации. Из истории болезни были использованы клинические данные (индекс массы тела (ИМТ), диагноз, проведение гемотрансфузии в послеоперационном периоде, ревизии послеоперационной раны и их причины).

Группы сравнивались по выявленному повреждению ТМО, которое определялось интраоперационно и при ревизии раны, а также выявлялось по данным МРТ в послеоперационном периоде. Констатирование факта повреждения ТМО хотя бы на одном из этапов было принято за единицу повреждения, хотя могло быть выявлено на нескольких этапах.

Экспериментальное исследование

Нами разработана фармацевтическая композиция для профилактики эпидурального фиброза (Патент РФ № 2796371), содержащая блокатор p38 MAP-киназы (МАРК, mitogen-activated protein kinase), которая была апробирована с оценкой её эффективности в сравнении с гелем-контролем носителя (без блокатора p38 МАРК) и известным противоспаечным гелем «Антиадгезин» (GENEWEL, Республика Корея). Экспериментальное исследование проводилось на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 4–5 месяцев. Сформированы группы: группа интактных животных и четыре группы животных, которым проводилось хирургическое вмешательство. Всего в эксперименте было использовано 119 животных. Группа интактных (без операции) крыс (группа «И»), служила группой сравнения для контрольной группы (группа «К»), группы с применением «Антиадгезина» (группа «А») и группы с гелем, несущим (группа «О») и не несущим (группа «Г» контроль-носитель) блокатор p38 МАРК. Животным опытных групп проводилось хирургическое вмешательство в объёме ламинэктомии на уровне L_{VI}–S_I позвоночно-двигательного сегмента (ПДС). Группы представлены в Таблице 1. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол № 1 от 22.01.2019).

Таблица 1 – Группы и количество животных, взятых в эксперимент

Группы	Сроки выведения (сутки) и количество животных					Всего
	3-и	7-е	14-е	21-е	28-е	
Контрольная (К)	7	7	7	7	7	<i>n</i> = 35
«Антиадгезин» (А)					7	<i>n</i> = 7
Гель без блокатора р38 МАРК (Г)	7	7	7	7	7	<i>n</i> = 35
Основная группа гель + блокатор р38 МАРК (О)	7	7	7	7	7	<i>n</i> = 35
Интактные животные (И)	7					<i>n</i> = 7

В группе контроля после ламинэктомии рана ушивалась послойно. В группе «А» перед закрытием раны наносился гель «Антиадгезин» (GENEWEL, Республика Корея) в объёме 0,5 мл. Также в группе с гелем без блокатора р38 МАРК и в основной группе наносилась фармацевтическая композиция в объёме 0,5 мл, не содержащая или содержащая блокатор р38 МАРК соответственно. Животных из эксперимента выводили на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки с последующей гистологической морфометрической оценкой формы дурального мешка в зоне ламинэктомии.

Хирургическая процедура

У экспериментальных животных перед хирургической процедурой определяли вес. Средняя масса составила $356,60 \pm 41,63$ г. Оперативное вмешательство проводилось в асептических условиях, под общей анестезией, путём внутримышечной инъекции медетина 0,1–0,2 мл/100 г (ООО «Апиценна», Россия), золетила 0,1–0,2 мл/100 г (VIRBAC S.A., Франция); при завершении операции вводили антимедин 0,1–0,2 мл/100 г (ООО «Апиценна», Россия).

Крысу фиксировали на столике Сеченова в положении лёжа на животе. Операционное поле выбривали электробритвой и обрабатывали антисептическим раствором. Пальпаторно определялись подвздошные кости и идентифицировался остистый отросток L_{VI}. После дезинфекции кожи проводился разрез кожи и подлежащих мягких тканей по средней линии над остистыми отростками на уровне L_{VI}–S_I позвонков, после чего рассекали люмбосакральную фасцию и производили двухстороннее скелетирование дужек позвонков с использованием бинокулярной оптики с 6-кратным увеличением и микрохирургического инструментария. Далее ранорасширителем раздвигали параспинальные мышцы, обнажая остистые отростки от L_V до S_I позвонков и фасеточные суставы с 2 сторон. Для определения правильного уровня при надавливании на крестец выявляли подвижность между L_{VI}/S_I позвонками, которая отсутствовала между S_I/S_{II} остистыми отростками. Микроножницами резецировали остистый отросток L_{VI}. С помощью высокооборотистой дрели, оснащённой алмазным буром (1 мм в диаметре), проводили выпиливание позвонковой дуги L_{VI} позвонка с обеих сторон. Сверло удерживали перпендикулярно позвоночнику уменьшая боковые края позвонков и фасеточные суставы, тем самым образуя костный дефект размером 2 × 3 мм до жёлтой связки. Участки истончённой костной пластинки и жёлтой связки удаляли микрощипцами, обнажая ТМО. Гемостаз осуществлялся орошением раны 0,9%-м раствором NaCl. Рану ушивали непрерывным швом послойно атрауматической иглой 3-0 и 4-0. Животных из эксперимента выводили передозировкой тиопентала натрия по 7 крыс на сроках 3, 7, 14, 21 и 28 суток.

Материал забирался блок-резекцией в зоне хирургического вмешательства и помещался в раствор Finefix (Италия) для фиксации в течение 3 суток. После проводилась декальцинация, заливка в Histomix, получение поперечных гистологических срезов с окрашиванием их гематоксилином и эозином и с последующим изучением в зоне ламинэктомии деформации канала, ограниченного ТМО. На гистологических препаратах нами оценивалось отношение поперечника к длиннику дурального мешка, полученных при увеличении ×20. Поперечник измерялся от боковых точек ТМО, а длинник – от точек в передне-заднем направлении, расположенных на максимально удалённом расстоянии друг от друга по центру фигуры дурального мешка. Изображения обрабатывались с помощью

программы Image J (Wayne Rasband, США), и дистанция измерялась в условных единицах. Также оценивались адгезия спинномозговых корешков к внутренней поверхности ТМО в процессе формирования эпидурального фиброза и покрытие ТМО тканями с наружной стороны в зоне оперативного вмешательства по периметру ламинэктомиического окна в %.

Все гистологические срезы позвоночника оценивались под световым микроскопом Nikon 80i (Nikon, Япония) в отношении морфометрических показателей дурального мешка.

Методы статистической обработки

Группы были сопоставлены и статистически проанализированы с использованием программы статистика Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде количественного и процентного соотношения, среднего значения, стандартного отклонения ($M \pm SD$) и медианы с 25-м и 75-м перцентилями. Различия, между группами оценивались с использованием коэффициента Пирсона χ^2 . Различия между пятью группами проанализированы с использованием метода Краскела – Уоллиса. Для сравнения групп использовался ранговый критерий Манна – Уитни. Отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал определены для повреждения ТМО. Для статистической значимости было установлено значение $p < 0,05$.

В третьей главе описаны результаты клинического ретроспективного исследования.

Проведён ретроспективный анализ двух групп пациентов, оперированных первично и повторно задним доступом на поясничном отделе позвоночника.

Анализируемые группы были сопоставимы по основным демографическим параметрам – возраст, пол (Таблица 2).

Таблица 2 – Демографические характеристики оперированных пациентов

Параметры	Повторно оперированные (n = 144)	Первично оперированные (n = 153)	p
Пол, n (%)			
Мужской	69 (47,9 %)	80 (52,3 %)	0,452
Женский	75 (52,1 %)	73 (47,7 %)	
Возраст (лет), M ± SD	47,2 ± 10,8	47,6 ± 13,4	0,796

Временной интервал, рассчитанный в месяцах, между операциями в группе повторно оперированных пациентов составил 30 [10; 64] месяцев.

При сравнении групп по причинам выполнения хирургических вмешательств отмечено, что у пациентов, оперированных первично, преобладала грыжа межпозвонкового диска ($p < 0,001$), а среди оперированных повторно – стенозирующий процесс с нестабильностью ПДС (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение диагнозов в группах

Диагноз по МКБ-10	Повторно оперированные (n = 144)	Первично оперированные (n = 153)	p
Грыжа (M 51.1)	66 (45,83 %)	120 (78,43 %)	$< 0,001^1$
Нестабильность ПДС (M 99.0)	17 (11,81 %)	6 (3,92 %)	0,020*
Стеноз фораминальный (M 99.5)	80 (55,56 %)	62 (40,52 %)	0,009 ¹
Стеноз центральный (M 48.0)	15 (10,42 %)	11 (7,19 %)	0,325 ¹
Параартикулярная киста (M 99.7)	0 (0,00 %)	3 (1,96 %)	0,135**

Примечание: МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ¹ – критерий согласия Пирсона χ^2 ; ** – точный критерий Фишера, односторонний; * – критерий χ^2 с поправкой Йейтса

Группы различались как по объёму, так и по технологии хирургического вмешательства. Так, пациентам, оперированным повторно, чаще выполнялась ламинэктомия,

что может быть связано с высокой частотой стенозирующего и рубцово-спаечного процесса в позвоночном канале. В связи с этим декомпрессия позвоночного канала осуществлялась от не изменённых тканей и нормальных анатомо-тканевых ориентиров для снижения риска повреждения ТМО (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика хирургического вмешательства в группах

Характеристика хирургического вмешательства	Повторно оперированные (n = 144)	Первично оперированные (n = 153)	<i>p</i>
Количество оперируемых уровней, <i>n</i> (%)			
Один	119(82,64 %)	140 (91,50 %)	0,022 ¹
Два	25(17,36 %)	13 (8,50 %)	
Оперлируемый уровень			
Смежный уровень	33 (22,92 %)	–	
Ранее оперлируемый уровень	111 (77,08 %)	–	
Ранее оперлируемая сторона	140 (97,22 %)	–	
Не оперлируемая сторона	4 (2,78 %)	–	
Объем хирургических вмешательств, <i>n</i> (%)			
Трансламинарный доступ	10 (6,94 %)	10 (6,54 %)	< 0,001 ¹
Гемиламинэктомия	41 (28,47 %)	85 (55,56 %)	
Ламинэктомия	93 (64,58 %)	58 (37,91 %)	
ТПФ-стабилизация, <i>n</i> (%)			
Проводилась	106 (73,61 %)	136 (88,89 %)	< 0,001 ¹
Не проводилась	38 (26,39 %)	17 (11,11 %)	
ТПФ-стабилизация с кейджем, <i>n</i> (%)			
Проводилась	34 (32,08 %)	57 (41,91 %)	0,117 ¹
Не проводилась	72 (67,92 %)	79 (58,09 %)	

Примечание: ТПФ – транспедикулярная фиксация; ¹ – критерий согласия Пирсона χ^2

Анализ риска повреждения ТМО выявил, что при повторных вмешательствах у пациентов чаще имелось разрывы мозговых оболочек ($p < 0,001$), а ОШ = 9,016 [2,636; 30,839] закономерно указывает на высокий риск повреждения ТМО в этой группе. Так, определено, что ОШ повреждения ТМО на смежном к ранее оперлируемому уровню составил 1,403 [0,440; 4,480]. Риск повреждения ТМО выше на ранее оперлируемом уровне, чем на смежном.

Наличие рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве интраоперационно отмечено чаще в группе повторно оперированных пациентов, что значительно осложняло работу хирурга в связи с нарушением анатомо-тканевых границ позвоночного канала, что влияло на продолжительность операции и объём кровопотери, которые были статистически значимо больше у ранее оперированных пациентов ($p < 0,0001$). В связи с тем, что в группе повторно оперированных пациентов выше объём кровопотери, им чаще проводилась гемотранфузия с переливанием эритроцитарной массы и свежзамороженной плазмы ($p < 0,0001$). Встречаемость рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве, интраоперационные параметры и повреждения ТМО представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Интраоперационные параметры и встречаемость повреждения ТМО

Параметры	Повторно оперированные (n = 144)	Первично оперированные (n = 153)	p
Эпидуральный фиброз, n (%)			
Наличие фиброза	133 (92,36 %)	10 (6,54 %)	< 0,0001 ¹
Отсутствие фиброза	11 (7,64 %)	143 (93,46 %)	
Повреждение ТМО, n (%)			
Есть повреждение	22 (15,28 %)	3 (1,96 %)	< 0,001 ¹
Нет повреждения	122 (84,72 %)	150 (98,04 %)	
Повреждение ТМО на смежном уровне	4 (18,18 %)	–	
Повреждение ТМО на ранее оперируемом уровне	18 (81,82 %)	–	
Время операции (мин), M ± SD, Me [LQ; UQ]	123,02 ± 49,44 115 [85; 150]	96,24 ± 25,91 90 [80; 115]	< 0,0001 ²
Кровопотеря, мл	323,12 ± 260,25 200 [150; 425]	187,25 ± 137,59 150 [100; 200]	< 0,0001 ²
Гемотрансфузия, n (%)			
Проводилась	24 (16,67 %)	5 (3,27 %)	< 0,0001 ¹
Не проводилась	120 (83,33 %)	148 (96,73 %)	

Поскольку повторные операции более травматичны, чем первичные вмешательства, пациенты были разделены на подгруппы. Критериями деления послужили вид хирургического доступа (трансламинарный, гемиламинэктомия или ламинэктомия) и наличие либо отсутствие стабилизирующих систем позвоночника. Анализ проводился для выявления различий между подгруппами по следующим параметрам: объём интраоперационной кровопотери; продолжительность хирургического вмешательства; частота повреждения ТМО. Статистический анализ продемонстрировал статистически значимые различия ($p < 0,001$) для пациентов со стабилизацией позвоночника по всем исследуемым параметрам: продолжительности операции, объёму кровопотери и частоте повреждения ТМО. Также были выявлены статистически значимые различия в подгруппах с гемиламинэктомией и ламинэктомией. На основании полученных данных можно заключить, что эпидуральный фиброз при повторных операциях является значимым фактором, способствующим повреждению ТМО (Таблицы 6, 7).

При анализе причин, приведших к ревизии раны, выявлено, что группы статистически значимо не отличались по количеству ревизий послеоперационной раны. Так, ревизия послеоперационной раны потребовалась 5 % пациентов, оперированных первично, и 8 % пациентов, оперированных повторно; различия статистически не значимы. Однако по причинам ревизий группы различались. В группе первично оперированных основными причинами были гематома и дополнительная декомпрессия позвоночного канала. В группе пациентов, оперированных повторно, зарегистрированы 2 случая ликвореи, 2 случая псевдоменингоцеле, 2 случая нагноения послеоперационной раны.

На основании полученных данных можно заключить, что эпидуральный фиброз является частым следствием перенесённых хирургических вмешательств. Этот фактор следует рассматривать как важный предиктор осложнений при повторных операциях, включая интраоперационное повреждение ТМО, увеличение продолжительности вмешательства и объёма кровопотери. Во время повторных операций повреждения ТМО были зафиксированы в 16 случаях. При проведении ревизионных вмешательств (4 случая) у 2 пациентов дефекты ТМО не были диагностированы интраоперационно, что привело к формированию псевдоменингоцеле. Анализ послеоперационных МРТ выявил признаки повреждения ТМО у 6 пациентов, перенёвших повторные операции. Особый интерес представляют два случая: несмотря

на ревизию раны, выполненную ранее по поводу гематомы, интраоперационно дефекты ТМО не были обнаружены, однако на МРТ визуализировалось радикулоцеле. Полученные результаты подтверждают заключение о том, что повторные операции статистически значимо ассоциированы с повышенным риском повреждения ТМО ($p < 0,001$).

Таблица 6 – Объём кровопотери и продолжительность операции, повреждение ТМО в подгруппах со стабилизацией и без

Параметры	Стабилизация		p	Без стабилизации		p
	Повторно оперированные ($n = 106$)	Первично оперированные ($n = 136$)		Повторно оперированные ($n = 38$)	Первично оперированные ($n = 17$)	
Кровопотеря, мл	352,5 ± 269,5 250 [150; 500]	191,18 ± 134,56 200 [100; 200]	< 0,001 ²	241,32 ± 216,36 150 [150; 300]	155,88 ± 160,94 50 [100; 200]	0,035 ²
Время операции, мин	137,4 ± 48 132 [100; 160]	100 ± 23,89 95 [80; 115]	< 0,001 ²	82,89 ± 25,62 75 [60; 100]	65,88 ± 21,52 60 [55; 65]	0,009 ²
Повреждение ТМО	15 (14,15 %)	2 (1,6 %)	< 0,001 ¹	7 (18,42 %)	1 (5,88 %)	0,192 ¹

Примечание: ¹ – критерий согласия Пирсона χ^2 ; ² – критерий Манна – Уитни (U-test)

Основным ограничением исследования явилось отсутствие системного послеоперационного МРТ-скрининга. Контрольные МРТ-исследования выполнены лишь у ограниченной когорты пациентов: у 49 (34,03 %) пациентов после повторных операций и у 36 (23,53 %) после первичных вмешательств. Отсутствие статистически значимых различий между группами ($p = 0,405$) позволило экстраполировать вероятность повреждения ТМО при расширении МРТ-мониторинга. Из 297 случаев интраоперационно повреждение ТМО зафиксировано у 19 пациентов, тогда как среди 85 послеоперационных МРТ признаки дефекта выявлены в 6 случаях. Расчёты продемонстрировали, что общая вероятность повреждения ТМО по данным МРТ составила 7,06 % (≈ 15 пациентов) с распределением: 0 % в группе первичных операций; 12,24 % (≈ 12 пациентов) в группе повторных вмешательств. Также хотелось бы отметить, что при сравнении показателей ИМТ > 30 кг/м² и частоты повреждений ТМО в группе повторно оперированных пациентов выявлено, что у 77 (53,5 %) из 144 пациентов был зарегистрирован ИМТ > 30 кг/м² с повреждением ТМО в 12 случаях, а из 67 (46,5 %) пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² зафиксировано 10 повреждений. Статистический анализ не выявил статистически значимой связи между ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и частотой повреждения ТМО ($p = 0,903$). Тем не менее, на практике высокий ИМТ может влиять на глубину и угол обзора операционного поля, что усложняет выполнение ревизионных вмешательств и повышает риск интраоперационного повреждения ТМО.

Учитывая полученные данные, профилактика эпидурального фиброза является основой снижения частоты осложнений при оперативных вмешательствах и улучшения их исходов. В результате этого на всех этапах хирургического лечения пациентов с дегенеративно-дистрофической патологией позвоночника важно проводить профилактику рубцово-спаечного процесса, оценивать целостность мозговых оболочек.

Таблица 7 – Объём кровопотери, продолжительность операции, повреждение ТМО в зависимости от вида хирургического доступа

Параметры	Гемиламинэктомия		p	Ламинэктомия		p	Трансламинарно		p
	Повторно оперированные (n = 41)	Первично оперированные (n = 85)		Повторно оперированные (n = 93)	Первично оперированные (n = 58)		Повторно оперированные (n = 10)	Первично оперированные (n = 10)	
Параметры									
мл	232,9 ± 191,9 150 [150; 200]	170 ± 136,54 150 [100; 200]	0,026 ²	380,9 ± 278,4 300 [200; 500]	230,2 ± 133,8 200 [150; 250]	< 0,001 ²	155 ± 130,1 125 [100; 150]	85 ± 78,35 50 [50; 100]	0,045 ²
мин	88,65 ± 28,12 85 [75; 100]	91,41 ± 21,71 85 [75; 100]	0,32 ²	142,6 ± 48 140 [110; 160]	109 ± 24,7 105 [90; 125]	< 0,001 ²	82±23,83 85 [70; 90]	63,5 ± 24,84 57,5 [50; 60]	0,064 ²
Повреждение ТМО	5 (12,2 %)	2 (2,4 %)	0,024 ¹	17 (18,28 %)	0	< 0,001 ¹	0	1 (10 %)	0,305 ¹

Примечание: ¹ – критерий согласия Пирсона χ^2 ; ² – критерий Манна – Уитни (U-test)

В четвёртой главе описаны результаты экспериментального исследования.

Изучен репаративный процесс в зоне ламинэктомии и его влияние на форму дурального мешка в сроки от 3 до 28 суток.

Установлено, что у животных контрольной группы через 3 суток после моделирования патологического процесса в зоне ламинэктомии наблюдаются выраженный отёк, плазматическое пропитывание тканей с нейтрофильной инфильтрацией мягких тканей, деформация дурального мешка, адгезия нервных волокон к ТМО и её отёк с расслоением, начальные признаки деструкции спинномозговых нервов конского хвоста.

Через 7 суток отмечено некоторое снижение выраженности отёка в зоне оперативного вмешательства с сохранением зон плазматического пропитывания мягких тканей и формирование больших зон соединительной ткани, адгезия нервных волокон к ТМО. Выявлена активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* и деструкция большого числа спинномозговых нервов конского хвоста.

На 14-е сутки в зоне оперативного вмешательства отмечен выраженный фиброз, соединительная ткань плотно упакованная, наблюдается деформация дурального мешка, деструкция большого числа спинномозговых нервов конского хвоста, нарушение оболочек спинномозговых нервов и их плотное сращение с ТМО.

На 21-е сутки нарастала плотность соединительной ткани в зоне ламинэктомии, нервные волокна конского хвоста плотно сращены с ТМО, наблюдалась деструкция большого числа спинномозговых нервов конского хвоста, нарушение целостности их оболочек. При повреждении целостности ТМО отмечено врастание соединительной ткани в просвет дурального мешка.

К 28-м суткам формировались обширные плотные зоны фиброза в области оперативного вмешательства. В нервных волокнах конского хвоста отмечались признаки деструкции, нарушение целостности оболочек, плотная адгезия к ТМО и спаянность волокон между собой. Наблюдалась зона лимфоцитарной инфильтрации конского хвоста. Дуральный мешок деформирован.

Для оценки деформации дурального мешка оценивалось отношение поперечника к длине канала на гистологических препаратах, полученных при увеличении $\times 20$. Установлено, что в сроки от 3 до 14 суток прогрессивно снижается переднезадний размер дурального мешка с нарастанием поперечного, который ведёт к изменению формы и деформации дурального мешка с нарастанием соотношений поперечника к длине. При последующем наблюдении происходит некоторая коррекция формы. Возможно, изменение формы дурального мешка в сроки до 14 суток обусловлено отёком, плазматическим пропитыванием тканей, а также ростом соединительной ткани. Последующее снижение отёка и перестройка вновь сформированной соединительной ткани ведут к коррекции формы дурального мешка. Изменения соотношения размеров дурального мешка представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Динамика компрессии и изменения формы дурального мешка у животных контрольной группы, $M \pm SD$

Сутки выведения из эксперимента	Поперечное сечение, Ед.	Продольное сечение, Ед	Отношение поперечного/ продольного сечения
3-и сутки	1175,48 \pm 144,65*	736,84 \pm 96,31	1,60 \pm 0,15*
7-е сутки	1155,22 \pm 90,07*	577,93 \pm 38,62	2,01 \pm 0,28*
14-е сутки	1322,90 \pm 350,80*	653,47 \pm 293,24	2,12 \pm 0,27*
21-е сутки	1492,98 \pm 285,44*	785,11 \pm 186,19	1,94 \pm 0,34*
28-е сутки	1461,25 \pm 275,06*	780,01 \pm 173,38	1,91 \pm 0,38*
Интактные	858,33 \pm 4,47	749,45 \pm 0,01	1,17 \pm 0,015

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой интактных животных при $p < 0,05$

В эксперименте выявлена динамика трансформации формы и размеров дурального мешка в зоне формирования соединительнотканного рубца после ламинэктомии. Отмечено раннее вовлечение в процесс формирования рубца ТМО.

Формирование пахименингита с включением в рубцовую ткань корешков конского хвоста происходит на ранних стадиях репаративного процесса после ламинэктомии. Вакуолизация и демиелинизация нервных волокон, адгезия волокон между собой и к ТМО, а также активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* происходят с 7-х суток наблюдения.

Представленные пространственно-временные взаимоотношения изменения формы и размеров дурального мешка на разных сроках репарации раны свидетельствуют о раннем вовлечении ТМО в формирование эпидурального фиброза и необходимости разработки новых методов его профилактики.

Нами разработана и запатентована новая фармацевтическая композиция для профилактики эпидурального фиброза, содержащая блокатор р38 МАРК (SB203580); параллельно проводилось испытание геля аналогичного состава, но не содержащего блокатор р38 МАРК, для оценки влияния включения в состав геля блокатора р38 МАРК на течение репаративного процесса. Экспериментальное исследование первичного тестирования фармацевтической композиции, имеющей и не имеющей в своём составе блокатор р38 МАРК, установило прочную адгезию (прилипание) геля к ТМО и тканям в зоне оперативного вмешательства на модели ламинэктомии, что важно и необходимо в течение периода заживления раны.

На 3-и сутки эксперимента в группе «Гель без блокатора р38 МАРК» (Г) отмечаются менее выраженный отёк и плазматическое пропитывание тканей в зоне ламинэктомии, чем в группе контроля.

На 7-е сутки эксперимента в группе «Гель без блокатора р38 МАРК» отмечается снижение отёка в зоне ламинэктомии, а формирующаяся соединительная ткань менее плотно упакованная, чем в группе контроля.

На 14-е сутки в группе «Гель без блокатора р38 МАРК» присутствует прилипание нервных волокон к внутренней поверхности ТМО, соединительная ткань в зоне повреждения менее плотно упакованная чем в группе контроля.

К 28-м суткам в группе «Гель без блокатора р38 МАРК» соединительная ткань неплотно упакованная, отмечается менее плотное сращение нервных волокон с ТМО по сравнению с группой контроля, в связи с чем ТМО имеет более чёткие границы, отделяющие её от окружающих тканей.

Особый интерес представляли исследования в основной группе, где в зону ламинэктомии наносился гель, содержащий блокатор р38 МАРК. Исследование гистоморфологических препаратов на 3-и сутки выявило в основной группе умеренный отёк; изменения были менее выраженными, чем в контрольной группе.

На 7-е сутки в основной группе отмечается снижение воспалительного ответа в зоне ламинэктомии за счёт уменьшения отёка и плазматического пропитывания тканей, а формирующаяся соединительная ткань менее плотно упакованная, чем в группе контроля.

На 14-е сутки в основной группе ТМО имеет чёткие границы, с наружной и внутренней поверхности отграничена от окружающих тканей, отсутствует прилипание нервных волокон к внутренней поверхности ТМО, соединительная ткань неплотно упакованная.

На 21-е сутки в основной группе соединительная ткань менее плотно упакованная, чем в контрольной, отмечается менее плотное сращение нервных волокон с ТМО по сравнению с контрольной группой, в связи с чем ТМО имеет более чёткие границы, отделяющие её от окружающих тканей.

Морфометрический анализ и количественная оценка, включающая измерение размеров дурального мешка и отношения поперечного к продольному сечению канала в области ламинэктомии, показала, что в группах, получавших фармацевтические композиции (с блокатором р38 МАРК и без него), деформация дурального мешка статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, и приближается к значениям, характерным для интактных

животных, что свидетельствует о восстановлении нормальных анатомических взаимоотношений.

В основной группе изменение формы дурального мешка демонстрировали незначительные изменения, свидетельствующие об отсутствии выраженного сдавления. Сравнительный анализ показал статистически значимое различие ($p = 0,048$; критерий Краскела – Уоллиса) в соотношении поперечного и продольного сечений дурального мешка между всеми четырьмя группами. Сравнение контрольной и интактной групп по критерию Манна – Уитни также выявило статистически значимые различия ($p = 0,012$). Полученные данные исследования наглядно продемонстрированы на Рисунке 1.

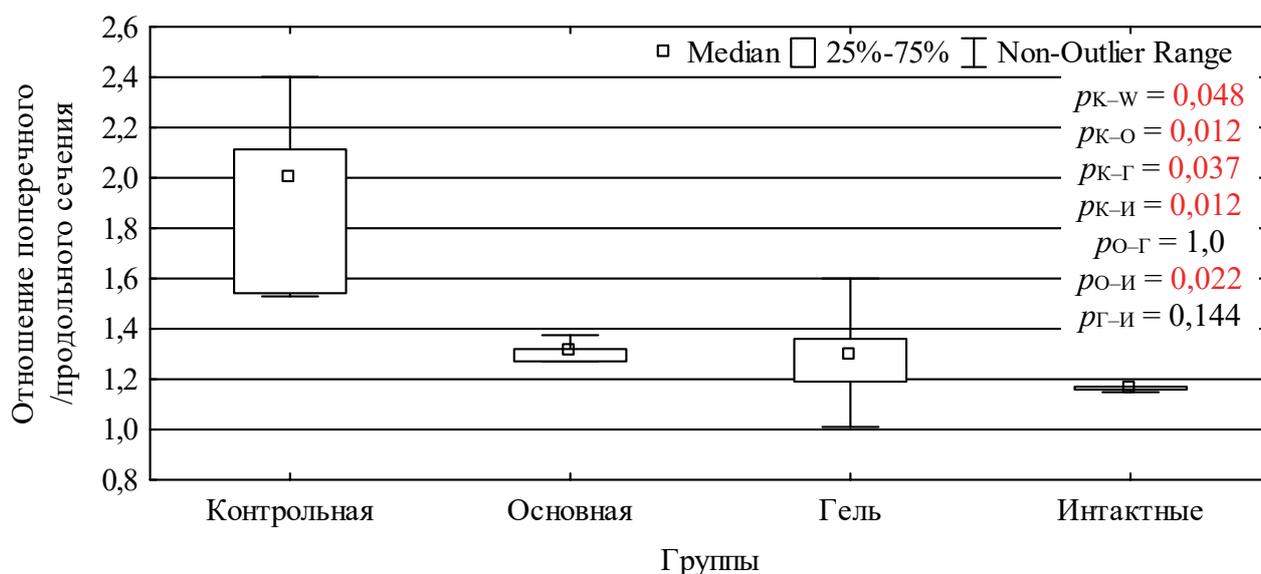


Рисунок 1 – Отношение поперечного/продольного сечения на 28-е сутки в экспериментальных группах.

Кроме того, был проведён анализ степени вовлечения ТМО в рубцовый процесс (% покрытия её тканями с наружной стороны) и адгезии спинномозговых корешков к внутренней поверхности ТМО в зоне ламинэктомии на 28-е сутки эксперимента (Рисунки 2, 3).

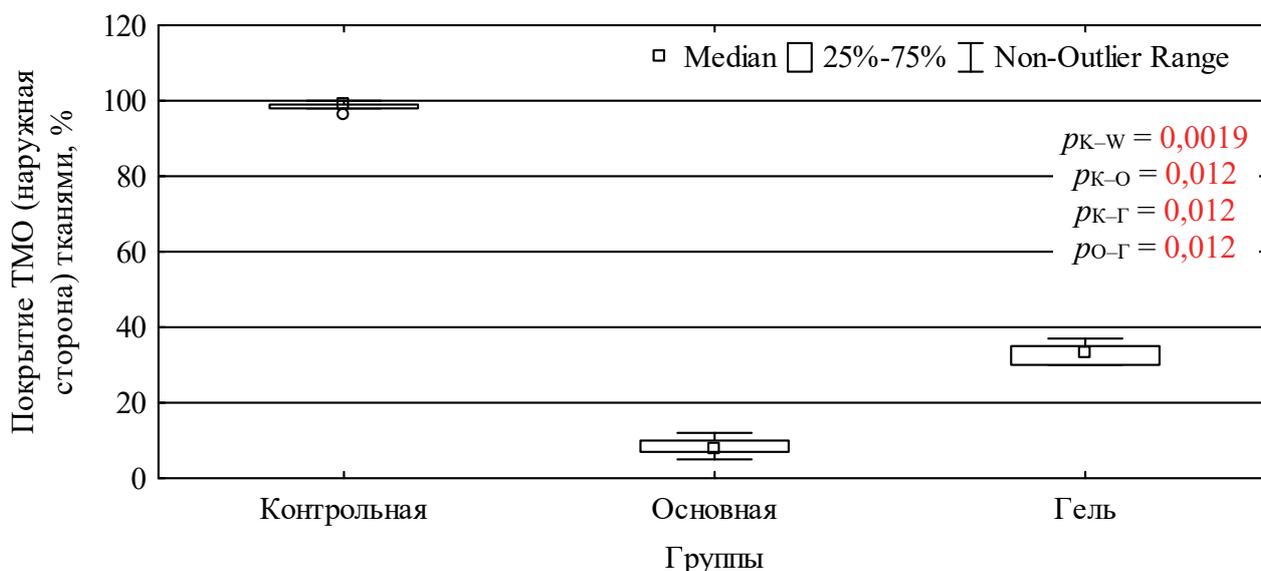


Рисунок 2 – Покрытие ТМО соединительной тканью на 28-е сутки (наружная поверхность) в зоне ламинэктомии (%) в трёх экспериментальных группах

При сравнении групп отмечено статистически значимое снижение покрытия ТМО соединительной тканью в зоне ламинэктомии на 28-е сутки по сравнению с контрольной группой для испытанных гелевых фармацевтических композиций, однако этот показатель был самым низким в основной группе (Рисунок 2).

Проанализирована адгезия спинномозговых корешков к ТМО. Для основной группы этот показатель был самым низким и статистически значимо отличался от группы «Гель без блокатора р38 МАРК» (Рисунок 3). Это может свидетельствовать о противовоспалительном действии в отношении перидуральных тканей.

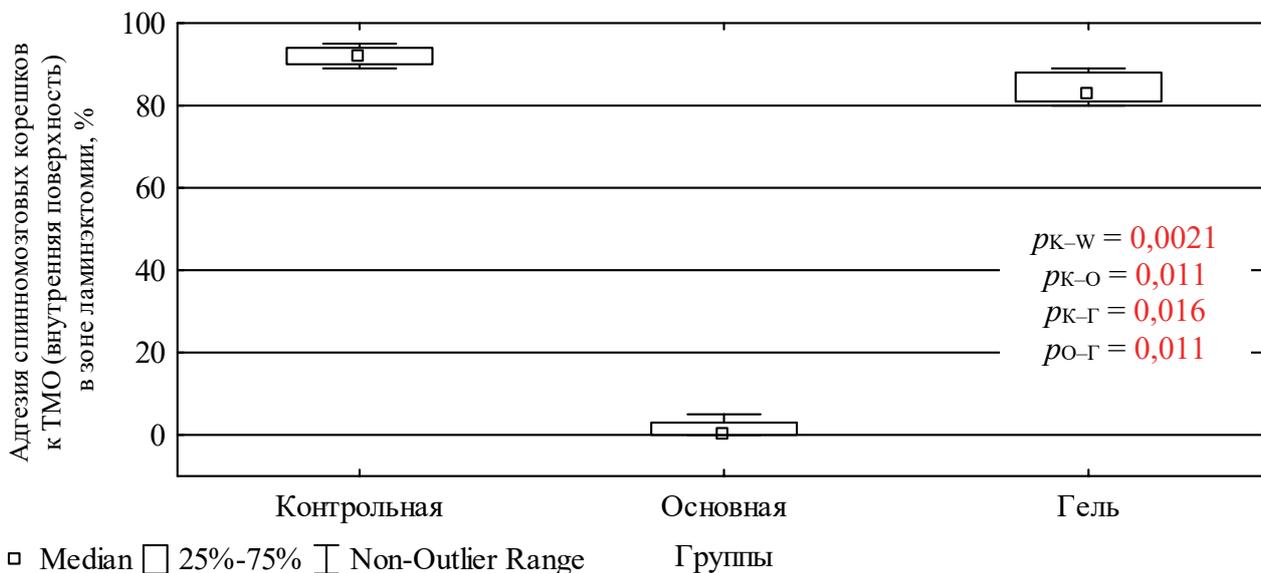


Рисунок 3 – График адгезии спинномозговых корешков к ТМО (внутренняя поверхность) в зоне ламинэктомии (%) в трёх экспериментальных группах

Результаты проведённого исследования убедительно демонстрируют, что новая фармацевтическая композиция, содержащая блокатор р38 МАРК, обладает существенно большей эффективностью в профилактике эпидурального фиброза по сравнению с гелем, не содержащим данный блокатор, а также характеризуется хорошей биологической совместимостью и удобством применения.

В экспериментальном исследовании проведено сравнительное тестирование фармацевтической композиции, содержащей блокатор р38 МАРК, и известного медицинского изделия «Антиадгезин», чтобы подтвердить или опровергнуть гипотезу эффективности новой фармацевтической композиции для профилактики эпидурального фиброза.

При нанесении «Антиадгезина» в рану гель показал слабую адгезию к тканям и обладал выраженными текучими свойствами. Исследование гистоморфологических препаратов выявило снижение деформации дурального мешка у животных группы с Антиадгезином по сравнению с контрольной группой на 28-е сутки. Полученные данные исследования продемонстрированы на Рисунке 4, показывающем, что испытанные гелевые композиции снижают деформацию дурального мешка, при этом для основной группы различия были статистически значимы в сравнении с контрольной и приближаются к показателям интактных животных, а группа с Антиадгезином статистически не значимо отличалась от группы контроля ($p_{K-A} = 0,21$).

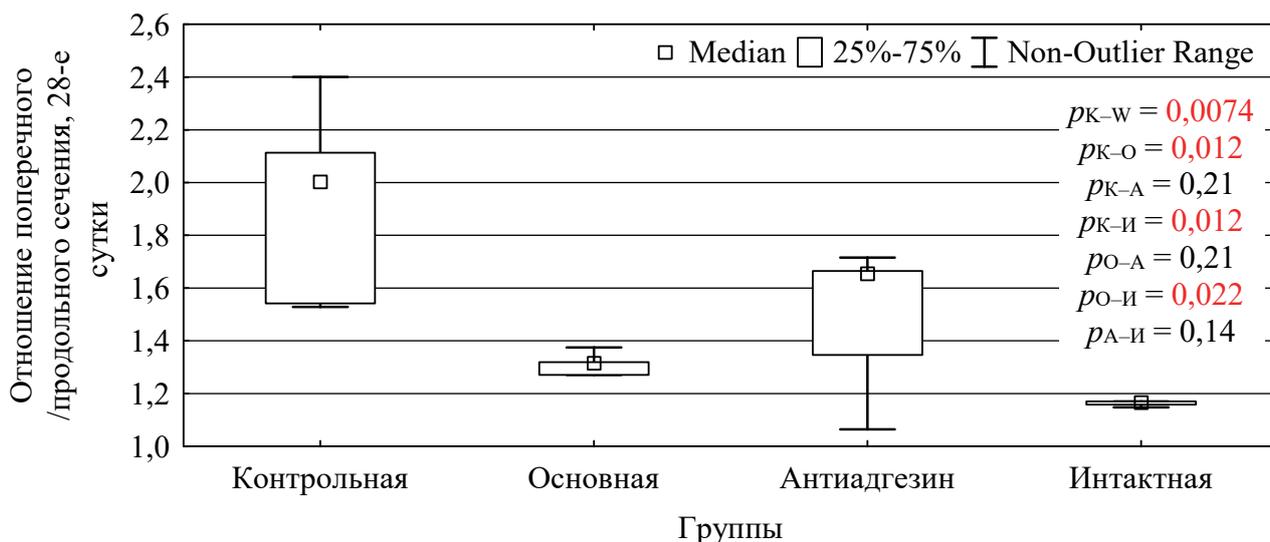


Рисунок 4 – Отношение поперечного/продольного сечения на 28-е сутки в экспериментальных группах

Также оценена вовлечённость ТМО в эпидуральный фиброз. Проанализировано её покрытие соединительной тканью на 28-е сутки. При сравнении групп отмечено статистически значимое снижение покрытия ТМО соединительной тканью в зоне ламинэктомии на 28-е сутки при сравнении с контрольной для испытанных гелей, однако самым низким этот показатель был в основной группе. Также отмечено, что данный показатель в основной группе статистически значимо отличался от группы с применением Антиадгезина ($p_{O-A} = 0,012$; Рисунок 5).



Рисунок 5 – Покрытие ТМО соединительной тканью на 28-е сутки (наружная поверхность) в зоне ламинэктомии (%) в трёх экспериментальных группах

Проанализирована адгезия спинномозговых корешков к ТМО. Для основной группы этот показатель был самым низким и статистически значимо отличался от группы «Антиадгезин». Это может свидетельствовать о противовоспалительном действии в отношении перидуральных тканей (Рисунок 6).

Необходимо отметить, что у животных группы с использованием Антиадгезина выявлены гранулёмы с наличием клеток Пирогова – Лангханса как в мягких тканях в зоне операции, так и с расположением интрадурально, что можно расценить как реакцию на инородное тело или рассматривать во взаимосвязи с особенностями биосовместимости и деградации медицинского изделия.

В исследовании также отмечено, что Антиадгезин обладал выраженными текучими свойствами, что затрудняло его фиксацию в области хирургического вмешательства в зоне ламинэктомии, в отличие от фармацевтической композиции, которая демонстрировала прочную адгезию к тканям при нанесении её в область ламинэктомии, оставаясь на месте аппликации, что важно и необходимо в течение периода заживления раны.

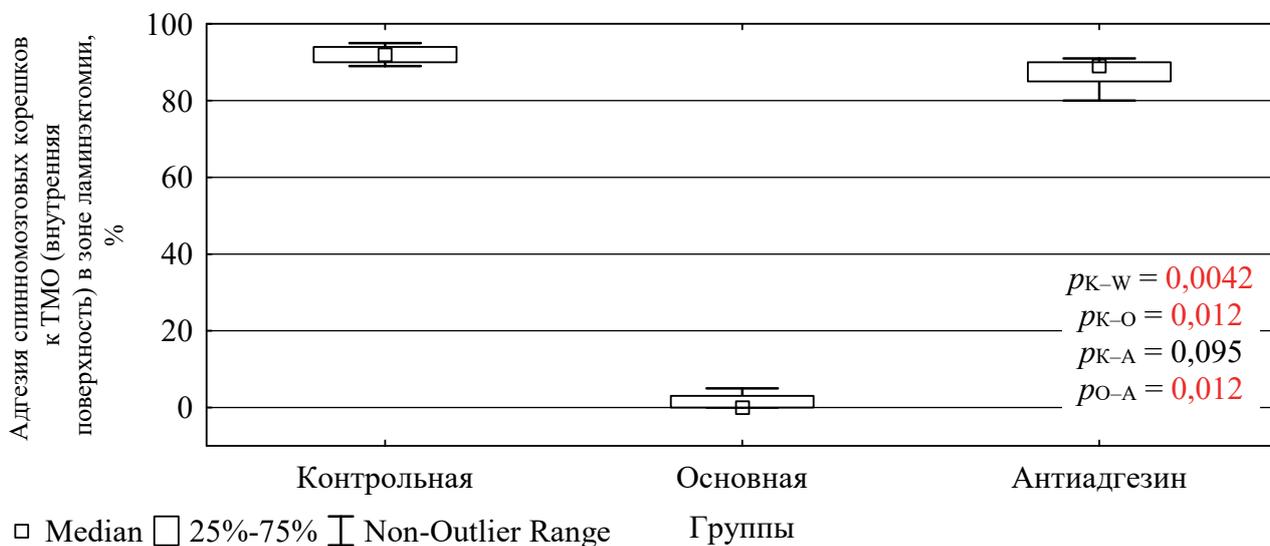


Рисунок 6 – Адгезия спинномозговых корешков к ТМО (внутренняя поверхность) в зоне ламинэктомии (%) в трёх экспериментальных группах

Полученные результаты показывают, что гель с блокатором p38 MAPK более эффективен для профилактики эпидурального фиброза, чем известное медицинское изделие «Антиадгезин».

ВЫВОДЫ

1. Эпидуральный фиброз статистически значимо увеличивает риск повреждения твёрдой мозговой оболочки у пациентов с дорсопатиями на поясничном отделе позвоночника при повторной хирургии ($p < 0,001$), показатель отношения шансов повреждения твёрдой мозговой оболочки, равный 9,016 [2,636; 30,839], подтверждает эту тенденцию.

2. Формирование эпидурального фиброза на модели ламинэктомии в эксперименте приводит к констрикции и деформации дурального мешка с изменением отношения поперечного/продольного сечения в сравнении с интактными животными ($p < 0,05$) свидетельствует о раннем вовлечении твёрдой мозговой оболочки в формирование эпидурального фиброза и необходимости разработки новых методов его профилактики.

3. Новая фармацевтическая композиция, содержащая блокатор p38 MAP-киназы, снижает деформацию дурального мешка в сравнении с контрольной на 28-е сутки с уменьшением отношения поперечного/продольного сечения с $1,91 \pm 0,38$ до $1,29 \pm 0,08$ ($p = 0,012$).

4. Сравнение основной группы с группой, где применялось медицинское изделие «Антиадгезин», продемонстрировало преимущества интраоперационной профилактики эпидурального фиброза в уменьшении покрытия твёрдой мозговой оболочки с наружной стороны соединительнотканым рубцом (с $37 \pm 2,54$ до $8,4 \pm 2,7$ %; $p = 0,012$) и снижении адгезии спинномозговых корешков к внутренней её поверхности (с $87 \pm 4,53$ до $1,6 \pm 2,3$ %; $p = 0,012$) в зоне ламинэктомии на 28-е сутки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Профилактика послеоперационного эпидурального фиброза при хирургических вмешательствах на позвоночнике с дорсопатиями на поясничном уровне является основой снижения частоты осложнений при оперативных вмешательствах и улучшения их исходов.

В связи с показанными экспериментальными результатами разработанная фармацевтическая композиция на основе блокатора р38 MAP-киназы для профилактики эпидурального фиброза является перспективной разработкой с целью проведения процесса регистрации и выпуска фармацевтического препарата.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные представления об эпидуральном фиброзе (обзор литературы) / **А. П. Животенко**, В. А. Сороковиков, З. В. Кошкарёва [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 6. – С. 27–33. – DOI: 10.12737/article_5a0a7f9e412601.50968513
2. Способ профилактики рубцово-спаечного эпидурита при хирургическом лечении стенозирующих процессов позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне: методические рекомендации по применению новой медицинской технологии / С. Н. Ларионов, В. А. Сороковиков, З. В. Кошкарёва, О. В. Скляренко, **А. П. Животенко** [и др.]. – Иркутск, 2018. – 20 с. ISBN: 978-5-98277-265-7
3. **Животенко, А. П.** Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса / **А. П. Животенко**, З. В. Кошкарёва, В. А. Сороковиков // *Хирургия позвоночника*. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 74–81. – DOI: 10.14531/ss2019.3.74-81
4. Формирование эпидурального фиброза при повреждении твердой мозговой оболочки при ламинэтомии в эксперименте / **А. П. Животенко**, О. А. Гольдберг, В. А. Сороковиков [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 4. – С. 60.
5. **Животенко, А. П.** Клинический случай формирования адгезивного арахноидита на фоне эпидурального фиброза как причина повторных хирургических вмешательств / **А. П. Животенко**, В. А. Сороковиков, З. В. Кошкарёва // *Acta biomedica scientifica*. – 2020. – Т. 5, № 3. – С. 54–61.
6. Изменение формы дурального мешка на модели ламинэтомии на разных сроках репаративного процесса в эксперименте / О. А. Гольдберг, **А. П. Животенко**, Л. Г. Самойлова [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 259–264.
7. Митоген-активируемые протеинкиназы и их значимость в репаративном процессе при ламинэтомии: фундаментальные аспекты / **А. П. Животенко**, И. А. Шурыгина, З. В. Кошкарёва, О. А. Гольдберг // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 4. – С. 151.
8. Гистоморфологические изменения при формировании и профилактике эпидурального фиброза в эксперименте / **А. П. Животенко**, О. А. Гольдберг, И. А. Шурыгина, В. А. Сороковиков // *Россия и Монголия: Результаты и перспективы научного сотрудничества : Труды Международной научной конференции*. – Иркутск, 2022. – С. 319–321.
9. Морфологические особенности формирования и профилактики эпидурального фиброза в эксперименте / И. А. Шурыгина, **А. П. Животенко**, О. А. Гольдберг [и др.] // *Вестник Авиценны*. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 176–184.
10. Особенности формирования эпидурального фиброза в эксперименте / **А. П. Животенко**, И. А. Шурыгина, О. А. Гольдберг [и др.] // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. – 2022. – Т. 14, № 1-2. – С. 42–45.
11. Ретроспективная характеристика повреждений твердой мозговой оболочки у повторно-оперированных пациентов с дорсопатиями на поясничном отделе позвоночника: Свидетельство о регистрации базы данных № 2022622839 / **Животенко А. П.**, Сороковиков В. А., Шурыгина И. А., Ларионов С. Н.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (RU). – № 2022622781; заявл. 01.11.2022; опублик. 11.11.2022. – Бюл. № 11.

12. Анализ рисков повреждения твердой мозговой оболочки в хирургии дегенеративной патологии поясничного отдела позвоночника / В. А. Сороковиков, **А. П. Животенко**, С. Н. Ларионов [и др.] // *Политравма*. – 2023. – № 2. – С. 64–73.
13. Ревизионная хирургия дегенеративного поясничного стеноза позвоночного канала – риски и особенности / **А. П. Животенко**, В. Э. Потапов, В. А. Сороковиков [и др.] // Противоречия в вертебологии и опыт смежных специальностей: Сборник тезисов XII съезд Российской Ассоциации хирургов-вертебрологов; под ред. Н. А. Коновалова. – М., 2023. – С. 60–61.
14. Фармацевтическая композиция для профилактики эпидурального фиброза и способ её применения : Патент № 2796371 Рос. Федерация / Шурыгина И. А., **Животенко А. П.**, Шурыгин М. Г., Гольдберг О. А., Сороковников В. А.; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». – № 2021113253 ; заявл. 06.05.2021 ; опубл. 27.07.2023. – Бюл. № 15.
15. Влияние блокатора p38 MAPK на развитие послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита (экспериментальное исследование) / **А. П. Животенко**, И. А. Шурыгина, О. А. Гольдберг [и др.] // *Политравма*. – 2024. – № 1. – С. 57–66. – DOI: 10.24412/1819-1495-2024-1-57-66
16. Риск и осложнения ревизионной хирургии позвоночника / **А. П. Животенко**, В. А. Сороковиков, В. Э. Потапов [и др.] // Сборник тезисов IV Сибирского Нейрохирургического конгресса (20–22 июня 2024 г.); под ред. А. В. Семёнова, Д. А. Рзаева. – Иркутск, 2024. – С. 33–34.
17. Тестирование перспективного геля для профилактики эпидурального фиброза в эксперименте на модели ламинэктомии / **А. П. Животенко**, И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. – 2024. – Т. 9, № 6. – С. 239–248. – DOI: 10.29413/ABS.2024-9.6.24
18. Эпидуральный фиброз и интраоперационные осложнения: новые возможности их профилактики (клинико-экспериментальное исследование) / **А. П. Животенко**, О. А. Гольдберг, И. А. Шурыгина [и др.] // Сборник тезисов X съезда нейрохирургов России (10–13 сентября 2024 г.); под ред. Д. Ю. Усачева, В. В. Крылова, Л. Я. Кравца. – Нижний Новгород, 2024. – С. 142–143.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- FBSS – синдром неудачно оперированного позвоночника (failed back surgery syndrome)
MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase)
ИМТ – индекс массы тела
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОШ – отношение шансов
ПДС – позвоночно-двигательный сегмент
ТМО – твёрдая мозговая оболочка
ТПФ – транспедикулярная фиксация

Подписано в печать ###.##.2025. Бумага офсетная. Формат 60×84¹/₁₆.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0
Тираж 100 экз. Заказ № ###-25.

РИО ИНЦХТ
(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)