

Современные представления о спаечном процессе

С. О. Дубровина

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, г. Ростов-на-Дону

Цель обзора: рассмотрение наиболее дискуссионных вопросов патогенеза, методов профилактики и терапии спаечной болезни органов малого таза.

Основные положения. Послеоперационные спайки — серьезное осложнение в абдоминальной хирургии. Большинство стратегий предупреждения спаек в оперативной гинекологии сфокусированы на оптимизации использования хирургической техники противоспаечных барьеров. Хирургическая техника, минимизирующая перитонеальную травму, уменьшает, но не предотвращает формирование послеоперационных спаек. Различные местные и системные лекарства могут снизить интенсивность локального воспалительного ответа, подавить коагуляционный каскад и способствовать фибринолизу. Существует ограниченное количество рандомизированных клинических испытаний, подтверждающих эффективность большинства этих агентов для профилактики интраперитонеальных адгезий после гинекологических операций.

Заключение. Ставить точку в поиске эффективных противоспаечных барьеров преждевременно, и будущие исследования в этой области оправданы. Однако в ряде работ доказана эффективность препаратов на основе гиалуроновой кислоты.

Ключевые слова: спайки, патогенез, барьеры, гинекология, лапароскопия, профилактика.

Current Insights into Problem of Adhesions

S. O. Dubrovina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Rostov Research Institute for Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don

Objective of the Review: To outline the most controversial aspects of the pathogenesis of pelvic adhesions and methods of their prevention and treatment.

Key Points: Postoperative adhesions are a serious complication in patients undergoing abdominal surgery. Most strategies to prevent adhesions in operative gynecology focus on improving surgical techniques that use anti-adhesion barriers. The latter can be either pharmacological anti-adhesion agents or physical barriers. Surgical techniques that minimize peritoneal trauma help reduce but not prevent postoperative adhesions. Various topical and systemic medications can reduce the intensity of local inflammatory response, inhibit the coagulation cascade, and facilitate fibrinolysis. Few randomized clinical studies have confirmed the efficacy of most of these agents in preventing the formation of intraperitoneal adhesions after gynecological surgeries.

Conclusion: The search for effective anti-adhesion barriers is far from being completed; thus future studies in this field are considered justified. However, some publications have confirmed the efficacy of hyaluronic acid preparations.

Keywords: adhesions, pathogenesis, barriers, gynecology, laparoscopy, prevention.

Послеоперационные спайки — серьезное осложнение в абдоминальной хирургии. Они описываются как патологические фиброзные соединения, развивающиеся между тканями и органами вследствие воспалительного процесса и эндометриоза, но чаще в результате хирургической травмы — разреза, каутеризации и наложения швов. Послеоперационные адгезии формируются почти у 100% пациентов после хирургических вмешательств, выполненных открытым доступом в нижних отделах брюшной полости [19]. Другие этиологические факторы адгезий связаны с абсцессами, перитонитом вследствие перфоративного аппендицита и канцероматозом [40]. При проведении оперативных вмешательств органы брюшной полости подвергаются разнообразным повреждающим воздействиям, вызывающим деструктивные изменения с последующей воспалительной реакцией брюшины и тканей оперированного органа. Несмотря на прогресс медицины, предотвращение спаек остается по существу нерешенной проблемой, и у пациентов, подвергающихся абдоминальным операциям, всегда есть риск развития спаечного процесса. Однако каким образом хирургическое вмешательство, выполняемое в брюшной полости, приводит в действие воспалительный ответ, ведущий к возникновению спаечного процесса, до сих пор до конца не понятно [42].

С вероятностью 55–100% во время всех абдоминальных операций спайки могут увеличивать риск обструкции кишечника, хронических тазовых болей и бесплодия [47],

они снижают качество жизни [31], часто приводят к повторной госпитализации и более сложному хирургическому вмешательству [23]. Спайки идентифицированы как первая причина хронических тазовых болей у 25% женщин, а также у 20–30% пациентов с нарушением фертильности [41].

Цель обзора: рассмотрение наиболее дискуссионных вопросов патогенеза, методов профилактики и терапии спаечной болезни органов малого таза.

ПАТОГЕНЕЗ

Гипоксия в результате хирургического вмешательства играет важнейшую роль в развитии послеоперационных спаек [42]. В рамках классических представлений, обоснованных Н. Ellis (1963), А. С. Гервином и соавт. (1973) и Р. Ф. Бакманном и соавт. (1976), пусковым моментом при образовании послеоперационных спаек является повреждение (механическое, термическое, химическое и др.) брюшины, которое приводит к ишемии, способствующей снижению местной фибринолитической активности ткани с последующей воспалительной реакцией, регулируемой кининами, комплементом, простагландинами и системой свертывания крови с участием иммунокомпетентных клеток. При этом происходят выпотевание серозно-геморрагического экссудата через поврежденную поверхность брюшины, коагуляция белковых компонентов и образование фибриновых сращений между органами брюшной полости. Если фибринолитическая активность брюшины

Дубровина Светлана Олеговна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «РРНИИАП» Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «РГМУ» Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. E-mail: s.dubrovina@gmail.com.

сохранена, то в течение 24–72 часов после операции осуществляются лизис фибриновых сращений и нормальное заживление брюшины. При снижении фибринолитической активности брюшины фибриновые сращения между органами брюшной полости персистируют и за счет накопления в них фибробластов и прорастания капилляров переходят в фиброзные соединительнотканые спайки [18]. В процессе нормального заживления фибриновые сращения инфильтрируются моноцитами, гистиоцитами, полиморфно-ядерными клетками и плазмочитами до того момента, когда они будут лизированы фибринолитической системой. Необходимым условием лизиса является пролиферация фибробластов в области перитонеального дефекта, и только в этом случае процесс эпителизации завершается без формирования спаек [16].

Как было доказано, при гипоксии во время карбоксиперитонеума большая клетка мезотелия сокращается, а непрерывный слой клеток превращается в группу отдельно лежащих, между которыми имеются участки базальной мембраны [35]. Повреждение брюшины (разрез, механическое или термическое повреждение), вызванное инфекцией, радиацией, ишемией, обезвоживанием, скарификацией, приводит к воспалительной реакции с повышением концентрации всех компонентов перитонеальной жидкости, таких как протеины и клетки, детерминирующие формирование фибриноидного экссудата и фибрина [33]. Интересно, что брюшина не имеет собственных сосудов, и ее кровоснабжение осуществляется за счет того органа, который она покрывает. Универсальной физиологической реакцией брюшины на повреждение или дистрофию является процесс образования спаек. При этом развивающаяся гипоксия стимулирует фибробласты, которые начинают синтезировать коллаген [1].

В 1986 г. М. Гринберг и Н. Лоэрсон выделили следующие интраоперационные факторы, способствующие образованию послеоперационных спаек: ишемия, высыхание поверхности брюшины, наложение швов, кетгутовые или хромированные швы, натяжение брюшины, сгустки крови, оставшиеся в брюшной полости, продолжительная операция, использование грубых инструментов при операциях на придатках матки. При этом остается неясным, что является главным, а что второстепенным.

Брюшина имеет свои особенности заживления, отличные от таковых других эпителиальных тканей. Заживление брюшины — процесс метаплазии подлежащей мезенхимы, который происходит частично благодаря миграции эпителиальных клеток из свободной жидкости брюшной полости, а пролиферация эпителиальных клеток из краев дефекта принимает в нем минимальное участие. Требуемое для заживления брюшины время не зависит от размеров дефекта в отличие от других тканей, например кожи. В первые 3 дня после оперативного вмешательства нет различий в скорости процессов заживления брюшины и формирования спаек [37].

Процесс спайкообразования может рассматриваться как ответ на хирургическое воздействие на ткани в результате повреждения васкулярного снабжения (из-за разрезов и электрокоагуляции сосудов, лигирования, высушивания). Повреждение васкулярного снабжения приводит к гипоксии с редукцией активности активатора плазминогена, опосредующего фибринолизис. Современные исследования показывают, что тканевые фибробласты, расположенные в спайках, отличаются от нормальных перитонеальных фибробластов. Отличие заключается в том, что они обладают большей чувствительностью к лимфоцитзависимой элиминации, чем нормальные. Несмотря на этот факт, формирование спаек воз-

можно объяснить ослаблением или истощением факторов естественной резистентности реактивных фибробластов [9].

В нормальных условиях фибринолизис находится в балансе с фибринолизом. После хирургического вмешательства в течение первых 48 часов полиморфноядерные лейкоциты, фибробласты, мезотелиальные клетки мигрируют, пролиферируют и исчезают на 3–4-й день после операции при отсутствии инфекции. Макрофаги остаются в фибриноидном сгустке более длительное время (5–7 дней). В этот период происходит образование активных радикалов кислорода, реализация цитокинов и факторов роста. Данные субстанции вызывают последующую миграцию и пролиферацию мезотелиальных клеток, необходимых для репарации брюшины [20].

К молекулярным маркерам адгезий относятся фибронектин, коллаген 1-го типа, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), трансформирующий фактор роста $\beta 1$, циклооксигеназа 2, активатор тканевого плазминогена (serine protease-tissue-type — tPA), ингибитор активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor 1 — PAI-1), матриксная металлопротеиназа 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ [43]. Важнейший активатор плазминогена — tPA, в наибольшем количестве экспрессируемый в эндотелиальных и мезотелиальных клетках и макрофагах. В брюшной полости tPA отвечает за 95% конверсии плазминогена. Помимо tPA конверсии плазминогена в плазмин способствует сериновая протеаза — активатор плазминогена урокиназного типа (serine protease-urokinase-type).

Действие активаторов плазминогена нейтрализуется их ингибиторами (PAI-1 и PAI-2). Наиболее эффективный ингибитор — PAI-1, в изобилии экспрессируемый в эндотелиальных и мезенхимальных клетках, макрофагах и фибробластах. Повышение физиологического уровня PAI может препятствовать фибринолизу, а дисбаланс между активаторами и ингибиторами плазминогена является одной из основных причин образования спаек [21, 45]. Фибрин функционирует как каркас, способствующий дальнейшей миграции фибробластов и вращанию капилляров. Мигрировавшие фибробласты откладываются в экстрацеллюлярном матриксе. Металлопротеиназы индуцируют его деградацию и нормальное заживление брюшины, но этого не происходит, если превалируют их тканевые ингибиторы [33].

Важный фактор, способствующий формированию спаек, — ангиогенез, индуцируемый гипоксией [33]. Максимальная активность перитонеального ангиогенеза зарегистрирована между 8-м и 12-м днем после травматизации [5]. По мнению В. А. Бурлева и соавт. (2009), образование спаек связано не с повреждением серозной мембраны (брюшины), а с изменениями процессов ангиогенеза сосудов подлежащих тканей [1]. Формирование новых сосудов, кровоснабжающих спайки, является компенсаторным механизмом, обеспечивающим питание и оксигенацию поврежденных тканей. Попытка соединения краев травмированной брюшины приводит к увеличению интенсивности спаечного процесса за счет повышения количества травмированных сосудов и гипоксии вследствие избыточного натяжения.

Значимый фактор, индуцирующий рост новых сосудов в поврежденной во время оперативного вмешательства зоне, — СЭФР. Он известен как фактор, вовлеченный в ранний воспалительный ответ и репарацию ран [17]. Главная роль СЭФР в повышении сосудистой проницаемости (неотъемлемой для раннего воспалительного ответа на хирургическое вмешательство) [24] делает его основным агентом в формировании перитонеальных адгезий. Большинство клеток реагируют

на гипоксию стимуляцией или подавлением экспрессии специфических генов. Гипоксия индуцирует синтез СЭФР, наиболее мощного индуктора ангиогенеза среди других факторов. СЭФР способен стимулировать три необходимые стадии ангиогенеза: деградацию и ремоделирование сосудистой базальной мембраны, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, тубулогенез и формирование капиллярных петель. Помимо стимуляции ангиогенеза семейство СЭФР усиливает воспалительные реакции посредством связывания с рецепторами макрофагов и их предшественников [10].

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ

Спайки развиваются у 55–100% пациентов после хирургического вмешательства и у 60–90% после гинекологических операций [15]. Основной общепринятый метод предотвращения формирования адгезий во время операции — минимизация хирургической травмы. Уменьшение объема операции достигается в значительной степени благодаря особому вниманию к оперативной технике, деликатному обращению с тканями и бескомпромиссному гемостазу. Лапароскопический доступ способствует более низкой степени спаечного процесса по сравнению с традиционной лапаротомией [38]. Потенциальное объяснение — уменьшение травмы тканей во время лапароскопии, защита перитонеума от гипоксии, воздействия инородных тел, таких как марля и тальк резиновых перчаток, избыточного нагревания операционными лампами и других факторов [39]. Это приводит к редукции действия ингибиторов активаторов плазминогена и тканевого плазминогена (tPA), что лимитирует развитие фиброзных сращений [39].

Самая частая зона спаекообразования после тазовой гинекологической хирургии — яичник [19]. Частота повторных госпитализаций, связанных с развитием спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках, выше, чем после операций на других органах малого таза, в том числе и на маточных трубах [30]. Повторные операции по поводу апоплексии яичника увеличивают риск развития спаечного процесса в брюшной полости в 2,65 раза [2].

Некоторые оперативные вмешательства, например миомэктомию, операции по поводу эндометриоза, операции на яичниках и маточных трубах, адгезиолизис, сопровождаются высоким риском развития адгезий независимо от того, выполняются они лапароскопически или лапаротомически [15, 32]. Однако недавний систематический обзор J. M. Duffy и соавт. показал, что оперативное лечение лапароскопическим доступом имеет преимущества для пациенток с умеренным эндометриозом [22].

Первоначально для предотвращения формирования спаек использовали аппликацию жидкостей и мембран. Применение противоспаечных барьеров направлено на покрытие травмированной поверхности во время перитонеальной регенерации, что предупреждает сцепление смежных структур и уменьшает вероятность формирования спаек. Большинство спаек у пациентов с аппликацией барьеров развиваются на непокрытой поверхности в брюшной полости. Не существует стратегии, способной полностью предотвратить этот процесс. Данный факт диктует необходимость использования жидкостных противоспаечных агентов для покрытия всех потенциальных повреждений брюшины [25]. Однако ни один из существующих методов не предотвращает образование спаек в полной мере [11, 14, 44].

Растворы могут наноситься различными методами, такими как распыление или вливание, до ушивания брюшной полости. Жидкостные субстанции, применяемые для пре-

дотвращения спаек, разделяют на три категории. Вещества первой категории, например изотонический раствор, вводят для создания эффекта гидрофлотации. Ни одно рандомизированное контролируемое клиническое исследование не продемонстрировало какого-либо их действия на формирование послеоперационных адгезий [12].

Вторая категория жидкостей — комбинации гепарина, антигистаминов, стероидов, прометазина и изотонических растворов или кристаллоидов. Различные комбинации этих субстанций вводятся в перитонеальную полость при завершении операции. В теории некоторые либо все перечисленные составляющие могут способствовать редукции адгезий в результате фармакологического эффекта, что базируется на результатах экспериментальных исследований на животных. Однако ни один из фармакологических или жидкостных агентов или их комбинации не приводят к повышению частоты наступления беременности либо снижению вероятности возникновения послеоперационных спаек [33].

Третий вариант жидкостей — это декстраны. Методика искусственного асцита, применяемая во многих клиниках, посредством введения в брюшную полость растворов декстранов с гидрокортизоном не обеспечивает желаемого результата, так как элиминация растворов происходит быстро и требует повторного их введения [33].

Из растворов наиболее популярен Adept (4%-ный икодекстрин), водорастворимый, с высоким молекулярным весом полимер глюкозы в электролитном растворе, который при использовании 1–1,5 литров остается в брюшной полости в течение 3–4 дней. Показан только во время лапароскопических гинекологических манипуляций. Рекомендован при выполнении дреллинга яичников при синдроме поликистоза яичников: до выполнения диатермии в Дугласово пространство необходимо ввести раствор Хартманна или Adept, которые охладят яичники, предупредят тепловое поражение прилежащих тканей и снизят риск формирования спаек [13].

Согласно рекомендациям ESHRE (2014), для предупреждения формирования спаек во время лапароскопии по поводу эндометриоза доказана эффективность только окисленной регенерированной целлюлозы (Surgicel) [6].

Среди всех тестируемых материалов гиалуроновая кислота — лучший базовый материал [26]. Соединение геля на основе гиалуроновой кислоты с полимерными частицами (наночастицами) позволило пролонгировать действие лекарств на длительный период (от нескольких дней до недель). Благодаря маленькому размеру наночастицы показали меньшую адгезиогенную способность, чем микрочастицы [28]. Высокая биосовместимость гиалуронового гидрогеля и кинетические способности высвобождения лекарственных средств, присущие наночастицам, делают это сочетание эффективным для предотвращения спаек, несмотря на то что гиалуроновая основа может легко деградировать с помощью эндогенной гиалуронидазы [48].

Противоспаечные барьеры все больше внедряются в текущую клиническую практику, в то же время, согласно недавним метаанализам, они неэффективны для уменьшения болевого синдрома или увеличения частоты наступления беременности [7, 8].

Ряд других техник был предложен для снижения послеоперационных адгезий при лапароскопии, включая использование НПВП, кортикостероидов, антигистаминных препаратов, прогестерона, антикоагулянтов, фибринолитиков, антибиотиков [36]. В недавней публикации P. R. Kopinckx и соавт. отмечено снижение боли и частоты повторных

оперативных вмешательств после использования методики peritoneal full conditioning [29]. Она предполагает использование для пневмоперитонеума смеси 86% CO₂, 10% N₂O и 4% O₂. Постепенно брюшная полость охлаждается до 30 °С путем введения 2–3 мл/мин раствора Рингера с 1000 UI гепарина. В конце операции внутримышечно вводится 5 мг дексаметазона [29]. Однако существует критическое мнение по поводу использования N₂O как компонента пневмоперитонеума. О. А. Мупбаев и соавт. утверждают, что N₂O обладает метаболическими, прокоагулянтными и ДНК-повреждающими способностями, а спектр положительных и нежелательных эффектов N₂O, вводимого в брюшную полость под давлением, до сих пор полностью не оценен [34].

Все вышеописанные методы, включая противоспаечные барьеры, не являются специфичными [38]. Кроме того, последние данные свидетельствуют о росте послеоперационных осложнений у пациенток, у которых применяли интраоперационно противоспаечные барьеры. Т. Tulandi из Центра здоровья Университета МакГилл (Монреаль, Канада) и соавт. опубликовали отчет о результатах собственных исследований в декабре 2015 г., согласно которому использование противоспаечных веществ связано с небольшим увеличением лихорадки после миомэктомии и гистерэктомии и с обструкцией тонкой кишки после гистерэктомии. У пациенток, у которых не использовали противоспаечные барьеры, исследователи обнаружили более низкий уровень непроходимости кишечника после миомэктомии по сравнению с теми, у кого барьер не применяли (1290/59171 (2,2%) против 109/3392 (3,2%); OR = 1,50; 95%-й ДИ: 1,22–1,83). Т. Tulandi и его коллеги обнаружили также более высокую частоту лихорадки в группе противоспаечных барьеров по сравнению с группой без них после миомэктомии (4,4% против 2,9%; OR = 1,44; 95%-й ДИ: 1,21–1,71) и гистерэктомии (2,5% против 1,6%; OR = 1,65; 95%-й ДИ: 1,40–1,96) [46].

Способом избежать осложнений при использовании локальных противоспаечных барьеров может стать системное воздействие на гиперпролиферацию соединительной ткани и воспалительный процесс. Принципиально новый препарат Лонгидаза представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4- этиленпиперазина. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат) — цементирующие вещества соединительной ткани. В результате гидролиза (деполимеризации) уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей и улучшается их трофика. Эффект наиболее выражен на начальных стадиях патологического процесса.

Клинический эффект препарата Лонгидаза значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры

и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Помимо этого в препарате сохраняются фармакологические свойства носителя, обладающего хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Лонгидаза способна связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа — активаторы свободно-радикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена и тем самым подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани.

Политропные свойства препарата Лонгидаза реализуются в выраженном противофиброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза. Препарат Лонгидаза регулирует синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и ФНО-α), способен ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ. Он относится к практически нетоксическим соединениям, не нарушает нормальное функционирование иммунной системы, не обладает мутагенным и канцерогенным действием. Экспериментально доказано, что в препарате Лонгидаза снижены раздражающие и аллергизирующие свойства фермента гиалуронидазы.

В работах отечественных авторов доказана эффективность Лонгидазы после операций по поводу трубной беременности в сочетании с гелем Intercoat и антибиотикотерапией [4]. Академик А. Н. Стрижаков и соавт. подтвердили, что Лонгидаза снижает интенсивность спаечного процесса. Клиническая эффективность препарата Лонгидаза в составе комплексной реабилитационной терапии подтверждена данными о более благоприятном течении послеоперационного периода и о быстрой нормализации ультразвуковой картины, результатами гистеросальпингографии, лапароскопии и большей частотой наступления беременности по сравнению с таковыми у пациенток, не получавших ферментный препарат [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ставить точку в поиске эффективных противоспаечных средств преждевременно, и будущие исследования в этой области оправданы. Однако в ряде работ доказана эффективность препаратов на основе гиалуроновой кислоты, а также ферментного препарата на основе гиалуронидазы — Лонгидазы.

Принципиальным является использование любого препарата либо во время оперативного вмешательства, либо не позднее третьих суток послеоперационного периода, поскольку в первые 3 суток активаторы плазминогена и их ингибиторы идентичны, а затем процесс восстановления зависит от того, что из них превалирует. Если на первый план выступают активаторы, начиная с 4-х суток заживление идет без формирования спаек [27]. Таким образом, задача практикующего врача — воздействовать на процесс заживления не позднее указанного срока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В. А., Дубинская Е. Д., Гаспаров А. С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // Пробл. репродукции. 2009. № 3. С. 36–44.
2. Гаспаров А. С., Тер-Овакьян А. Э., Хилькевич Е. Г., Косаченко А. С. Апоплексии яичника и разрывы кист яичников. М.: МИА, 2009.
3. Стрижаков А. Н., Пирогова М. Н., Шахламова М. Н., Волощук И. Н. и др. Профилактика и лечение спаечного процесса после оперативного лечения апоплексии яичника // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015. № 2. С. 36–42.

4. Федорович О. К., Матвеев А. М., Поморцев А. В. Эффективность использования противоспаечных средств и Лонгидазы в сохранении проходимости маточных труб после хирургического лечения непрерывавшейся трубной беременности // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. № 6. С. 91–93.
5. Aarons C., Cohen P., Gower A., Reed K. L. et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity // Ann. Surg. 2007. Vol. 245. N 2. P. 176–184.

6. Ahmad G., Duffy J. M., Farquhar C., Vail A. et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 2: CD000475.
7. Ahmad G., Mackie F. L., Iles D. A., O'Flynn H. et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 7: CD001298.
8. Ahmad G., O'Flynn H., Hindocha A., Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 4: CD000475.
9. Alpay Z., Özgönenel M. S., Savaşan S., Buck S. et al. Possible role of natural immune response against altered fibroblasts in the development of post-operative adhesions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006. Vol. 55. N. 6. P. 420–427.
10. Alpay Z., Saed G. M., Diamond M. P. Postoperative adhesions: from formation to prevention // *Semin. Reprod. Med.* 2008. Vol. 26. N 4. P. 313–321.
11. Aysan E., Bektas H., Ersoz F., Sari S. et al. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion // *J. Surg. Res.* 2010. Vol. 164. N 2. P. 193–197.
12. Brown C. B., Luciano A. A., Martin D., Peers E. et al. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88. N 5. P. 1413–1426.
13. Coughlan C., Li T. C. An update on surgical management of tubal disease and infertility // *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2011. Vol. 21. N 10. P. 273–279.
14. Davey A. K., Maher P. J. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007. Vol. 14. N 1. P. 15–22.
15. De Wilde R. L., Trew G. B. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus opinion. Part 2 — steps to reduce adhesions // *Gynecol. Surg.* 2007. Vol. 4. N 4. P. 161–168.
16. Diamond M. P., Daniell J. F., Feste J., Surrey M. W. et al. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery // *Fertil. Steril.* 1987. Vol. 47. N 5. P. 864–866.
17. Diamond M. P., El-Hammady E., Munkarah A., Bieber E. J. et al. Modulation of the expression of vascular endothelial growth factor in human fibroblasts // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. N 2. P. 405–409.
18. Diamond M. P., El-Mowafi D. M. Pelvic adhesions // *Surg. Technol. Int.* 1998. Vol. 7. P. 273–283.
19. Diamond M. P., Wexner S. D., di Zereg G. S., Korell M. et al. Adhesion prevention and reduction: current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference // *Surg. Innov.* 2010. Vol. 17. N 3. P. 183–188.
20. di Zereg G. S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation // *Peritoneal Surgery* / Ed. by G. S. di Zereg. N. Y.: Springer; Berlin Heidelberg, 2006. P. 3–38.
21. di Zereg G. S., Tulandi T. Prevention of intra-abdominal adhesions in gynaecological surgery // *Reprod. Biomed. Online.* 2008. Vol. 17. N 3. P. 303–306.
22. Duffy J. M., Arambage K., Correa F. J., Olive D. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 3. N 4. P. 1.
23. Gutt C., Oniu T., Schemmer P., Mehrabi A. et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18. N 6. P. 898–906.
24. Howdieshell T. R., Callaway D., Webb W. L., Gaines M. D. et al. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation // *J. Surg. Res.* 2001. Vol. 96. N 2. P. 173–182.
25. Imai A., Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 149. N 2. P. 131–135.
26. Ito T., Yeo Y., Highley C. B., Bellas E. et al. The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives // *Biomaterials.* 2007. Vol. 28. N 6. P. 975–983.
27. Kamel R. M. Prevention of postoperative peritoneal adhesions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 150. N 2. P. 111–118.
28. Kohane D. S., Tse J. Y., Yeo Y., Padera R. et al. Biodegradable polymeric microspheres and nanospheres for drug delivery in the peritoneum // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2006. Vol. 77. N 2. P. 351–361.
29. Koninckx P. R., Corona R., Timmerman D., Verguts J. et al. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery // *J. Ovarian. Res.* 2013. Vol. 6. N 1. P. 1–9.
30. Lower A. M., Hawthorn R. J. S., Ellis H., Brien F. et al. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from surgical and clinical adhesions research study // *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 2000. Vol. 107. N 7. P. 855–862.
31. Menzies D., Pascual M. H., Walz M. K., Duron J. J. et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL registry // *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* 2006. Vol. 88. N 4. P. 375–382.
32. Metwally M., Watson A., Lilford R., Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 2: CD001298.
33. Molinas C. R., Binda M. M., Koninckx P. R. Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation // *Gynecol. Surg.* 2006. Vol. 3. N 3. P. 157–167.
34. Mynbaev O. A., Biro P., Eliseeva M., Tinelli A. et al. A surgical polypragmasy: Koninckx P.R., Corona R., Timmerman D, Verguts J, Adamyan L. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J Ovarian Res.* 2013 Dec 11; 6(1): 90 // *J. Ovarian. Res.* 2014. Vol. 7. P. 29.
35. Ordemann J., Jakob J., Braumann C., Kilian M. et al. Morphology of the rat peritoneum after carbon dioxide and helium pneumoperitoneum: a scanning electron microscopic study // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18. N 9. P. 1389–1393.
36. Pados G., Makedos A., Tarlatzis B. Adhesion prevention strategies in laparoscopic surgery, endoscopy. URL: <http://www.intechopen.com/books/endoscopy/adhesion-prevention-strategies-in-laparoscopic-surgery> (дата обращения — 15.02.2016).
37. Pados G., Venetis C. A., Almaloglou K., Tarlatzis B. C. Prevention of intraperitoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence // *Reprod. BioMed. Online.* 2010. Vol. 21. N 3. P. 290–303.
38. Pergialiotis V., Prodromidou A., Karampetsou N., Diamantopoulos M. et al. Ovarian suspension for adhesion prevention during laparoscopic excision of severe pelvic endometriosis and endometrioma excision: a systematic review // *Gynecol. Surg.* 2016. Vol. 66. P. 1–6.
39. Pfejfer S., Lobo R., Goldberg J., Thomas M. et al. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons (2013). Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. N 6. P. 1550–1555.
40. Richardson W. S., Stefanidis D., Chang L., Earle D. B. et al. The role of diagnostic laparoscopy for chronic abdominal conditions: an evidence-based review // *Surg. Endosc.* 2009. Vol. 23. N 9. P. 2073–2077.
41. Rizzo A., Spedicato M., Mutinati M., Minoia G. et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2010. Vol. 32. N 3. P. 481–494.
42. Saed G. M., Diamond M. P. Hypoxia-induced irreversible up-regulation of type I collagen and transforming growth factor-beta1 in human peritoneal fibroblasts // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. N 1. P. 144–147.
43. Saed G. M., Diamond M. P. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2004. Vol. 11. N 3. P. 307–314.
44. Senthilkumar M. P., Dreyer J. S. Peritoneal adhesions: pathogenesis, assessment and effects // *Trop. Gastroenterol.* 2006. Vol. 27. N 1. P. 11–18.
45. Shavell V., Saed G., Diamond M. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development // *Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16. N 7. P. 627–634.
46. Tulandi T., Clossen F., Czuzoj-Shulman N., Abenhaim H. Adhesion barrier use after myomectomy and hysterectomy: rates and immediate postoperative complications // *Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 127. N 1. P. 23–28.
47. Wisemann D. M. Disorders of adhesions or adhesion-related disorder: monolithic entities or part of something bigger — CAPPS? // *Semin. Reprod. Med.* 2008. Vol. 26. N 4. P. 356–368.
48. Yeo Y., Kohane D. S. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008. Vol. 68. N 1. P. 57–66. ■

Библиографическая ссылка:

Дубровина С. О. Современные представления о спаечном процессе // *Доктор.Ру.* 2016. № 3 (120). С. 34–38.