А.С. Гаспаров
Е.Д. Дубинская

ТАЗОВЫЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ СПАЙКИ

этиология
патогенез
диагностика
профилактика

МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

ТАЗОВЫЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ СПАЙКИ

А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская

ТАЗОВЫЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ СПАЙКИ

Этиология, патогенез, диагностика, профилактика

МИА

МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

МОСКВА
2013

УДК
ББК
Г

ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов

Рецензенты:
Серов В.Н., академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор.
Кира Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ.

Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д.
Г Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. — 168 с.

ISBN

В монографии представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и профилактике спаечного процесса в малом тазу. Приведены новые данные о состоянии ангиогенного и пролиферативного потенциала спаек, доказано, что спайка не является инертной фиброзной тканью, а представляет собой активный сосудистый трансплантат.

С современных позиций рассмотрены вопросы диагностики спаечного процесса, определена информативность и возможности различных видов обследования. Впервые изложены принципы патогенетической профилактики спайкообразования. Разработана и представлена балльная шкала оценки факторов риска спайкообразования, которую можно использовать как для прогнозирования риска на этапе подготовки к оперативному вмешательству, так и для предварительной оценки распространенности спаечного процесса в программах комплексного предоперационного обследования.

Для врачей акушеров-гинекологов, хирургов, научных работников, преподавателей медицинских вузов, аспирантов, клинических интернов, ординаторов и студентов.

УДК
ББК

ISBN

© Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., 2013
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2013

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Оглавление

Предисловие 5

Список сокращений 8

Глава 1. Тазовые перитонеальные спайки: современные представления об этиологии и патогенезе 10

Глава 2. Ангиогенно-воспалительный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек 22

Глава 3. Современные возможности патогенетической профилактики спаечного процесса в малом тазу 35

Глава 4. Ретроспективный анализ частоты, структуры и экзогенных факторов риска спаечного процесса в малом тазу 51

Глава 5. Эндоскопическая характеристика спаек. Фенотипические особенности больных.

Особенности системного и локального ангиогенеза, маркеры пролиферации в спайках малого таза 64
5.1. Клинико-статистический анализ состояния здоровья пациенток 64
5.2. Эндоскопическая характеристика спаек 68
5.3. Фенотипические особенности больных 76
5.4. Результаты исследования состояния локального и системного ангиогенеза и пролиферации в сосудах перитонеальных спаек 86

Глава 6. Современная тактика ведения больных с тазовыми перитонеальными спайками 97
6.1. Диагностические возможности методов оценки распространенности спаечного процесса 97
6.2. Отдаленные результаты хирургического лечения бесплодия при ТПС 111
6.3. Патогенетическая профилактика рецидива спаечного процесса в малом тазу и ее эффективность 118
6.4. Группы риска спайкообразования и алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациенток с ТПС 130

Список литературы 136

Предисловие

Спаечный процесс в малом тазу продолжают изучать на протяжении уже более 100 лет, но единого мнения о его патогенезе и профилактике до настоящего времени, к сожалению, не существует. Спайки сами по себе являются защитной реакцией организма, отграничивающей воспаление. При этом клинические осложнения, связанные с наличием этого патологического процесса (кишечная непроходимость, нарушение репродуктивной функции, хроническая тазовая боль), объединенные в понятие CAPPS (*complex abdominopelvic and pain syndrome*), введенным основателем, являются серьезной междисциплинарной проблемой. Фактически спайки составляют клиническую задачу только в случае наличия осложнений. Необходимо также отметить тот факт, что спаечный процесс в малом тазу, сопутствуя основному заболеванию, существенно повышает сложность оперативного вмешательства и вероятность интра- и послеоперационных осложнений.

Представляют интерес данные о частоте спаечного процесса и его осложнений в зависимости от пола. International Adhesions Society представило многоцентровые данные анализа 50 000 историй болезни (в эту статистику вошли и наши собственные данные), которые доказали, что частота спаечного процесса у женщин в 2,6 раза больше,

чем у мужчин (72 против 28%), при этом спайки являются причиной кишечной непроходимости у женщин в 1,6 раза чаще (62 против 38%). Смертность от спаечной кишечной непроходимости составляет в среднем 2000 человек в год (США), однако среди мужчин — на 10–15% больше, несмотря на более низкую частоту спаечного процесса. Эти факты можно объяснить следующим: во-первых, уникальностью брюшная полость женщины, которая отличается от мужской тем, что сообщается с внешней средой; во-вторых, у женщин больше внутренних органов (за счет органов малого таза), требующих оперативных вмешательств на брюшной полости; в-третьих, эстрогены — это триггеры ангиогенеза, более активно «запускающие» процессы спайкообразования. Поиск патогенетических механизмов формирования спаек, как и разработка противоспаечных средств, активно продолжается.

Тазовые перитонеальные спайки (ТПС) у женщин (постинфекционные) — особая группа спаечного процесса, выделенная в МКБ-10 (N73.6). В нее не включены послеоперационные спайки малого таза, хотя большинство опубликованных в литературе исследований посвящено именно им (Koninckx P.R. et al., 2009; Arung W. et al., 2011).

Патогенез формирования спаек универсален как для формирования спаек вследствие воспалительных заболеваний, так и при послеоперационных спайках (Бурлев В.А., 2011). При этом пациентки с ТПС (постинфекционными), на наш взгляд, — наиболее адекватная модель для изучения патогенеза спаечного процесса в малом тазу. У этого контингента больных отсутствуют элементы многофакторного ятрогенного воздействия, вклад каждого из которых трудно оценить при изучении патогенеза формирования послеоперационных спаек (использование различных оперативных доступов, особенностей хирургической техники, шовного материала, длительность операции и т.д.) (Mais V. et al., 2011).

Несмотря на широкое внедрение лапароскопии в гинекологии, а также большое количество противоспаечных

барьеров, частота спаечного процесса не имеет тенденции к снижению (Robertson D., 2010). В последнее время пневмоперитонеум также рассматривается в качестве кофактора спаечного процесса, способствующего усугублению гипоксии брюшины (Мазитова М.И., 2008; Koninckx P.R. et al., 2010). Повышает частоту и вероятность хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов необоснованное противомикробное лечение несуществующих заболеваний (Радзинский В.Е., 2011). Однако до настоящего времени остается неизвестным, почему при воздействии одного и того же раздражителя и возникновении условий для гипоксии брюшины различного генеза у одних больных формируется спаечный процесс, причем различной степени выраженности, а у других — нет.

Именно поэтому особенно важны не только уточнение новых патогенетических механизмов, приводящих к образованию спаек, но и разработка на основании полученных результатов критериев прогнозирования развития спаечного процесса, их профилактики и лечения, что позволит усовершенствовать тактику ведения данного контингента пациенток.

Не изучены до конца аспекты патогенеза спаечного процесса в малом тазу с учетом роли неоангиогенеза и пролиферации; не представляется возможной комплексная предоперационная оценка распространенности спаечного процесса в малом тазу; не разработаны критерии прогнозирования его формирования на основании изучения патогенетических механизмов; несовершенны методы профилактики. Для оптимизации тактики ведения пациенток с ТПС целесообразно использовать наиболее информативные оценочные тесты, позволяющие сформировать и верифицировать факторы риска. Более точная идентификация групп риска спайкообразования на основе оценки как наследственных факторов, так и патогенетических маркеров ангиогенеза позволит обосновать дифференцированный подход к ведению пациенток с ТПС и разработать целенаправленные меры профилактического воздействия.

Список сокращений

БМ — базальная мембрана
ВМС — внутриматочное средство
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСГ — гистеросальпингография
ГССГ — гистеросальпингосонография
ИЛ — интерлейкин
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
СЭФР-А — сосудисто-эндотелиальный фактор роста А
рСЭФР Р-1 — растворимый 1-й рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста
рСЭФР Р-2 — растворимый 2-й рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста
ПЖ — перитонеальная жидкость
ТАП — тканевый активатор плазминогена
ТПС — тазовые перитонеальные спайки
УЗИ — ультразвуковое исследование

ФЛА — фибринолитическая активность
ФРСТ — фактор роста соединительной ткани
ФРФ-2 — фактор роста фибробластов-2
ФРГ — фактор роста гепатоцитов
AFS — American Ferility Society (Американское общество фертильности)
PDGF-BB — platelet-derived growth factor (фактор роста тромбоцитов)
TGF — transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)
TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ-1
VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста сосудистого эндотелия)

ГЛАВА 1

Тазовые перитонеальные спайки: современные представления об этиологии и патогенезе

Проблема спаечного процесса в малом тазу до настоящего времени остается особенно актуальной в гинекологии. Остаются неясными аспекты как патогенеза, так и профилактики, лечения. Важность изучения патогенеза спаечного процесса и возможностей профилактики и лечения с учетом новых данных неоспорима ещё и потому, что частота трубно-перитонеального бесплодия остается достоверно высокой, достигая 40–50% [52; 53; 109].

Большинство исследований посвящено изучению послеоперационных спаек [21; 22; 263; 293], а также спаек, ассоциированных с эндометриозом [129; 197; 259]. В литературе мы не встретили исследований, связанных с изучением ТПС, представленных в МКБ-10 в рубрике N73.6 и возникающих вследствие воспалительных заболеваний органов малого таза.

Спаечный процесс в малом тазу оказывает выраженное отрицательное влияние на состояние здоровья пациентов. Во-первых, наличие спаек приводит к образованию кишечной непроходимости, бесплодию и формированию хронической тазовой боли. Во-вторых, спаечный процесс обусловливает большое количество хирургических осложнений.

В-третьих, эти осложнения требуют высокой мобилизации хирургических ресурсов стационаров. В-четвертых, все эти негативные осложнения увеличивают экономические затраты при оказании помощи таким пациентам. Комплексность механизмов формирования спаек, ограниченность понимания патогенетических основ их образования приводит к тому, что до настоящего времени не существует полноценных способов профилактики [6; 173; 303].

Перитонеальная форма наружного генитального эндометриоза средней и тяжелых форм в 100% случаев приводит к образованию спаек. При этом проблемой являются не только клинические проявления спаечного процесса (бесплодие, хронические тазовые боли и др.), но и рецидивирование спаечного процесса после лапароскопического адгезиолизиса, а также невозможность его прогнозирования [218].

Восходящая генитальная инфекция — основная причина инфертильности, а также эктопической беременности и невынашивания беременности вследствие воспалительных заболеваний придатков матки и возможности их рецидивирования [47; 82]. Как правило, инфертильность данной группы пациенток обусловлена формированием именно ТПС. При этом само по себе оперативное лечение при внематочной беременности также является фактором, индуцирующим спаечный процесс, поэтому для ведения таких больных необходима разработка особых подходов ведения [87; 107; 108]. По мнению В.Е. Радзинского значимый вклад в распространение инфекционно-воспалительных заболеваний вносит также аборт — единственный оплачиваемый системой обязательного медицинского страхования метод регулирования рождаемости, противоестественный по своей сути, ломающий все противоинфекционные барьеры, данные женщине природой. Повышает частоту и вероятность хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов необоснованное противомикробное лечение несуществующих заболеваний [94].

Сравнительный анализ морфологической структуры показал, что при воспалительных заболеваниях придатков матки увеличивается удельный вес соединительной и уменьшается объем мышечной ткани, а также количество интрамуральных сосудов и функционально активных элементов микроциркуляторного русла в стенке маточных труб. В эксперименте на фоне достоверного снижения соотношения мышечной и соединительной ткани, возникновения локальных нарушений микроциркуляции у подопытной собаки отмечены снижение содержания кислорода и нарушение транспортной функции рогов матки, морфологически сходных с маточными трубами человека. Возбудители оппортунистических урогенитальных инфекций и морфологические изменения, выявленные в стенке маточных труб при трубной беременности, аналогичны таковым при хроническом воспалении придатков матки, установленном в эксперименте при нарушении транспортной функции рогов матки после перенесенного воспалительного процесса [7; 8].

Подробно история учения о послеоперационных спайках изложена в книге «Послеоперационные спайки» [52]. Уже в 1976 г. R. Buckman и соавт. предложили унифицированный патогенетический механизм этиологии образования внутрибрюшинных спаек [125], который основывался на том, что внешние факторы, приводящие к травме брюшины, ее абразии и ишемии, стимулируют местную депрессию активности тканевого активатора плазминогена (ТАП). И именно эта депрессия фактора, отвечающего за «очищение» брюшины от фибрина, приводит к увеличению времени его присутствия в брюшной полости до момента формирования спаек на 3-и сутки после операции. По мнению автора именно столь длительное угнетение перитонеального фибринолиза является унифицированным механизмом формирования спаек. Эта теория стала основополагающей в учении о спаечном процессе, она постоянно дополняется и модифицируется современными авторами [18; 72]. Однако патогенетический механизм

формирования спаек при воспалении и эндометриозе не совсем соответствует данной теории и требует дальнейшего изучения.

Данные литературы свидетельствуют о том, что основные исследования посвящены изучению механизмов формирования послеоперационных спаек [72; 249], но не уделяется должное внимание формированию ТПС как результату воспалительных заболеваний матки и придатков. При этом механизм формирования спаек одинаков при действии различных этиологических факторов формирования спаечного процесса.

Представляют интерес работы, показавшие прямую зависимость между выраженностью послеоперационного спаечного процесса и интенсивностью операционной травмы, но максимальный уровень послеоперационного спайкообразования был достигнут в эксперименте у животных с удаленными яичниками и недостаточностью половых гормонов, что позволяет предположить их возможное участие в процессе адгезиогенеза [28; 69].

Иммунологические и генетические аспекты формирования спаек продолжают обсуждаться. В частности, доказано, что распространенность носительства аллеля P-A2 гена GP IIIα у женщин со спаечным процессом в 3,5 раза выше среднепопуляционного значения. При тяжелом спаечном процессе частота встречаемости P-A2 резко возрастает почти в 7 раз. К развитию спаечной болезни в малом тазу предрасполагает иммунологическая гипореактивность (в 77,3% случаев). При этом нормореактивность у женщин со спаечной болезнью встречается в 3,0% случаев, а гиперреактивность — у 19,7%. В раннем послеоперационном периоде иммунореактивность претерпевает незначительные изменения, но уже через 6–12 месяцев после операции восстанавливаются дооперационные значения [10; 44; 74; 151].

Согласно классической теории, подтвержденной экспериментами и патологоанатомическими исследованиями, травма брюшины приводит к экссудации фибриноге-

на с последующим образованием фибринозных сращений в брюшной полости, в которые проникают фибробласты, способствуя превращению этих сращений в фиброзные спайки. На основании этой теории, одним из главных правил профилактики спаек всегда была тщательная перитонизация операционной раны. Однако последующие исследования показали, что простое травмирование не всегда приводит к образованию фиброзных спаек, а большие травмированные участки брюшины заживают в те же сроки, что и маленькие. Было доказано, что при наложении швов на травмированную поверхность и перитонизации оперированного органа, наоборот, обширные спайки образуются чаще, чем при незашитой ране брюшины [52]. В литературе представлены также данные о морфологических вариантах спайкообразования при различных способах лигирования сосудов [90].

По данным отечественных исследователей [72], основные звенья патофизиологического механизма преобразования фибринозных сращений в фиброзные спайки — это длительная персистенция повышенного числа полиморфноядерных лейкоцитов, активированных макрофагов и тучных клеток, снижение числа резидентных макрофагов в перитонеальной жидкости (ПЖ) на ранних сроках после операции, накопление свободных радикалов кислорода, медиаторов воспаления и других биологически активных веществ. К адгезивным факторам относятся: выпотевание и коагуляция серозно-геморрагического экссудата, кровотечение и наличие сгустков крови, локальное снижение фибринолитической активности (ФЛА) ткани и ПЖ, повышение свертывающего и антифибринолитического потенциала ПЖ. Адгезивные факторы создают условия в брюшной полости для образования и персистирования фибринозных сращений.

Активация определенных механизмов приводит к трансформации протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIа), который и является триггером конверсии фибриногена в мономеры фибрина. Первоначально рас-

творимый полимер становится нерастворимым в связи с явлениями коагуляции, в которой участвует фактор XIIIа, и адсорбируется на поверхности раны. Именно благодаря наличию фибринозного экссудата становится возможной миграция, пролиферация и/или дифференцировка клеток, содержащихся в ПЖ. В течение первых двух послеоперационных дней количество полиморфноядерных клеток увеличивается, а затем, в отсутствие инфекции, они покидают брюшную полость [200].

Основополагающую роль в формировании спаек играет брюшина, точнее, ее поверхностный слой. Особое значение имеют такие основные ее особенности как хрупкость и однородность, а также относительно быстрая способность к регенерации независимо от размеров повреждения. Послехирургическое заживление ран брюшины, как и ее реакция на воспаление или ирригацию, начинается с коагуляции, которая реализуется посредством множества химических сигналов в каскаде реакций. Важнейшие клетки, участвующие в данном процессе — полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги, мезотелиальные клетки и фибрин. При механическом повреждении макрофаги проявляют повышенную фагоцитарную, «дыхательную» и секреторную активность и в условиях гипоксии через 5 дней становятся основными клеточными компонентами популяции лейкоцитов. Макрофаги также способствуют миграции новых мезотелиальных клеток к поврежденной поверхности. Именно эти новые клетки формируют сначала небольшие островки на поврежденной поверхности, а затем и тонкие пласты из мезотелиальных клеток. Через 5–7 дней после повреждения реэпителизация заканчивается.

По данным литературы, в ответ на операционную травму в ПЖ происходят определенные обратимые изменения ее цитологического и белкового состава, зависящие от выраженности нанесенной операционной травмы. При этом отмечена взаимосвязь восстановления резорбционной функции брюшины с формированием белкового субстра-

та сращений и их дальнейшей организации посредством воспалительных клеточных коопераций [39; 118].

Известно, что особенности заживления брюшины отличаются от таковых в других эпителиальных тканях. Считалось, что эпителий брюшины заживает посредством центрипетальной миграции клеток с границы повреждения. Однако A. Herzler еще в 1919 г. установил, что темпы заживления и больших, и малых дефектов брюшины одинаковы, а это противоречит теории центрипетальной миграции [200]. Таким образом, в настоящее время остается открытым вопрос об источнике мигрирующих клеток [304].

Предшественник спаек — матриксный гелевый фибрин, который образуется в несколько этапов, включающих формирование и инсолюбилизацию фибринового полимера, а также его взаимодействие с фибронектином и серией аминокислот. Необходимо отметить, что существует и защитная фибринолитическая система — ТАП, который может предотвращать формирование фибрина [72].

Но хирургическое вмешательство значительно снижает ФЛА. Это связано, во-первых, с повышением уровня ингибитора активатора плазминогена, а во-вторых, со снижением оксигенации тканей. Таким образом, перитонеальная реэпителизация с формированием спаек является одним из альтернативных механизмов реакции брюшины на повреждение. Дополнительным фактором, способствующим формированию спаек, служит близость расположения двух и более поврежденных поверхностей в брюшной полости или малом тазу. Именно поэтому все усилия по профилактике спаечного процесса направлены на поиск средств, способствующих «разделению» и удалению друг от друга поврежденных областей, а также возможности повышения фибринолиза [154; 255; 312].

Механизмы заживления брюшины с учетом активности ферментных систем и исследований с помощью электронной микроскопии подробно изучены и описаны A. Raftery [265; 266]. Исследованиями этого автора показано, что перитонеальные дефекты заживают за счет метаплазии подлежащей мезенхимальной соединительной ткани (в противоположность этому заживление раны кожи, например, идет за счет миграции клеток, расположенных по краю зоны повреждения). В ответ на повреждение начинается транссудация белковоподобной серозно-геморрагической жидкости, коагуляция которой происходит через 3 ч после повреждения [206]. Как следствие, интраперитонеально расположенные органы в случае повреждения одной или обеих поверхностей «склеиваются» между собой посредством фибринозных сращений.

В процессе нормального заживления эти фибринозные сращения инфильтрируются моноцитами, гистиоцитами, полиморфно-ядерными клетками и плазмоцитами до того момента, когда они будут лизированы фибринолитической системой [244; 262; 316]. Необходимым условием лизиса является пролиферация фибробластов в области перитонеального дефекта: только в этом случае процесс эпителизации завершится без формирования спаек [249].

Эти процессы регулируются различными субстанциями, включая компоненты системы — плазминогены, метаболиты арахноидоновой кислоты, активные радикалы кислорода, цитокины и факторы роста: интерлейкины, фактор некроза опухоли α (TNF-α), трансформирующие факторы роста α и β (TGF-α and TGF-β), которые модулируют процессы перитонеального заживления и формирование спаек на различных стадиях [258].

Как бы то ни было, подавление активности фибринолитической системы приводит к тому, что белковоподобные массы не лизируются. Вместо этого фибринозные сращения инфильтрируются пролиферирующими фибробластами как следствие неоваскуляризации и клеточного роста, что и проводит к образованию спаек. То есть ключевой момент, определяющий форму заживления брюшины (нормальное или с образованием спаек) — это баланс между депонированием фибрина и его деградацией. Если происходит полноценная его деградация, то брюшина заживает без образования спаек [232].

Современными исследователями показано, что тканевые фибробласты, расположенные в спайках, отличаются от нормальных перитонеальных фибробластов. Это отличие заключается в том, что они демонстрируют бóльшую чувствительность к лимфоцитсвязанной элиминации, чем нормальные. Несмотря на это, формирование спаек можно объяснить ослаблением или истощением вследствие активной работы естественного иммунного ответа в отношении реактивных фибробластов [259].

Какие же факторы способствуют снижению активности фибринолитической системы? Основные факторы, влияющие на состояние этой системы — тканевая ишемия и наличие крови в брюшной полости.

В фундаментальном исследовании В.А. Бурлева разработана следующая гипотеза. Известно, что все базальные мембраны (БМ) в организме человека — двухслойные (БМ 1-го типа), за исключением капилляров почечного клубочка, где БМ трехслойная и клетки располагаются по обе стороны (БМ 2-го типа). Схожесть строения БМ брюшины и сосудов позволяет предположить объединенную модель повреждения сосудов и брюшины. Ответная реакция брюшины и сосудов на повреждение может быть одинаковой или близкой по проявлениям. Наблюдаемое усиление ангиогенной и пролиферативной активности в сосудах спаек брюшины свидетельствует о возможности объединения этих процессов за счет универсальности строения БМ брюшины и сосудов. БМ под действием повреждающих факторов (воспаление или эндометриоз) могут трансформироваться в БМ 1-го и/или 2-го типа. Следовательно, спайки, как и эндометриоидные гетеротопии, имеют «эволюционный» признак, проявляющийся во времени от начала заболевания до его реализации. Подобие БМ сосудов и брюшины объясняет рост и развитие спаек как ангиогенных образований, являющихся основой для динамических процессов заживления и ремоделирования. Существенную роль в образовании спаек и их «эволюционных» преобразованиях как ангиогенных

образований играют состояние и патологическая активность поврежденных органов (сальпингит, оофорит, пиосальпинкс) и тканей (эндометрит, эндометриоидные гетеротопии, эндометриоидные кисты) непосредственно или опосредованно через ПЖ [9].

Наличие интраперитонеальной крови также способствует формированию спаек, но в этом случае механизмы до сих пор остаются неизвестными. В эксперименте показано, что в присутствии в брюшной полости преформированных сгустков крови объемом 10 мл у мышей через неделю регистрируется спаечный процесс. При объеме сгустков 2 мл формирования спаек не отмечалось, если не присутствовал фактор «высушивания» перитонеальной поверхности или хирургического повреждения тканей [240].

Приведенные литературные данные свидетельствуют о необходимости изучения механизмов образования спаек на молекулярном уровне. К счастью, лабораторные возможности позволяют исследовать биологические процессы на уровне паракринного взаимодействия цитокинов, факторов роста, хемокинов, протеаз и др., приводящие к изменению воспалительного ответа организма, ремоделированию тканей и оценке состояния ангиогенного баланса — ключевым моментам как нормального заживления ран, так и в форме фиброза.

Аспекты изучения спаек малого таза как патологического производного соединительной ткани в литературе не представлены, хотя роль фактора роста соединительной ткани (ФРСТ) и его участие в формировании спаек доказаны 10 лет назад [181]. Согласно оригинальным данным [235], гистопатологическая структура спаек представлена мононуклеарными клетками, фибробластами, адипоцитами, эндотелиальными клетками сосудов, а также коллагеновыми волокнами. Данные компоненты спаек, согласно проведенному исследованию, находятся в определенном соотношении. В литературе представлены также данные об определенном фенотипе фибробластов спаек. По сравнению с нормальными фибробластами, в них регистри-

руется повышенный уровень коллагена I, фибронектина, матриксной металлопротеиназы-1, тканевой металлопротеиназы-1, интерлейкин (ИЛ) 10 и пониженный уровень тканевого плазминогена [279].

Нарушения структуры и функции соединительной ткани широко распространены. Однако основная часть исследований посвящена изучению кардиологической и пульмонарной патологии, а также аутоиммунным процессам (системная красная волчанка, склеродермия и т.д.) [75; 305].

Фенотип — это особенности строения и жизнедеятельности организма, обусловленные взаимодействием его генотипа с условиями среды. Не исключено, что склонность к формированию спаек гено- и фенотипически обусловлена, являясь одним из вариантов наследственных нарушений соединительной ткани.

Наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы, включенные в понятие «дисплазия соединительной ткани», таковы: пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, синдром гипермобильности суставов, синдромы со смешанным фенотипом, неклассифицируемый фенотип [75]. Для оценки вовлечения той или иной системы следует опираться на критерии, изложенные в рекомендациях «Гентские критерии» [148], «Вилльфраншские критерии» [179], «Брайтонские критерии» [194], а также в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов [126]. К основным внешним и висцеральным признакам наследственных нарушений соединительной ткани относятся: костные, кожные, мышечные, суставные, глазные, сердечно-сосудистые, бронхолегочные изменения, патология органов брюшной полости, малого таза и почек.

Таким образом, ключевой момент формирования спаек после хирургических вмешательств, а также при воспалительных заболеваниях придатков матки и эндометриозе — «искажение» процесса заживления брюшины, пусковым механизмом развития которого служит гипоксия. Изменения реакции брюшины в ответ на повреждения генетически зависимы. Спайка малого таза — производное соединительной ткани, и врожденные нарушения ее структуры и функции могут проявляться фенотипически. В патогенетической основе образования спаек — особенности ответной реакции организма на ишемию. При этом спайки играют роль сосудистого трансплантата, основной целью формирования которого является поддержание жизнедеятельности ишемированного участка. Спайки в брюшной полости — это не рубцовая ткань, а активный васкулярный трансплантат, способствующий адекватному кровоснабжению поврежденного органа и его брюшины. В формировании спаек активно участвуют ангиогенные факторы роста, которые контролируют их формирование и адекватное кровоснабжение.

Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению механизмов образования спаек, которые позволят не только прогнозировать наличие и развитие спаечного процесса при эндометриозе, воспалительных заболеваниях придатков матки и после хирургических вмешательств различными доступами, но и станут основой для разработки патогенетически обоснованной профилактики и терапии.

ГЛАВА 2

Ангиогенно-воспалительный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек

Общее состояние брюшины и спаек. Спаечная болезнь, спайки и их структура — это одна из актуальных и изучаемых проблем в современной науке [49]. Но до настоящего момента количество исследований, посвященных изучению спаек малого таза как ткани, а также биогенетических механизмов, способствующих их формированию, весьма ограничено. Возможно, понимание структуры спаек, особенностей их молекулярно-биологических характеристик, станет основой для дальнейшего поиска новых патогенетических механизмов их образования и соответственно базой для разработки средств и мер профилактики.

Как известно, брюшина — это самая протяженная серозная мембрана в организме человека. Площадь ее поверхности приблизительно равна таковой кожных покровов и составляет примерно 2 м^2. Внутренняя поверхность брюшины покрыта слоем мезотелиальных клеток, под которым располагается субсерозная фасция, содержащая большое количество эластических волокон и жировых клеток. Кровеносные и лимфатические сосуды исходят из подлежащего глубокого коллагенового слоя. Далее следуют слой коллагена, мукополисахариды, эластин, соединительная или мезенхимальная ткань, поверхностный коллаген и мезотелиальные клетки [256].

Брюшина представляет собой замкнутый серозный мешок, состоящий из двух листков — париетального и висцерального. В онтогенезе брюшина развивается из мезодермального зародышевого листка, из его части — спланхнотома, причем париетальная и висцеральная части брюшины формируются из разных листков [24]. Основные ее функции — уменьшение трения между органами и обеспечение их свободного движения, защита от инфекции и ее локализация, сохранение жировой ткани, особенно локализованной в большом сальнике.

Гистологически брюшина представлена несколькими слоями: поверхностный — мезотелий, затем следуют слои соединительной ткани — коллагеновый и эластический, причем у женщин преобладают эластические волокна. В составе подлежащего слоя ткани имеются большое количество кровеносных и лимфатических сосудов, а в нем расположены также низко дифференцированные эпителиально-подобные клетки, сходные с фибробластами, гистиоцитами и адипоцитами. Мезотелиальные клетки связаны между собой десмосомами, высокодифференцированны, очень неплотно лежат по отношению к подлежащей базальной мембране. Интактная брюшная полость содержит 3–50 мл ПЖ, pH которой составляет 7,5–8,0 и обладает выраженными буферными свойствами. ПЖ содержит протеины, включая большое количество фибриногена и разнообразные свободно флотирующие клетки (макрофаги, лимфоциты, эозинофилы и десквамированные мезотелиальные клетки) [173].

В образовании ПЖ основное участие принимают транссудат плазмы и экссудат яичников. Меньшее значение имеют трубная жидкость, менструальное содержимое и секрет макрофагов. ПЖ — это специфическая микросреда, содержащая стероидные гормоны, цитокины, факторы роста и ангиогенные факторы в определенных концентрациях. Отмечено, что объем ПЖ повышается в фолли-

кулярную фазу менструального цикла, при стимуляции яичников, и понижен в постменструальном периоде, у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, а также у мужчин. Брюшина — естественная мембрана, через которую происходит пассивный диализ различных веществ. При этом маленькие молекулы, такие как мочевина и электролиты, диффундируют достаточно быстро, а диффузия веществ с молекулярной массой более 100 кДа происходит очень медленно [211].

Брюшина, как известно, не имеет собственных сосудов, и кровоснабжение осуществляется за счет того органа, который она покрывает. Универсальной физиологической реакцией брюшины на повреждение или деструкцию является процесс образования спаек.

При повреждении брюшины возможны два варианта ее заживления. При первом происходит ее нормальная физиологическая репарация, при втором — формирование спаек.

Механизмы, посредством которых происходит реэпителизация поврежденной брюшины, недостаточно изучены. Доказано, что в ПЖ присутствуют свободно флотирующие мезотелиальные клетки, количество которых существенно возрастает в результате повреждения брюшины [198]. ПЖ содержит также большое количество воспалительных клеток, в частности, макрофагов, которые, как считалось ранее, могут трансформироваться в мезотелиальные клетки при необходимости восстановления травмированной поверхности [122]. Исследованиями последних лет опровергнуто данное утверждение, однако доказано наличие митогенной активности макрофагов, которые способны «привлекать» флотирующие мезотелиальные клетки к месту повреждения. S. Mutsaers и соавт. приводят следующие гипотезы эпителиальной регенерации [236]:

- рост за счет периферических мезотелиальных клеток;
- трансформация тотипотентных мезенхимальных клеток или клеток крови;

- трансплантация свободно флотирующих мезотелиальных клеток от смежных, соседних структур;
- трансформация клеток ПЖ.

Как известно, сразу после повреждения брюшина инфильтрируется воспалительными клетками, затем начинается высвобождение провоспалительных цитокинов и запускается каскад процессов, приводящих к формированию временного фибринового матрикса, который необходим для нормального заживления [136]. Если в течение последующих 3–5 дней фибринолиз не происходит, фибробласты, секретирующие коллаген, инфильтрируют внеклеточный матрикс с формированием коллагена и фибронектина. Параллельно начинается формирование васкулярных структур (артериол, венул и капилляров). Этот каскад механизмов и приводит к образованию плотной фиброзной ткани (спайки) [289].

Согласно оригинальным данным, в спайках, локализованных в полости малого таза, толстые пучки коллагеновых волокон лежат параллельно друг другу и представлены коллагеном 2-го типа, коллаген 1-го, 3-го и 4-го типов в них отсутствует. Они обильно васкуляризованы и иннервированы, тогда как в спайках, соединяющих петли кишечника, брюшину сальника с париетальной брюшиной или брюшиной переднего свода, коллагеновые волокна более тонкие, не образуют упорядоченных параллельных структур и состоят из смеси коллагена 2-го и 3-го типов. Кровеносные сосуды в них немногочисленны [261]. Распределение компонентов спаек, связывающих различные органы, изучено недостаточно [54; 155]. По данным отечественных авторов, спайки в верхнем этаже брюшной полости имеют ясные зоны демаркации между жировой и фиброзной тканью, а тазовые спайки больше представлены фиброзной тканью [30].

Ведущим фактором формирования спаек в настоящее время признается гипоксия. Исследованиями *in vitro* показали, что нормальные фибробласты брюшной полости в условиях гипоксии приобретают характерные фенотипи-

ческие черты фибробластов, выделенных из внутрибрюшных спаек [280].

Гипоксия — фундаментальный биологический процесс, необходимый для адаптации живого организма в различных жизненных и биологических ситуациях. Каждый биологический объект обладает чувствительностью и способностью отвечать на снижение кислорода (гипоксию). Ответ организма в условиях гипоксии, так же как и ответ на другие физиологические стимулы, может быть как острым, так и хроническим. Острый ответ продолжается секунды и минуты, при этом в процесс вовлекаются посттрансляционная модификация протеинов или других макромолекул путем редукции-оксидации, фосфорилирования-дефосфорилирования и др. Хронический ответ, продолжающийся минуты и часы, включает в себя активацию индуцированных гипоксией факторов транскрипции, определяющих экспрессию множества генов, кодирующих выработку энзимов, транспортных молекул и факторов роста. Несмотря на существенный прогресс в изучении реакции организма на гипоксию на физиологическом, клеточном и молекулярном уровнях, точные механизмы, определяющие концентрацию кислорода в многоклеточном организме, до сих пор остаются неизвестными. Неизученными остаются чувствительные к гипоксии молекулы и механизмы взаимодействия между сенсорами и эффекторами [217; 319]. Одной из моделей чувствительности к кислороду является участие гемического протеина, способного обратимо связывать кислород, или продукция кислород-реактивной разновидности НАДФ-Н-оксидазы и митохондрий. Полноценная характеристика сигнальной системы гипоксии сможет объяснить различную чувствительность к гипоксии разных типов клеток и классифицировать клеточные ответы на различные уровни гипоксии [217].

Нейтрофилы, макрофаги и фибробласты, необходимые для регенерации и репарации поврежденной поверхности, нуждаются в гликолизе для восполнения энергетических запасов. Формирующийся в условиях гипоксии

лактат — важный стимул синтеза коллагена и активации ангиогенеза, а это — основные механизмы заживления ран [213].

Согласно анализу данных литературы, основные механизмы, нарушение которых приводит к патологической форме заживления брюшины, т.е. к формированию спаек, — это инфламмация, ангиогенез, пролиферация и иннервация. Данные литературы об изменении этих физиологических процессов представлены в нижеследующем обзоре.

Воспалительный стресс. На любое повреждающее действие (хирургическая травма, воспаление, эндометриоз) брюшина реагирует воспалительной реакцией. В процессах заживления брюшины в условиях воспаления наиболее активную роль играют перитонеальные лейкоциты и тканевые клетки репарации (мезотелиальные клетки).

При повреждении брюшины в течение первых двух дней в зоне воспаления обнаруживается большое количество полиморфноядерных нейтрофилов. В дальнейшем при отсутствии воспаления они исчезают с места повреждения. Далее, в течение 4–6 сут процессы репарации контролируются мезотелиальными клетками, затем, через 5 сут после повреждения, ключевую роль в процессах репарации начинают играть перитонеальные макрофаги и тканевые клетки репарации, которые формируют соединительнотканный матрикс и завершают процессы заживления ран [210].

Хорошо известно, что перитонит способствует формированию спаечного процесса. Согласно экспериментальным данным, ключевую роль в этом процессе играют $CD4^+$ Т-клетки и продуцируемые ими цитокины (ИЛ-17) и нейтрофильный хемоаттрактанты (CXC), поскольку показано достоверное снижение формирования спаек у $\alpha\beta TCR^{-/-}$- и $CD4^{-/-}$-мышей [151]. Идентичные механизмы активации Т-системы зарегистрированы при формировании как послеоперационных, так и постинфекционных спаек в брюшной полости и малом тазу. Более того, применение нейтрализующих антител, специфичных в отношении

ИЛ-17 или рецепторов, связывающих хемокины, достоверно снижает вероятность формирования спаек.

В отечественном исследовании получены результаты, указывающие на повышение экспрессии продукции м-РНК, обусловливающей выработку фактора опухолевого роста α, ИЛ-12, интерферона-γ и TGF-β в спайках маточных труб [182].

Ключевая роль в формировании спаек принадлежит реактивным формам кислорода, которые формируются как при гипероксических состояниях, так и в результате реперфузии после ишемии [214]. Реактивные формы кислорода также продуцируются при бактериальном иммунном ответе [138], например, при воспалительных заболеваниях придатков матки. Данные формы кислорода включают в себя свободные и несвободные радикалы. К свободным радикалам относится, в частности, супероксид-анион и оксид азота, к несвободным — перекись водорода. Протекторной системой клеток, охраняющей их от повреждающего действия реактивных форм кислорода, является система антиоксидантов, включающих антиоксидантные ферменты и антиоксидантные молекулы аскорбиновая кислота, витамин Е, ретиноиды, каротиноиды и т.д. [145] Изменения в соотношении реактивных форм кислорода и антиоксидантов обеспечивают воспалительный ответ и, как следствие, запуск механизмов формирования спаечного процесса.

Ангиогенный стресс. Наличие многочисленных кровеносных сосудов в зрелых спайках у человека подтверждено в гистологических и ультраструктурных исследованиях [304]. В образующихся спайках кровеносные сосуды обнаруживаются уже на 3-и сутки после повреждения [229].

Ангиогенез — процесс образования новых сосудов из уже существующих. Физиологический ангиогенез наблюдается в фетальный период развития, у взрослых — при заживлении ран, а также в женской репродуктивной системе: регулярно при развитии желтого тела и в эндометрии

в течение менструального цикла. Этот процесс регулируется клеточной гипоксией посредством взаимодействия ангиогенных активаторов и ингибиторов.

Это процесс саморегулируемый и, в то же время, строго контролируемый. Он включает в себя деградацию базальной мембраны и интерстициального матрикса, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, в последующем приводящую к тубулогенезу и формированию микрососудов. Основные протеолитические ферменты, участвующие во всех стадиях этого процесса, — матричные протеиназы и активаторы плазминогена, экспрессия которых контролируется цитокинами и факторами роста (сосудистым эндотелиальным фактором роста (СЭФР), фактором роста фибробластов (ФРФ), эпидермальным фактором роста, интерлейкинами и др.) [150; 154].

Доказано и подтверждено в экспериментах на животных повышение ангиогенеза при формировании спаек, или проангиогенный сдвиг. При этом максимальная активность перитонеального ангиогенеза зарегистрирована в промежутке между 8-м и 12-м днем после травматизации, параллельно со снижением и перераспределением степени спаечного процесса [295]. Доказано, что факторы роста, входящие в семейство СЭФР, помимо стимуляции ангиогенеза путем взаимодействия с рецепторами на эндотелиальных клетках сосудов, стимулируют также воспалительные реакции посредством связывания с рецепторами макрофагов и их предшественниками [219].

В течение последних лет ангиогенные активаторы и ингибиторы подробно описаны отечественными и зарубежными исследователями. Наиболее хорошо изучен СЭФР-А, который присутствует как на эндотелиальных клетках, так и в плазме крови и макрофагах [13; 14; 219; 271].

Отечественными и зарубежными исследователями также доказано, что семейство СЭФР, помимо стимуляции ангиогенеза посредством взаимодействия с рецепторами на эндотелиальных клетках сосудов, стимулирует также воспалительные реакции путем связывания с рецеп-

торами макрофагов и их предшественниками [219; 271]. Полученные данные о наличии СЭФР на эндотелиальных клетках сосудов, кровоснабжающих перитонеальные спайки, позволили предположить роль ангиогенных факторов роста в развитии и формировании спаечного процесса [250]. Согласно этой теории, формирование новых сосудов, кровоснабжающих спайки, является компенсаторным механизмом, обеспечивающим питание и оксигенацию поврежденных тканей. Роль СЭФР в развитии спаечного процесса подтвердилась в эксперименте на мышах, когда было отмечено снижение формирования спаек при использовании антител к СЭФР [222; 278].

В.А. Бурлевым и соавт. в 2001 г. опубликованы результаты фундаментальных исследований о роли СЭФР и его рецепторов (fit-1, flk) в брюшине малого таза и в брюшине вне его у больных с наружным генитальным эндометриозом в различные фазы менструального цикла [131]. Выраженность сосудов была достоверно выше в брюшине малого таза, чем в брюшине вне его в пролиферативную фазу менструального цикла. Не отмечено достоверных различий между экспрессией сосудов в секреторную фазу, а также не получено данных о циклической вариации экспрессии сосудов как в брюшине малого таза, так и в брюшине вне его.

Известно, что одним из основных факторов стимуляции ангиогенеза является гипоксия, провоцировать которую во время лапароскопии может пневмоперитонеум [275; 276]. В то же время считается, что вероятность спаечного процесса при лапароскопических вмешательствах значительно ниже, чем при выполнении лапаротомии. Но в последнее время доказано, что пневмоперитонеум сам по себе является кофактором формирования спаек; при этом данный эффект, с увеличением его продолжительности, значительно усиливается [321]. Он связан с формированием мезотелиальной гипоксии; сходный эффект был получен как при карбоксиперитонеуме, так и при формировании гелиевого пневмоперитонеума. При этом добавление 2–4% кислорода в том и в другом случае значительно снижало частоту формирование спаек [254]. Подобный эффект отсутствовал при добавлении кислорода в эксперименте на мышах в условиях дефицита индуцированного гипоксией фактора роста-1, СЭФР или плацентарного фактора роста [274].

Установлено, что спайки — это васкулярные структуры с наличием признаков ремоделирования тканей; в спайках малого таза формируются сосудистые сети, схожие по структуре с сосудистой сетью брюшины. Известно также, что функционирующие сосуды спаек продуцируют большое количество ангиогенных маркеров (CD34, СЭФР-А), количество сосудов различается в зависимости от локализации спаечного процесса в брюшной полости. Так, в спайках сальника имеется большее количество адипоцитов, у них более высокая плотность микрососудов наряду с низкой клеточностью (в отличие от спаек, не связанных с сальником) [180].

В.А. Бурлевым и соавт. в 2010 г. показано, что митотическая активность в железистом эпителии эктопического эндометрия при перитонеальном эндометриозе связана с ангиогенной и апоптотической активностью в сосудах и строме тазовой брюшины, а также повышенным содержанием СЭФР-А в ПЖ и сыворотке крови. Повышение ангиогенеза и снижение апоптоза в тазовой брюшине напрямую зависят от пролиферативной и ангиогенной активности эктопического эндометрия. При низкой его пролиферативной активности эти процессы сочетаются на тазовой брюшине с неактивным ангиогенезом и высоким апоптозом [105].

Пролиферативный стресс. Исследований, посвященных изучению гистологической структуры спаек, в литературе немного. Известно, что процессы репарации брюшины в норме прежде всего связаны с пролиферацией мезотелиальных клеток [199]. В условиях нормального гомеостаза только 0,16–0,5% мезотелиальных клеток постоянно находятся в состоянии митоза. При повреждении

брюшины количество пролиферирующих клеток увеличивается до 30–60%, т.е. в 188–1200 раз, главным образом за счет повышения уровня факторов роста и цитокинов, что позволяет говорить о развитии пролиферативного стресса [237].

Согласно оригинальным данным, достоверной взаимосвязи между морфологией спаек и количеством перенесенных оперативных вмешательств не выявлено [235], что не соответствует полученным ранее данным о существующей корреляции между степенью распространения спаечного процесса и количеством перенесенных оперативных вмешательств [163].

Значительных различий в гистологической структуре спаек в зависимости от плотности и длительности их существования не выявлено. Просто в более зрелых спайках параллельно с ростом числа адипоцитов обнаруживалось больше коллагеновых волокон, чем молодых.

Апоптоз — основной механизм, регулирующий пролиферацию и гибель клеток. В фибробластах, выделенных из келоидных рубцов, доказана гипоэкспрессия генов, регулирующих этот процесс (по сравнению с фибробластами обычных рубцов) [130]. Подобные изменения наблюдаются также в фибробластах перитонельных спаек по сравнению со строением фибробластов брюшины [203]. В процессах пролиферации и апоптоза большая роль принадлежит также гипоксии, которая, как известно, уменьшает активность этих процессов в фибробластах брюшины. В условиях гипоксии формируется пероксинитрит — важнейший ингибитор апоптоза в ткани спайки [291].

В другом исследовании декларируется различие в структуре спаек верхнего отдела брюшной полости и тазовых спаек [261]. Установлено, что в нетазовых спайках имеется более выраженная зона демаркации между жировой и фиброзной тканью, а в тазовых, напротив, преобладает фиброзная ткань.

Мононуклеары продуцируют большое количество факторов роста, необходимых для депонирования соединительной ткани и васкуляризации [203; 268]. Матриксные металлопротеиназы-2, наряду с апоптозом, являются основными факторами, участвующими в процессе заживления ран и ремоделирования [158; 162].

В 2004 г. [270] было показано, что особая роль в процессах пролиферации принадлежит лактату в качестве фактора, стимулирующего биосинтез коллагена. В настоящее время предложено два основных механизма, объясняющих рост продукции коллагена. Во-первых, лактат стимулирует активность коллагенового промоутера, что приводит к увеличению продукции проколлагеновых факторов. Во-вторых, лактат активирует пролилгидроксилазу — фермент, конвертирующий пролин в гидропролин в коллагеновом пептиде.

Иннервационный стресс. Считается, что болевой синдром при наличии спаечного процесса обусловлен преимущественно снижением подвижности органов, что приводит к стимулированию либо рецепторов растяжения гладкомышечных клеток структур, вовлеченных в данный процесс, либо брюшной стенки [128; 216]. Но исследования с использованием микролапароскопии показали, что у 80% пациентов при раздражении спаек возникали болевые ощущения [152]. Это дало основание предполагать действие болевых рецепторов, которые генерируют подобные импульсы. Наличие нервных окончаний в тазовых и нетазовых перитонеальных спайках поддерживают эту теорию [195].

Таким образом, систематический анализ современных молекулярных и биологических данных показал, что воспалительно-ангиогенный стресс или ответная реакция брюшины на различные раздражители составляют основу патологического процесса, приводящего к образованию спаек. Спайка малого таза — это дифференцированная динамическая клеточная васкулярная структура. Природа брюшины и ее адаптационные возможности согласуются с ее ролью ткани, способной сохранять внутренние органы. В то же время активно развивающийся воспалительный

процесс может переходить в стадию ангиогенного стресса с активацией ангиогенеза, тканевого ремоделирования, формированием внетканевого коллагена, т.е. начальных признаков спаек. Наличие воспалительной реакции на брюшине и переход к ангиогенному стрессу сопровождаются глубокими пролиферативными и иннервационными изменениям. Закрепление и дальнейшее развитие каскада ангиогенного стресса приводят к активации пролиферативного и иннервационного стрессов, что усиливает тяжесть повреждений, развитие патологии, хронизацию и нарушение функции жизненно важных органов. Возникновение порочного круга и каскада взаимоподдерживающих стрессорных ситуационных изменений в итоге приводит к спаечной болезни и инвалидизации больных.

Таким образом, обзор данных литературы свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения механизмов образования перитонеальных спаек на молекулярном уровне. К счастью, лабораторные возможности позволяют исследовать биологические процессы на уровне паракринного взаимодействия цитокинов, факторов роста, хемокинов, протеаз и т.д., приводящих к изменению воспалительного ответа организма, ремоделированию тканей и изменению состояния ангиогенного баланса — ключевым механизмам заживления ран как в норме, так и в форме фиброза.

Разработка нового комплекса мероприятий и применение комбинированного способа профилактики спаек малого таза, когда особое внимание обращено на антиангиогенную составляющую, будет способствовать получению новых технологий в интересах больных и повышению эффективности профилактики.

ГЛАВА 3

Современные возможности патогенетической профилактики спаечного процесса в малом тазу

Данные литературы о причинах развития спаечного процесса и его профилактике довольно противоречивы. Трудности в изучении спаечного процесса связаны со следующими моментами [241].

Интерпретация полученных исследователями данных, связанных с формированием спаек, до настоящего времени затруднена, что связано с отсутствием единой, универсальной, подходящей и удобной системой классификации. Действительно, балльные классификации, в том числе наиболее широко используемая классификации Hulka [247], Американского общества фертильности (American Ferility Society, AFS, 1988) и последняя Adhesion Scoring Group в 1994 г., являются несовершенными и не отражают прогностическое значение балльной оценки выраженности спаечного процесса.

1. Результаты, полученные в процессе исследования у людей и у животных, несравнимы, особенно с учетом единой строгой формы оценки выходных данных.

2. Контролируемые клинические испытания по профилактике спаечного процесса проводить достаточно сложно, потому что к повторной лапароскопии прибегают лишь при ограниченном количестве показаний (беспло-

дие), что затрудняет такую оценку, например, у онкологических больных.

3. Оценка результатов использования агентов для предотвращения формирования спаек также затруднена, поскольку препараты, используемые для профилактики спаечного процесса при реконструктивных операциях при бесплодии, достаточно часто противопоказаны при более радикальных оперативных вмешательствах в связи с расширением операционного поля и повышением количества диссектированных тканей.

В табл. 1 представлены суммарные данные литературы, отражающие основные направления в профилактике развития спаечного процесса.

Таблица 1

Основные современные средства, используемые для профилактики формирования спаечного процесса в малом тазу (обзор литературных данных)

Средства	Пример
Хирургические	• минимально инвазивный доступ в брюшную полость; • снижение травматизации тканей; • отсутствие инцизии через высоко васкуляризированные структуры; • снижение манипуляции структурами, расположенными дистанционно от поврежденного органа; • снижение механического повреждения мезотелиальных клеток и местной ишемии; • бережное разделение и предварительная диссекция анатомических структур; • положительное влияние микросреды в брюшной полости при лапароскопии на ФЛА; • промывание брюшной полости и малого таза большим количеством раствора Рингера; • временное подшивание яичника для профилактики периовариальных спаек; • использование электротермального биполяра
Фармакологические	• противовоспалительные агенты; • нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); • стероиды, оказывающие противовоспалительное и антифибринолитическое действие;

Средства	Пример
Фармакологические	• антигистаминные препараты, обладающие противовоспалительным и антифибринолитическим действием; • прогестагены (противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства); • агонисты ГнРГ; • блокаторы кальциевых каналов; • антикоагулянты (гепарин); • фибринолитические агенты, активаторы плазмина (прямое действие); • антибиотики (снижение воспалительного ответа брюшины)
Барьерные адъюванты	• окисленная регенерированная целлюлоза (Interceed); • кристаллоиды; • изодекстрины (Adept); • гиалуроновая кислота (Intergel); • раствор гиалуроновой кислоты (Sepracoat); • вискоэластический гель (Oxiplex/AP); • гидрогель (Spraygel); • фибриновый концентрат (Beriplast)

Как видно из анализа данных, профилактика спаечного процесса всегда является комплексной. При этом количество исследованных фармакологических агентов и барьерных адьювантов довольно велико.

Наличие спаек не только увеличивает продолжительность оперативного вмешательства, но и приводит к возникновению осложнений, в том числе отдаленных, у гинекологических больных [42]. По данным исследования, проведенного в Швеции, стоимость лечения больных со спаечным процессом в год составила 10 млн евро (при численности населения 7,1 млн). В США стоимость госпитализации и лечения подобных больных составила в 1997 г. 1 млрд долларов [160].

С появлением концепции мезенхимальной стволовой клетки дискуссия о происхождении макрофагов и «клеток заживления» приобрела новый оттенок, хотя процесс репарации из множества мелких островков клеток прост для понимания. Если нормальное быстрое заживление невозможно или нарушено и процесс протекает медленнее, в этих условиях начинают превалировать другие механизмы [48].

Формирование спаек начинается через 3–5 дней после повреждения, поскольку к этому времени при нормальном течении процесса заживления брюшина уже должна эпителизироваться [259]. Большую роль в данных процессах играет оксид азота (NO), посредством которого запускаются многие механизмы неоангиогенеза.

В последнее время появилось большое количество препаратов, преимущественно барьерного действия, снижающих вероятность формирования спаек. К сожалению, исследования, связанные с профилактикой, не являются контролируемыми, и их качество нельзя признать удовлетворительным.

Большинство используемых препаратов по механизму действия разнонаправлены, и их невозможно сравнивать между собой; нет и единой удобной классификационной системы.

Кроме того, лишь отдельные исследования посвящены клинической оценке эффективности использования того или иного средства (восстановление фертильности, снижение выраженности синдрома тазовой боли, особенности выполнения повторных оперативных вмешательств) [164, 166].

Универсальная патофизиологическая реакция брюшины на повреждение или деструкцию — это образование спаек. На фоне развивающейся гипоксии наблюдается стимуляция фибробластов, которые начинают синтезировать коллаген. Гипоксия также может рассматриваться как фактор, влияющий на синтез тканевого и сывороточного СЭФР и, следовательно, стимулирующий начало активации неоангиогенеза, необходимого для формирования спаек. Возможно, существуют препараты, способные влиять на указанные механизмы образования спаек, обладающие антиоксидантным и антиангиогенным эффектом и, таким образом, действующие патогенетически.

На необходимость применения антиангиогенной терапии в гинекологии и медицине в целом мы указывали в 2005 г., поскольку это направление является одним из самых перспективных и многообещающих [14].

Логично предположить, что если препараты, обладающие антиангиогенными свойствами, эффективны в профилактике развития спаек, то теория о ключевой роли ангиогенеза в их формировании верна. Это позволяет направить усилия на поиски новой антиангиогенной и патогенетически обоснованной терапии спаек.

Ангиогенез и спаечный процесс. Для роста и образования «плюс-ткани» необходимы адекватное кровоснабжение и избыточный по сравнению с нормальным ангиогенез. Как правило, в опухолях отмечается рост сосудов путем дополнительного разветвления уже существующих окружающих их сосудов для обеспечения адекватного питания, обмена газами и удаления продуктов обмена. Как правило, в опухолях имеет место также повышенная проницаемость сосудов, связанная с активацией ангиогенеза и повышенным содержанием СЭФР. Рост проницаемости сосудов в свою очередь приводит к экссудации фибриногена и других факторов свертывания из дефектных сосудов с формированием фибринового налета вокруг опухоли. Этот фибриновый депозит в свою очередь обеспечивает работу временного проангиогенного матрикса, осуществляющего слипание эндотелиальных клеток, пролиферацию и формирование новых сосудов. Следовательно, фибрин также является своеобразным триггером ангиогенеза, который, воздействуя на проангиогенное звено, замыкает порочный круг [313].

Условно подобные процессы происходят и при формировании спаек брюшины в условиях гипоксии различного генеза [173]. Как и любой «плюс-ткани», спайкам необходимо дополнительное кровоснабжение, и, видимо, именно индивидуальная способность организма к обеспечению питания этой ткани за счет патологического неоангиогенеза и является предрасполагающим патогенетическим фактором формирования спаечного процесса.

Антиангиогенная терапия направлена на подавление образования и роста новых сосудов посредством прямых или непрямых воздействий на проангиогенные факторы

роста. Прямые ингибиторы действуют системно и блокируют ангиогенную активность промоутеров ангиогенеза, в частности СЭФР, или основного фактора роста фибробластов. Непрямые ингибиторы являются антагонистами проангиогенных факторов роста, блокируя биосинтез ангиогенных молекул или их рецепторов на эндотелиальных клетках сосудов, нейтрализуя их активность и т.д. [14].

Около 30-ти лет назад была предложена теория, согласно которой ингибиторы ангиогенеза могут подавлять опухолевый рост [186; 187], но до настоящего времени большинство ингибиторов ангиогенеза только лишь получены, идентифицированы и прошли испытания *in vivo* [205]. Известно, что трансформированные клетки не являются онкогенными до тех пор, пока им не соответствует определенный уровень ангиогенного потенциала. При этом происходит одновременная стимуляция как опухолевых клеток, так и эндотелиальных клеток сосудов посредством паракринных механизмов. Каждому повышению численности опухолевых клеток должно предшествовать повышение количества капилляров, кровоснабжающих данную ткань.

Вещества, обладающие антиангиогенной активностью, наиболее интенсивно продолжают изучаться в сфере онкологии. Проводимые исследования доказывают реальность и эффективность применения антиангиогенных препаратов как в онкологии, так и в других областях — кардиологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, гинекологии. Процессы опухолевого роста и формирование спаечного процесса позволяют предположить возможность эффективного использования антиангиогенных препаратов и при хирургической патологии — как для лечения, так и для профилактики.

Профилактика спаечного процесса малого таза: антиангиогенные аспекты. *Лапароскопия.* С момента появления и внедрения лапароскопии стало понятным, что эта хирургическая техника действительно имеет ряд преимуществ в снижении формирования послеоперационных спаек. Это утверждение основано на принципах атравматичности, «ювелирного» и бескровного оперативного вмешательства, хорошо описанного V. Gomel [192]. Определение продуктов деструкции тканей в совокупности с другими методами является дополнительным тестом для оценки травматичности операций, определения эффективности проводимой терапии, а также прогнозирования послеоперационных осложнений. Результаты клинических и лабораторных методов обследования показали, что при однотипной патологии и одинаковом объеме оперативного вмешательства лапаротомический доступ более травматичен, чем лапароскопический [117].

Прежде всего, атравматичность сопряжена с минимальным доступом в брюшную полость, что позволяет снизить амплитуду операционной травмы, уменьшить степень «хирургической гипоксии» за счет минимизации травмы сосудов передней брюшной стенки [110; 111; 253]. При использовании этой хирургической техники воздух и чужеродные материалы не попадают в брюшную полость; таким образом, удается избежать высушивания поверхности брюшины, потери фосфолипидного слоя как фактора развития воспалительной реакции, провоцирующей патологический неоангиогенез, а также возможной бактериальной контаминации [133; 245].

Снижение манипуляции органами, расположенными дистанционно от места хирургического вмешательства, использование коагуляции спаек перед их острым разделением [183], минимизация механического повреждения мезотелиальных клеток и локальной ишемии при выполнении лапароскопии — всё это антиангиогенные мероприятия, снижающие вероятность формирования спаек *de novo*. Некоторыми исследователями показана эффективность подшивания эвертированной маточной трубы, которое, наряду с комплексом послеоперационных мероприятий, достоверно снижает частоту спаечного процесса [109].

В последнее время появились исследования, доказывающие эффективность лапароскопии в снижении раз-

вития спаечного процесса в малом тазу за счет прямого влияния на ФЛА брюшины посредством подавления действия ингибитора активатора плазминогена, вырабатываемого мезотелиальными клетками [215]. Этот процесс тоже связан с ангиогенезом непосредственно и приводит к его ингибированию.

В противовес данным об указанных преимуществах лапароскопического доступа, в ряде исследований продемонстрировано увеличение формирования спаек, связанных с гипоксией, при использовании пневмоперитонеума во время лапароскопии [61; 63]. Этот факт объясняется сдавлением микрососудов брюшины во время хирургического вмешательства. Более того, доказано, что CO_2-пневмоперитонеум индуцирует развитие респираторного и метаболического ацидоза и метаболической гипоксии, приводящей к формированию спаек [62]. В одном из исследований мышам во время лапароскопии вводили IgG или антитела к СЭФР Р-1. У мышей, получавших данную терапию в течение 60 мин, формирование спаек при пневмоперитонеуме достоверно снижалось [233; 277]. Все эти исследования подтверждают роль ангиогенеза в формировании спаечного процесса в малом тазу.

Отрицательное влияние пневмоперитонеума в качестве компрессора микрососудов брюшины малозначимо, поскольку давление в брюшной полости во время проведения лапароскопии составляет около 15 мм рт. ст., а давление в капиллярах брюшины достигает 26 мм рт. ст. Следовательно, ишемизация капиллярного русла за счет давления CO_2 в брюшной полости не соответствует действительности. Возможно, возникающая региональная гипоксия, связанная с пневмоперитонеумом, может развиваться за счет локального ацидоза, а активация фактора, индуцированного гипоксией, приводит к избыточному ангиогенезу. Этот основной вопрос о причинах активации ангиогенеза при спаечном процессе пока не решен и требует дополнительных исследований.

В то же время считается, что высокая температура, сухой газ, образующийся при диссекции, также являются кофакторами формирования спаек. Известно, что гипотермия снижает токсический эффект гипоксии; это продемонстрировано в эксперименте на мышах [175]. Эта концепция «интраперитонеальной гипотермии» может быть целесообразной для профилактики спаечного процесса.

Отрицательное воздействие лапароскопии, точнее пневмоперитонеума, изучено в основном на мышах; корреляция полученных данных с результатами исследования у человека не доказана и сомнительна. В то же время установлены преимущества лапароскопии и снижение формирования послеоперационных спаек по сравнению с лапаратомической техникой. Они связаны с микрохирургической техникой, включающей антиангиогенное воздействие коагуляции спаек перед рассечением; с минимальным травмированием близлежащих и дистанционно расположенных органов; со снижением объема травмы передней брюшной стенки; с низким уровнем образования продуктов деструкции тканей.

Следовательно, к антиангиогенным эффектам лапароскопического доступа относятся:

1) минимальный доступ в брюшную полость;
2) минимальная тканевая травма;
3) отсутствие в брюшной полости воздуха и инородного материала;
4) снижение манипуляции дистанционно расположенными органами;
5) бережное разделение спаек и манипуляции с органами при использовании коагуляции в условиях увеличенного изображения;
6) положительное влияние лапароскопии на ФЛА;
7) активация ингибитора активатора плазминогена;
8) инстилляция большого количества раствора Рингера—Локка;
9) низкий уровень продуктов деструкции тканей.

Все эти факторы, с одной стороны, способствуют уменьшению гипоксии, что вследствие их антиангиогенного воздействия снижает вероятность формирования спаечного процесса в малом тазу.

В то же время, согласно данным отечественной литературы, изменение параметров микроциркуляторного звена тазовой брюшины (возрастание показателя шунтирования, уменьшение эндотелиального компонента тонуса сосудов, дезорганизация межклеточных контактов мезотелиальных клеток) отражают реализацию негативного гипоксемического влияния напряженного карбоксиперитонеума и являются подтверждением его роли как кофактора спайкообразования. Обоснованность изопневматического режима при эндовидеоскопии подтверждает сокращение частоты раннего спайкообразования [60; 63].

Фармакологические агенты. В литературе описано большое количество фармакологических адъювантов, включающих стероидные средства и НПВП, антигистаминные препараты, прогестерон, агонисты ГнРГ, фибринолитики и антикоагулянты, используемые для профилактики спаечного процесса в малом тазу [234; 290; 306]. Пока ни в одном из клинических исследований не подтверждена эффективность фармакологических препаратов в решении этой проблемы [185]. Теоретически это связано с тем, что при системном введении веществ достаточно сложно добиться необходимой их концентрации в нужном месте (точнее, именно в области формирования спаек) для достижения максимально эффективного результата. Более того, область хирургического вмешательства, как правило, хуже кровоснабжается за счет травмы близлежащих сосудов, что также приводит к невозможности доставки эффективного количества вещества [164].

Подобная проблема существует в онкологии, что ограничивает использование антиангиогенных веществ в этой области. Возникает логичный вопрос: почему антиангиогенные агенты должны воздействовать именно на сосуды

опухоли или формирующиеся спайки, подавляя ангиогенез именно там? Существует предположение о том, что эндотелиальные клетки более активно пролиферируют в опухолевых клетках, чем в обычных тканях. Согласно другой гипотезе, активированные эндотелиальные клетки из ткани опухоли на наружной поверхности имеют большее количество экспрессированных рецепторов ангиогенеза и поэтому более узнаваемы. Кроме этого, определенное значение имеют хаотичное расположение сосудов в опухоли и неполноценная целостность базальной мембраны сосудов [286].

К препаратам, обладающим доказанным противовоспалительным эффектом и антифибринолитической активностью относятся: НПВП, антигистаминные препараты, агонисты ГнРГ, прогестагены, блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, антибиотики, коллагеназа [100; 124; 208; 264]. Описана также эффективность иммуноферментной терапии с применением лонгидазы после оперативных вмешательств на яичниках и маточных трубах [46; 95; 97]. По нашему мнению, все они фактически обладают антиангиогенным эффектом, воздействуя либо непосредственно на медиаторы ангиогенеза, либо опосредованно, снижая выраженность воспаления и ФЛА. Следовательно, все препараты, используемые для профилактики спаечного процесса в малом тазу, обладают непрямыми антиангиогенными свойствами, действуя на процессы фибринолиза или уменьшая воспаление.

Агонисты ГнРГ прошли клинические испытания, подтвердившие их прямой антиангиогенный эффект (их использование рекомендовано в течение 2–3 мес. до оперативного вмешательства и в течение 2–3 мес. после) [193].

Гепарин — наиболее распространенный антикоагулянт, используемый для профилактики спаек. Механизм его действия включает взаимодействие с антитромбином III и прямую стимуляцию активатора плазминогена, что в свою очередь подавляет ангиогенез. Следовательно,

гепарин по сути обладает антиангиогенными свойствами. Однако его эффективность недостаточна как при изолированном использовании, так и в комбинации с интерсидом, что доказано в клинических исследованиях. По-видимому, это объясняется низкой терапевтической концентрацией в месте формирования спаек за счет введения препарата в общий кровоток [123; 207]. Показана также эффективность использования верапамила, который способствует статистически значимому снижению основного адгезивного фактора ПЖ, избыточного количества лимфоцитов, предотвращает чрезмерную активацию клеток моноцитарно-макрофагального ряда ПЖ, уменьшая в 2 раза количество моноцитов, способных к трансформации в макрофаги, повышая при этом концентрацию фактора некроза опухоли и увеличивая количество эозинофилов [41].

В литературе также описаны вещества, используемые для профилактики спаечного процесса в малом тазу, с прямым воздействием на ангиогенез [309]. Их эффективность также оценена в эксперименте на мышах.

К подобным препаратам относится, например, сунитиниб, который является антагонистом рСЭФР Р-2 и обладает антиангиогенным эффектом. В эксперименте на мышах показана его эффективность для снижения вероятности формирования спаек, что еще раз доказывает роль ангиогенеза в формировании спаечного процесса.

Из литературы также известно, что снижение продукции ингибитора 1 активатора плазминогена приводит к снижению ангиогенной активности (в том числе с участием антитромбина III) [153]. Именно этим и объясняется эффективность ингибиторов циклооксигеназы 2 (в частности, аспирина, ибупрофена и кеторолака) для профилактики спаечного процесса в малом тазу. Исследования эффективности препаратов этой группы также проведены на моделях животных, поэтому требуются дополнительные исследования у человека [238].

Блокирование ангиогенеза, по данным ряда исследований, достоверно уменьшает образование спаек, что подтверждается при экспериментальном введении моноклональных антител к эндотелиальным факторам роста [259].

В последнее время для профилактики пролиферативных заболеваний женской половой сферы, таких как эндометриоз и миома матки, учитывая антиангиогенные свойства, активно используется комбинация биологически активных веществ: индинол и эпигаллокатехин. По-видимому, применение данных препаратов возможно и в комплексной терапии спаечного процесса в малом тазу.

В литературе появились сообщения, указывающие на наличие антиангиогенных и антиоксидантных свойств у препаратов группы флавоноидов, к которым, например, относятся диосмин, кверцетин, эпигаллат и генистеин [17]. Эти лекарственные формы достаточно широко используются у больных с сердечно-сосудистой патологией, в том числе и при хронической венозной недостаточности и сахарном диабете, однако в гинекологической практике эти препараты используются весьма редко. Положительное влияние флавоноидов на ломкость капиллярной стенки было впервые описано S. Rusznyak и A. Szent-Gyorgyi в 1936 г. [144], которые показали, что цитрусовые флавоноиды обладают «витаминной активностью», названной авторами витамином Р. В настоящее время антиангиогенный и противовоспалительный эффект флавоноидов подтвержден как в эксперименте *in vivo*, так и *in vitro* [132; 184; 189; 209]. Повреждение капилляров приводит к повышению их проницаемости, попаданию крови в окружающие ткани, что ведет к возникновению воспалительной реакции. Эти изменения можно корректировать с использованием флавоноидов, которые воздействуют непосредственно на эндотелий сосудов, снижая гиперпроницаемость и отек посредством угнетения процессов неоангиогенеза.

Гликолизированные флавоноиды (например, диосмин) оказывают положительное влияние на течение воспа-

лительных процессов, снижая синтез простагландинов E_2, F_2 и тромбоксана B_2. Кверцетин, который обнаружен в яблоках, луке, красном грейпфруте, цитрусовых, вишнях, брокколи, красном вине и зеленом чае, способен подавлять ангиогенез посредством различных механизмов, включая взаимодействие с циклооксигеназой 2, липооксигеназой-5, клеточной сигнальной системой и факторами транскрипции. В эксперименте показано увеличение антиангиогенной активности тамоксифена при использовании сочетанной терапии совместно с кверцетином [140; 269].

Барьерные адъюванты. В течение последних 25–30 лет продолжается активный поиск веществ, которые при введении в брюшную полость могли бы эффективно механически разделять травмированные поверхности друг от друга, что снизило бы вероятность формирования спаек [142].

В отечественной литературе преимущественно представлены данные, посвященные изучению эффективности различных средств, вводимых в брюшную полость с целью профилактики спайкообразования после хирургических вмешательств в гинекологии: например, барьерного препарата водорастворимой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы [5; 123]; дерината и лонгидазы при экспериментальном спаечном процессе в брюшной полости на фоне использования мезогеля [26], эльтона, куриозина и клексана [86; 115] и др. [141].

Представлены также работы, посвященные использованию методов экстракорпоральной гемокоррекции, включающих ультрафиолетовое облучение крови, мембранный плазмаферез и реинфузию аутогенной клеточной массы крови после ее инкубации с антибиотиком и глюкокортикоидом, низкоинтенсивный лазер, применение антиадгезивной смеси и препарата «Мезогель» [48], а также оценивающие влияние комплексного применения лечебных и физических факторов [20; 25; 65; 71; 120]. Достаточно активно обсуждаются и изучаются курортные факторы в восстановительном лечении женщин с ТПС [29; 40; 88; 99]. Описаны варианты использования гиалуроновой кислоты для снижения послеоперационного спаечного процесса [102; 103].

Значимыми являются данные литературы о положительном эффекте влияния на формирование спаек в послеоперационном периоде метиленового синего, который применяется для санации брюшной полости во время операции вместо традиционного физиологического раствора. Так, в эксперименте на крысах провоцировали образование спаек с использованием лапаротомического доступа. Наиболее эффективным было использование 0,1–0,5% раствора метиленового синего. Применение препарата в указанной концентрации позволило снизить частоту послеоперационных спаек примерно в 4 раза. В более высоких и токсичных концентрациях (5–7%) раствор этого красителя подобными свойствами не обладал [226].

Таким образом, лапароскопический доступ имеет как преимущества, так и недостатки. Возможно, преобладание положительного или отрицательного его воздействия на процессы формирования спаек определяются генетически. К настоящему времени появились новые возможности патогенетического воздействия на формирование спаек в малом тазу путем применения техники лапароскопии, использования фармакологических агентов и барьерных адъювантов, прямо или косвенно воздействующих на ангиогенез. В перспективе возможно использование антиангиогенных препаратов для предоперационной подготовки и в программе послеоперационного ведения. Все это необходимо для профилактики рецидивирования спаечного процесса, т.е. формирования спаек *de novo*. Особенно значимым представляется использование растворов для интраоперационной обработки брюшной полости в сочетании с последующим пероральным или парентеральным приемом препаратов, обладающих антиангиогенными свойствами. Сочетанное применение современных хирургических технологий и антиангиогенных веществ будет способствовать снижению частоты образования спаек и развития спаечного процесса.

К сожалению, ни один из существующих (достаточно дорогостоящих) методов профилактики спаечного процесса нельзя назвать эффективным, что требует проведения дальнейших исследований для повышения результативности противоспаечных мероприятий с учетом данных о роли патофизиологической регуляции формирования спаек в случае ангиогенно-воспалительного и пролиферативного стресса.

ГЛАВА 4

Ретроспективный анализ частоты, структуры и экзогенных факторов риска спаечного процесса в малом тазу

Частота встречаемости спаечного процесса в структуре интраоперационных диагнозов в отделении оперативной гинекологии составила 75,2% (что описано в 752 историях болезни).

Проведен анализ структуры причин спаечного процесса, основанный на указании в анамнезе на фактор, предполагающий возможность его формирования: предшествующие операции на органах брюшной полости и органах малого таза (лапаротомия, лапароскопия), воспалительные заболевания органов малого таза и наружный генитальный эндометриоз. При сочетании причин, приводящих к спаечному процессу, пациенты были выделены в отдельную группу, в которой ведущий фактор установить невозможно.

Таким образом, при наличии в анамнезе только данных о перенесенных оперативных вмешательствах диагностировали *послеоперационные спайки*, при указании на воспалительные заболевания придатков матки любой этиологии — *тазовые перитонеальные спайки*, при наличии эндометриоза, диагностированного при проведении лапароскопии и отсутствии других причин формирования спаечного процесса — *спайки, связанные с эндометриозом*.

При указании в анамнезе на несколько вероятных причин спаечного процесса подсчитывалось количество пациентов с сочетанием этих факторов.

Данные об анализе структуры причин спаечного процесса в малом тазу представлены в табл. 2.

Таблица 2

Структура этиологических факторов спаечного процесса (n = 752)

Причина спаечного процесса в малом тазу	Абсолютный показатель	%
Тазовые перитонеальные спайки (послеинфекционные)	150	19,9
Послеоперационные спайки	103	13,7
Спайки, связанные с эндометриозом	109	14,5
Сочетание ТПС и послеоперационных спаек	166	22,1
Сочетание эндометриоза и послеоперационных спаек	143	19,0
Сочетание ТПС и спаек, связанных с эндометриозом	81	10,8
Всего	752	100

Проведенный анализ свидетельствуют о том, что лишь в 48,1% случаев возможно установить единственную причину формирования спек в малом тазу; при этом практически у каждой 5-й больной диагностированы ТПС. В 32,9% случаев указания в анамнезе на воспалительные заболевания придатков матки сочетаются с перенесенными оперативными вмешательствами и наличием эндометриоза.

Анализ стадии распространенности спаечного процесса, диагностированного при проведении лапароскопии, показал преобладание пациенток с III–IV ст. (согласно классификации AFS) — 472 (62,8%); пациенток с малыми формами распространения спаечного процесса (I–II ст.) было 280 (37,2%), независимо от этиологического фактора ($p < 0,05$).

ТПС I–II стадии распространения были диагностированы у 65 (38%), III–IV стадии — у 93 (62,0%) больных ($p < 0,05$), послеоперационные спайки I–II стадии распространения были выявлены у 38 (36,9%), III–IV стадии распространения — у 65 (63,1%) пациенток ($p < 0,05$). При спайках, ассоциированных с эндометриозом, наблюдалась такая же закономерность: 34 (31,2%) больных с I–II стадией распространения спаечного процесса и 75 (68,8%) — с III–IV стадией ($p < 0,05$). При спайках сочетанной этиологии у 259 (66,4%) пациенток преимущественно была выявлена III–IV стадия распространения спаечного процесса, I–II стадия была диагностирована у 131 (33,6%) больных ($p < 0,05$).

Таким образом, структура распространенности не зависела от этиологического фактора, но случаи выраженного спаечного процесса преобладали в структуре хирургической патологии. Эта закономерность сохранялась при наличии сочетанных этиологических факторов.

Спайки в малом тазу — это цена адаптации организма к воздействию гипоксии. Гипоксия — это вызванный внешним воздействием патологический процесс, при крайнем значении которого в условиях генетической предопределенности брюшина малого таза реагирует формированием спаек. Таким образом, было решено проанализировать экзогенные и эндогенные факторы риска, способствующие формированию спаек, и проанализировать их взаимосвязь со стадией спаечного процесса.

Экзогенные факторы риска спайкообразования — это внешние факторы, сила влияния которых, как правило, превышает зону адаптации организма и приводит к формированию спаек. Эндогенные факторы риска — это генетически обусловленные особенности, снижающие адаптивные возможности организма, что в условиях гипоксии становится причиной спайкообразования. Комбинация экзогенных и эндогенных факторов риска существенно повышает вероятность формирования спаечного процесса и стадии его распространения.

В группе ретроспективного исследования было решено проанализировать влияние экзогенных факторов риска в зависимости от этиологического фактора на распространенность спаечного процесса в малом тазу.

В анамнезе у 372 (49,5%) пациенток были указания на перенесенные оперативные вмешательства, у 355 (47,2%) — на перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза различной этиологии, у 311 (41,3%) больных был диагностирован эндометриоз. Несоответствие числа пациенток общему количеству наблюдений объясняется сочетанием у одной пациентки нескольких причин формирования спаек. Из представленных данных видно, что доля этиологических факторов риска в структуре этой патологии достоверно не различалась ($p > 0,05$).

У пациенток с оперативными вмешательствами в анамнезе был проведен анализ 79 клинико-анамнестических факторов, в том числе:

1) хирургический доступ;
2) профиль оперативного лечения;
3) объем оперативных вмешательств;
4) срочность выполнения оперативных вмешательств;
5) наличие дренирования брюшной полости;
6) количество перенесенных оперативных вмешательств;
7) давность перенесенного оперативного вмешательства.

Таблица 3

Основные особенности предшествующих хирургических вмешательств у пациенток с послеоперационными спайками в малом тазу (n, %)[1]

Показатель		Группа	
		1-я (I–II стадия, n = 137)	2-я (III–IV стадия, n = 235)
Хирургический доступ	лапароскопия (n = 151)	77 (50,9)	74 (49,1)
	лапаротомия (n = 221)	60 (27,1)	161 (72,9)*

Показатель		Группа	
		1-я (I–II стадия, n = 137)	2-я (III–IV стадия, n = 235)
Профиль оперативного лечения	акушерско-гинекологические операции* (n = 147)	60 (40,8)	87 (59,2)
	операции на брюшной полости (n = 105)	64 (60,1)	41 (39,9)*
	акушерско-гинекологические и на брюшной полости (n = 120)	13 (10,8)	107 (89,2)*
Экстренность операции	плановые (n = 229)	113 (49,3)	116 (50,7)
	экстренные (n = 111)	30 (27)	81 (73)*
Дренирование брюшной полости	да (n = 197)	35 (17,7)	162 (82,3)*
	нет (n = 295)	132 (44,7)	163 (55,3)
Давность перенесенных оперативных вмешательств (последнего)	менее 1 года (n = 62)	27 (43,5)	35 (56,4)
	более 1 года (n = 310)	146 (47,1)	164 (52,9)

Примечание. Для оценки значимости расхождения частот использовался критерий χ^2.

[1] При наличии в анамнезе нескольких оперативных вмешательств, выполненных различными доступами, расчет вели по лапаротомическому доступу.

* $p < 0,05$ относительно 1-й группы.

Результаты анализа основных экзогенных факторов риска при наличии послеоперационных спаек различных стадий распространения представлены в табл. 3 и 4.

Согласно проведенному анализу данных, при оперативном вмешательстве лапароскопическим доступом в анамнезе частота встречаемости спаечного процесса I–II стадии распространения достоверно не отличалась от частоты спаечного процесса III–IV стадии ($p > 0,05$). При проведении лапаротомии частота распространенного спаечного процесса достоверно выше и превышала частоту малых форм в 2,7 раза ($p < 0,01$). Анализ распространенности спаечного

процесса в зависимости от профиля хирургического вмешательства (гинекологическое/хирургическое), выполненного ранее, продемонстрировал достоверные отличия между группами.

Таблица 4

Объемы предшествующих хирургических вмешательств у пациенток с послеоперационными спайками в малом тазу (*n*, %)[1]

Показатель	Группа	
	1-я (I–II стадия, *n* = 137)	2-я (III–IV стадия, *n* = 235)
Миомэктомия (*n* = 72)	21 (29,2)	51 (70,8)*
Удаление матки (*n* = 8)	5 (62,5)	3 (37,5)
Адгезиолизис при выраженном спаечном процессе (*n* = 70)	28 (40,0)	42 (60,0)*
Цистэктомия, коагуляция или резекция яичников (*n* = 47)	33 (70,2)	14 (29,8)*
Операции на маточных трубах (*n* = 52)	33 (63,5)	19 (36,5)
Иссечение очагов эндометриоза (*n* = 64)	41 (64,1)	23 (35,9)*
Тубэктомия (*n* = 12)	8 (66,7)	4 (33,3)*
Кесарево сечение (*n* = 60)	45 (75,0)	15 (25,0)*
Холецистэктомия (*n* = 25)	22 (88,0)	3 (12,0)*
Аппендэктомия (*n* = 184)	80 (43,5)	104 (56,5)
Ушивание язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (*n* = 8)	3 (37,5)	5 (62,5)*
Грыжесечение (*n* = 5)	3 (60,0)	2 (40,0)
Ревизия брюшной полости в связи внутрибрюшным кровотечением после травмы (*n* = 3)	0	3 (100)*

Примечание. Для оценки значимости расхождения частот использовался критерий χ^2.

[1] При наличии в анамнезе нескольких оперативных вмешательств, выполненных различными доступами, в расчетах использовался лапаротомический доступ.

* $p < 0,05$ относительно 1-й группы.

При операциях на брюшной полости отмечалась I–II стадия распространения спаечного процесса в малом тазу, при этом число распространенных форм достоверно ниже. Максимальное количество больных с III–IV стадией спаечного процесса зарегистрировано при операциях повторных на различных отделах брюшной полости — 89,2 против 10,8% (соответственно, акушерско-гинекологических и хирургических; $p < 0,01$).

Наибольшая распространенность спаечного процесса отмечена при ранее выполненных миомэктомии (70,8%), адгезиолизисе при выраженном спаечном процессе (60,0%), а также при хирургических оперативных вмешательствах, сопровождавшихся кровотечением (ушивание язвы желудка или двенадцатиперстной кишки — 62,5%, травма живота — 100%).

Частота распространенных форм спаечного процесса была достоверно выше при экстренных оперативных вмешательствах в анамнезе (у 73,0%), а также в случае дренирования брюшной полости (у 82,3%) в анамнезе ($p < 0,05$). При наличии двух и более оперативных вмешательств в анамнезе, а также при регистрации спаечного процесса в ходе предшествующих операций, частота умеренных и тяжелых форм распространения спаечного процесса была достоверно выше: 73,7 (умеренная форма) против 54,0% (тяжелая форма) и 73,3 против 53,3% соответственно. Давность последнего перенесенного оперативного вмешательства не влияла на выраженность спаечного процесса, диагностированного при лапароскопии.

При обработке матрицы обнаружено, что из 79 параметров только 5 отвечают критериям значимости весовых коэффициентов, силы взаимосвязей и взаимных влияний параметров. Таким образом, были выделены значимые экзогенные факторы риска, связанные с хирургической травмой. К ним относятся:

- лапаротомный доступ ($\phi = 0,439$; $p < 0,01$);
- наличие повторных операций на различных отделах брюшной полости ($\phi = 0,355$; $p < 0,01$);

- определенные объемы оперативного вмешательства (миомэктомия — $\phi = 0{,}478$; $p < 0{,}01$);
- адгезиолизис при выраженном спаечном процессе ($\phi = 0{,}455$; $p < 0{,}01$);
- экстренность предшествующей операции ($\phi = 0{,}219$; $p < 0{,}01$);
- дренирование брюшной полости ($\phi = 0{,}324$; $p < 0{,}01$).

К «высокоагрессивным» факторам оперативных вмешательств, как показало проведенное исследование, можно отнести лапаротомный доступ, дренирование брюшной полости, экстренность выполнения операции, а также ряд объемов оперативного лечения в гинекологии (миомэктомия, адгезиолизис при выраженном спаечном процессе).

У пациенток с ТПС и воспалительными заболеваниями придатков матки в анамнезе был проведен анализ 57 экзогенных факторов риска спайкообразования, в том числе:

1) инфекционный агент;
2) количество эпизодов обострения;
3) использование внутриматочных средств (ВМС) или комбинированных оральных контрацептивов (КОК);
4) количество абортов и неразвивающихся беременностей в анамнезе;
5) осложнения предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Результаты анализа экзогенных факторов риска, связанных с воспалением, при ТПС различных стадий распространения представлены в табл. 5.

Как следует из проведенного анализа, наиболее часто формирование спаечного процесса III–IV стадии распространения связано с хламидийной (72,6%), гонорейной инфекцией (72,4%), а также сочетанием инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (61,9%). Частота эпизодов обострения достоверно не влияла на выраженность спаечного процесса, верифицированного при лапароскопии.

Таблица 5

Основные особенности экзогенных факторов риска, связанных с воспалением, при ТПС

Фактор риска		Группа	
		1-я (I–II стадии, n = 133)	**2-я (III–IV стадия, n = 222)**
Инфекционный агент	хламидийная инфекция (n = 106)	29 (27,4)	77* (72,6)
	гонорейная инфекция (n = 29)	8 (27,6)	21* (72,4)
	инфекции неспецифической или неуточненной этиологии (n = 115)	56 (48,7)	59 (51,3)
	сочетанные специфические (n = 105)*	40 (38,1)	65* (61,9)
Количество эпизодов обострения	однократно (n = 160)	64 (40,0)	96 (60)
	неоднократно (n = 195)	69 (35,3)	126* (64,7)
Давность перенесенного воспалительного процесса	менее 1 года (n = 63)	26 (38,8)	37* (61,2)
	от 1 до 3 лет (n = 109)	42 (38,5)	67* (61,5)
	более 3 лет (n = 183)	65 (35,5)	118* (64,5)
Контрацептивное поведение	использование ВМС (n = 72)	21 (29,2)	51* (70,8)
	КОК (n = 160)	75 (46,9)	85 (53,1)
Количество абортов и неразвивающихся беременностей в анамнезе	1 (n = 95)	43 (45,3)	52 (54,7)
	2 и более (n = 89)	28 (31,5)	61* (68,5)
Осложнения предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями органов малого таза	да (n = 62)	13 (21)	49* (79)
	нет (n = 188)	108 (57,4)	80 (42,6)

Примечание. * $p < 0{,}05$ относительно 1-й группы.

Это можно объяснить, по всей видимости, различной вирулентностью микроорганизмов, вызвавших воспалительный процесс в придатках матки. При наличии указания в анамнезе на перенесенные инфекции неспецифической или неуточненной этиологии, частота спаечного процесса I–II и III–IV стадий достоверно не отличалась (48,7 и 51,3% соответственно) ($p > 0,05$). В данной ситуации доминирующим при равной вирулентности микроорганизмов явились внутренние факторы риска, обусловленные генетически.

Давность перенесенного воспалительного заболевания органов малого таза также не оказывала влияния на степень распространенности спаечного процесса. Использование ВМС в анамнезе значительно увеличивало (практически в 2,5 раза) вероятность спаечного процесса тяжелых форм распространения ($p < 0,05$).

Распространенность хламидийной инфекции резко повысилась за последние несколько лет, опередив гонорею в структуре основных причин воспалительных заболеваний органов малого таза и ИППП [294]. Такая статистика частично связана с широким внедрением более точных методов выявления возбудителя, но, кроме того, отражает увеличение общей инфицированности. 20 лет назад в скандинавских странах распространенность инфекций хламидийной и гонококковой этиологии была приблизительно одинаковой, тогда как теперь в 90% случаев приходится на долю хламидий, и только в 10% — гонореи.

Изменение отношения к ИППП связано, по-видимому, с осознанием их значения и разнообразием методов лечения. Как следствие, большое число мужчин и женщин с признаками генитальной инфекции обращаются к специалистам. Однако это мало влияет на распространение инфекции, т.к. у каждой 3-й женщины она протекает бессимптомно.

У 51,8% женщин с ТПС были искусственные аборты в анамнезе; если абортов было 2 и более, частота спаечного процесса III–IV стадии распространения составила 70,0%.

Осложнения беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями органов малого таза, были выявлены у 17,5% пациенток, а при наличии осложнений частота спаечного процесса III–IV стадий возрастала до 79,0% ($p < 0,05$).

При обработке матрицы обнаружено, что из 57 параметров только 4 отвечают критериям значимости весовых коэффициентов, силы взаимосвязей и взаимных влияний параметров.

Таким образом, были выделены значимые экзогенные факторы риска спайкообразования, связанные воспалительными заболеваниями придатков матки. К ним относятся:

- наличие специфических инфекций и их сочетаний ($\phi = 0,854$; $p < 0,0001$);
- использование ВМС ($\phi = 0,337$, $p < 0,01$);
- 2 и более абортов в анамнезе ($\phi = 0,432$, $p < 0,01$);
- наличие осложнений беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями придатков матки ($\phi = 0,641$, $p < 0,01$).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ позволил установить роль этиологических экзогенных факторов спайкообразования в формировании спаечного процесса. Выделены экзогенные факторы, связанные с хирургической травмой и воспалением, способствующие формированию спаечного процесса распространенных форм.

К «высокоагрессивным» факторам оперативных вмешательств относятся: дренирование брюшной полости, экстренность выполнения операции, а также ряд объемов оперативного лечения в гинекологии (миомэктомия, адгезиолизис при выраженном спаечном процессе). К значимым экзогенным факторам риска спайкообразования, которые связаны с воспалением, относятся: специфические инфекции, использование ВМС, два и более абортов в анамнезе, наличие осложнений предшествующих беременностей и родов, связанных с воспалительными заболеваниями придатков матки.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными отечественной литературы о том, что в структуре интраоперационных диагнозов больных с послеоперационными спайками преобладают выраженные формы спаечного процесса [52] (подобные исследовании при поствоспалительных спайках не проводились).

Это подтверждает актуальность изучаемой темы, а также сложность диагностики и профилактики данного патологического процесса. Ретроспективный анализ показывает, что практический врач наиболее часто сталкивается с выраженным спаечным процессом, а это усложняет проведение оперативного лечения, а также ухудшает отдаленные результаты лечения.

Считается, что лапароскопический доступ является оптимальным в отношении формирования послеоперационных спаек [4; 183]. Однако, согласно данным рандомизированного исследования, в ходе которого сравнивали результаты лапаротомического и лапароскопического доступов при дистальных спайках в малом тазу у 224 пациенток с бесплодием, достоверных отличий в частоте наступления беременности в течение 24 месяцев послеоперационного наблюдения не выявлено (43,7 и 41,6% соответственно) [296]. Доказано также, что распространенность и тяжесть спаечного процесса достоверно снижаются в результате проведенного лапароскопического адгезиолизиса. При этом первоначальная распространенность не определяет степень выраженности рецидива [218]. Это не совпадает с данными отечественных исследований, показавших, что отдаленные результаты устранения острой кишечной непроходимости зависят от степени травматичности операции и связанного с этим рецидива адгезивного процесса [11].

Полученные нами результаты отчасти согласуются с данными литературы, в которых показано, что оперативные вмешательства по поводу различных невоспалительных гинекологических заболеваний, независимо от вида операционного доступа, в 81% случаев приводят к возникновению спаечного процесса (его частота после чревосечения составила 89,2%, после лапароскопических операций 71,5%) [41]. Но данные настоящего исследования уточняют литературные: при оперативном вмешательстве лапаротомическим доступом вероятность формирования распространенных (а не малых) форм спаечного процесса существенно выше, чем при лапароскопии.

ГЛАВА 5

Эндоскопическая характеристика спаек. Фенотипические особенности больных. Особенности системного и локального ангиогенеза, маркеры пролиферации в спайках малого таза

5.1. Клинико-статистический анализ состояния здоровья пациенток

В клиническое проспективное исследование были включены 535 пациенток репродуктивного возраста с ТПС, отобранные после проведенного оперативного вмешательства лапароскопическим доступом в отделении реконструктивно-пластической и экстренной гинекологии городской клинической больницы №79 г. Москвы.

В 1-ю группу вошли 175 (32,7%) обследованных пациенток с ТПС I–II стадии распространения, которым была проведена лапароскопия по тем или иным показаниям; во 2-ю группу — 325 (60,8%) женщин с диагностированными при лапароскопии ТПС III–IV стадии распространения; в 3-ю — 35 (6,5%) пациенток без спаечного процесса в малом тазу после стерилизации лапароскопическим доступом.

Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья пациенток с тазовыми перитонеальными спайками показал, что группы были сопоставимы по основным анализируемым параметрам.

Однако в ходе исследования были выявлены следующие различия:

- у пациенток с III–IV стадиями распространения был наиболее выражен сенсорный компонент боли (Short-Form McGill Pain Questionnaire by Pain Extent Group) при описании тазовой боли и диспареунии (4,77 ± 0,46 и 3,94 ± 0,26 соответственно), а не аффективный;
- у пациенток с распространенными формами спаечного процесса наблюдались в большем количестве случаев более выраженные нарушения анатомии маточных труб за счет «склеивания» придатков матки с соседними органами малого таза (что не отражает классификация AFS, учитывающая только сращения маточных труб и яичников); при этом в половине случаев выявлены сращения левых придатков матки с кишечником (левая маточная труба — 56,9%, левый яичник — 51,7%);
- частота встречаемости жидкостных образований в малом тазу (гидросальпинкс, серозоцеле) составила 72,2% среди пациенток с III–IV стадиями распространения спаечного процесса, что повлияло на степень сложности хирургического лечения, а также отдаленные результаты;
- оценка результатов хромогидротубации у пациенток с ТПС и бесплодием показала, что окклюзия маточных труб диагностирована у всех, независимо от стадии распространения спаечного процесса. Доминировала двусторонняя дистальная окклюзия при III–IV стадии распространения спаечного процесса (40,6%); односторонняя (частичная) дистальная непроходимость была выявлена в 24,8% случаев, при этом проксимальная частичная или полная окклюзия встречались достоверно реже (в 11,3 и 8,3%).

В проведенном исследовании показано, что пациентки с различными стадиями спаечного процесса имели различные клинические проявления заболевания, при этом были

сопоставимы по основным клинико-анамнестическим параметрам. Согласно полученным данным, сенсорный компонент наиболее выражен был при описании тазовой боли и диспареунии, при этом пациентки с III–IV стадией распространения спаечного процесса отмечали бóльшую степень его выраженности. Аффективный компонент преобладал при описании альгоменореи, при этом у пациенток 2-й группы он практически в 2 раза превышал подобный показатель у пациенток 1-й группы. Для пациенток обеих групп были характерны боли умеренной и слабой интенсивности. Боли, требующие неоднократного приема анальгетиков, во время менструации отмечали 9% больных из второй группы.

Считается, что болевой синдром при наличии спаечного процесса обусловлен преимущественно снижением подвижности органов, что приводит к стимулированию рецепторов растяжения либо гладкомышечных клеток структур, вовлеченных в данный процесс, либо брюшной стенки [128]. Этот факт дал основание предполагать наличие болевых рецепторов, которые генерируют подобные импульсы. Наличие нервных окончаний в тазовых и нетазовых перитонеальных спайках свидетельствует в пользу этой теории [195].

Если говорить непосредственно о спайках брюшины, то доказано, что их натяжение при движении органов относительно друг друга стимулирует интенсивность нервных импульсов, а это может приводить к повышению высвобождения нейропептидов, повышающих чувствительность периферических нервных окончаний и способствующих высвобождению медиаторов воспаления [267]. Более того, растяжение спаек вследствие действия нейропептидов влияет на активность фибробластов и способствует дополнительному депонированию соединительной ткани. Этим фактом можно объяснить преобладание сенсорного компонента тазовой боли и диспареунии, наиболее выраженных при III–IV стадии распространения спаечного процесса.

Еще в 1998 году было установлено, что 78% тазовых спаек содержат нервные окончания. При этом достоверных различий в пропорциональном соотношении и среднем количестве окончаний в зависимости от причины, приведшей к спаечному процессу (послеинфекционные, послеоперационные, эндометриоз), выявлено не было [137]. Степень инфильтрации лимфоцитами и отек был более выражен в эндометриоз-ассоциированных спайках [104]. Также не было выявлено достоверных различий в болевых ощущениях при синдроме хронической тазовой боли у пациентов с наличием и отсутствием нервных окончаний в спайках малого таза [137]. В других исследованиях [243; 261] доказано наличие нервных волокон во всех спайках малого таза независимо от их локализации, размера и давности образования. Тесная связь нервных волокон с кровеносными сосудами, обнаруженная при дуальной иммунолокализации и ацетилхолинэстеразной гистохимической реакции, позволяет предположить, что ангиогенез играет важнейшую роль, обеспечивая рост нервных волокон в спайки. Вследствие того, что некоторые нервные волокна не связаны с кровеносными сосудами, возможно, что их рост обусловлен дополнительными импульсами (например, медиаторами воспаления) либо ингибируется плотными фиброзными волокнами спаек.

Влияние иннервации на функционирование спаек пока неизвестно, но, по всей вероятности, нейропептиды участвуют во многих процессах, в том числе и в контроле кровотока и регуляции нейрогенного воспаления.

Не все пациенты с ТПС отмечают наличие боли, однако проведенное исследование позволяет заключить, что большинство спаек содержат нервные окончания. Предполагается, что не все нервы являются функционирующими, либо им требуется более существенная стимуляция (имеют иной порог чувствительности) для передачи болевого импульса. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что чем более выражен спаечный процесс, тем сильнее болевой синдром, причем преобладает его сенсорный,

а не аффективный компонент, что, видимо, связано с изменением структуры спайки как ткани при увеличении распространенности спаечного процесса.

5.2. Эндоскопическая характеристика спаек

Пациенткам 1-й и 2-й групп была произведена лапароскопия по общепринятой методике.

Решение о сохранении маточных труб при дистальной их окклюзии различной степени у пациенток с бесплодием принималось на основании литературных данных [67], согласно которым наиболее перспективными считаются следующие условия:

- отсутствие реконструктивно-пластических операций на маточных трубах;
- I–II степень дистальной окклюзии маточных труб;
- незначительные изменения толщины стенки маточной трубы;
- эндосальпинкс с выраженными или слабовыраженными складками.

Чтобы полнее описать эндоскопическую картину спаечного процесса в малом тазу, оценивали локализацию спаек по органам, дополнительно вовлеченным в спаечный процесс. Примеры спаек маточной трубы с широкой и круглой маточными связками представлены на рис. 1 и 2.

Условно оценивали сращения:

- яичник — широкая маточная связка, маточная труба, матка, передняя брюшная стенка, придатки противоположной стороны, сальник, кишечник;
- маточная труба — широкая маточная связка, матка, передняя брюшная стенка, придатки противоположной стороны, сальник, кишечник.

Локализация спаек в малом тазу в зависимости от стадии распространения спаечного процесса представлена в табл. 6.

Следует отметить, что у $^1/_3$ пациенток 1-й группы с I–II стадией распространения спаечного процесса яичники справа и слева были спаяны с яичниковой ямкой, в 17,9% — справа и в 20,8% — слева яичники имели сращения с широкой маточной связкой, левые придатки достоверно реже были спаяны с кишечником, сальником, чем во 2-й группе (8,9 против 51,8%). Круглая маточная связка ни в одном из случаев в спаечный процесс вовлечена не была.

Рис. 1. Спайка правой маточной трубы с широкой маточной связкой

Рис. 2. Спайка правой маточной трубы с маткой и круглой связкой матки

Таблица 6

Локализация ТПС в зависимости от стадии распространения спаечного процесса (*n*, %)

Орган, вовлеченный в спаечный процесс			Маточная труба		Яичник		$p < 0,05$
			правая	левая	правая	левая	
			a	b	c	d	
Матка	1-я	1	13 (7,42)	15 (8,6)	3 (1,7)	0	$p > 0,05$
	2-я	2	226 (69,5)	153 (47,1)	90 (27,7)	165 (51,0)	d-a, b, c
Широкая маточная связка	1-я	3	0	0	31 (17,7)	36 (20,6)	a, b-c, d
	2-я	4	10 (3,1)	11 (3,4)	61 (18,8)	88 (27,1)	d-a, b
Круглая маточная связка	1-я	5	0	0	0	0	$p > 0,05$
	2-я	6	5 (1,6)	3 (0,9)	0	0	$p > 0,05$
Яичниковая ямка	1-я	7	0	0	48 (27,4)	54 (30,8)	a, b-c, d
	2-я	8	0	0	273 (84,0)	229 (70,5)	a, b-c, d
Крестцово-маточная связка	1-я	9	0	0	0	0	$p > 0,05$
	2-я	10	3 (0,9)	3 (0,9)	12 (3,7)	8 (2,5)	$p > 0,05$
Сальник, кишечник	1-я	11	0 (0)	5 (2,9)	10 (5,7)	16 (9,1)	$p > 0,05$
	2-я	12	29 (8,9)	185 (56,9)	93 (28,6)	168 (51,7)	a-b, d
$p < 0,05$			2-1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	2, 12-1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11	8-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12	8-1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11	

Спайки маточной трубы справа с мочевым пузырем были отмечены у 1 пациентки 2-й группы.

Согласно полученным данным, при III–IV стадии распространения спаечного процесса наиболее часто встречались сращения маточных труб с маткой (справа — в 69,1%, слева — в 48,9%), яичников с обеих сторон — с яичниковой ямкой (справа — в 84,2%, слева — в 70,7%), у каждой 5-й пациентки были отмечены сращения яичников с широкой маточной связкой с обеих сторон. У половины пациенток левые маточные придатки были спаяны с кишечником или сальником.

Достоверных различий в частоте сращения правых и левых придатков матки с органами малого таза у пациенток обеих групп не было выявлено. Более частое наличие спаек левых придатков матки (по сравнению с правыми) с кишечником и сальником объясняется близким анатомическим расположением кишечника по отношению к ним.

Спаечный процесс в области дугласова и переднематочного пространства зарегистрирован только у пациенток с III–IV стадией распространения спаечного процесса в 24 (18,0%) и 6 (4,5%) наблюдений соответственно.

При проведении лапароскопии у 123 (92,5%) пациенток 2-й группы были выявлены признаки хронического сальпингита (утолщение ампулярных и истмических отделов труб, четкообразная деформация, гиперемия серозного покрова, множественные гидатиды, перитубарные спайки). Только у 10 обследованных маточные трубы имели нормальную окраску, просматривались на всем протяжении, фимбриальные отделы были свободны, фимбрии выражены.

Согласно общепринятой методике, всем пациенткам с бесплодием ($n = 200$) во время лапароскопии была проведена хромогидротубация. На момент осмотра в полость матки через наконечник для гистеросальпингографии вводили 5–10 мл 0,05% раствора метиленового синего, что позволяло уточнить локализацию окклюзии маточных труб.

Результаты оценки проходимости маточных труб представлены в табл. 7. Окклюзия маточных труб диагностирована у 67 (38,3%) пациенток 1-й группы и у 133 (40,9%) больных 2-й. Доминировала двусторонняя дистальная окклюзия при III–IV стадии распространения спаечного процесса (40,6%), односторонняя (частичная) дистальная непроходимость была выявлена в 24,8% случаев, при этом проксимальная частичная или полная окклюзия встречались достоверно реже (в 11,3 и 8,3% наблюдений). Достоверных отличий у пациенток 1-й и 2-й групп по частоте встречаемости частичной непроходимости, а также полной сочетанной проксимальной/дистальной окклюзии не выявлено.

Таблица 7

Результаты оценки проходимости маточных труб при хромогидротубации в 1-й и 2-й группах, *n* (%)

Оценка проходимости		Группа		*p*
		1-я	2-я	
Обе маточные трубы проходимы		49 (73,1)	20 (15,03)	< 0,05
Непроходимость одной маточной трубы/сохраненная проходимость второй	дистальная окклюзия	0	30 (22,6)	< 0,05
	проксимальная окклюзия	6 (9,0)	11 (8,3)	> 0,05
Непроходимость обеих маточных труб	проксимальная окклюзия с обеих сторон	12 (17,9)	15 (11,3)	> 0,05
	проксимальная с одной/дистальная с другой	0	3 (2,3)	> 0,05
	двусторонняя дистальная окклюзия	0	54 (40,6)	< 0,05

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$.

Проксимальная полная окклюзия была выявлена только у 9,0% у пациенток с I–II стадией распространения спаечного процесса.

Как следует из приведенных данных, при III–IV стадии распространения спаечного процесса проходимость маточных труб нарушена в 85% случаев, при этом частичная и полная дистальная окклюзия преобладает над проксимальной. Проходимость маточных труб у пациенток 1-й группы в половине случаев (43,3%) также нарушена.

При изучении особенностей и характера ТПС в группе больных с I–II стадией спаечного процесса было отмечено, что спайки определяли в виде прозрачных соединительнотканных тяжей. При III–IV стадии распространения спайки более плотные, с выраженной васкуляризацией, которые нарушают анатомическое расположение органов малого таза, с нечеткими границами между нормальными и патологическими тканями, нередко с облитерацией позадиматочного пространства.

Среди пациенток с умеренной и тяжелой степенью спаечного процесса особого внимания заслуживали больные с наличием жидкостных образований в малом тазу, диагностированных при предварительно проведенном ультразвуковом исследовании (УЗИ) и подтвержденных при лапароскопии. Условно мы бы отнесли их к пациенткам с ТПС «крайне тяжелой степени». К таким образованиям относили гидросальпинксы и серозоцеле (замкнутая область в малом тазу с жидкостным содержимым, отграниченная спайками). Учитывая клиническую значимость формирования таких образований при бесплодии и ТПС, эти пациентки были изучены отдельно. Для лапароскопической оценки степени выраженности дистальной окклюзии маточных труб использовалась классификация AFS [156]. Средней степени окклюзии соответствовала сумма баллов от 1 до 3, умеренной — от 4 до 10, тяжелой — более 10 баллов (согласно классификации).

В доступной литературе не представлены данные для классификации жидкостных образований в малом тазу (серозоцеле), связанные с наличием спаек. Как правило, серозоцеле имеет неправильную форму, с чем и связаны трудности при проведении классификации. Для удобства

и единства расчетов, учитывая сходство с дистальной окклюзией маточных труб (формирование образования в малом тазу с наличием жидкости), была разработана нижеследующая система.

В целом, серозоцеле может изменять свою форму и размер в зависимости от точек «спаивания» и количества содержащейся жидкости. При определенных условиях это может быть геометрическая фигура в виде шара. Измерить диаметр этого шара при лапароскопии достаточно сложно. Но представляется возможным измерить объем содержащейся в нем жидкости. Для этого была разработана следующая методика:

- во время лапароскопии брали жидкость, содержащуюся в серозоцеле;
- измеряли ее объем (в мл);
- по формуле (объем = $^4/_3\pi R^3$) находили радиус и соответственно диаметр серозоцеле.

Учитывая тот факт, что в классификации AFS [156] с целью оценки дистальной окклюзии маточных труб использовались 3 ключевые точки для измерения диаметра расширенной маточной трубы (до 3 см, от 3 до 5 см, более 5 см), было предложено разделять серозоцеле по этому же принципу:

- при диаметре до 3 см — серозоцеле средней степени;
- от 3 до 5 см — умеренной;
- более 5 см — тяжелой степени.

При наличии нескольких серозоцеле диаметры их складывали, а общий диаметр учитывали при оценке данной формы спаечного процесса в малом тазу.

Общее количество пациентов с жидкостными образованиями в малом тазу составило 96 (72,2%), из них у 78 (58,6%) пациенток был диагностирован только гидросальпинкс, у 9 (6,8%) — серозоцеле и у 9 (6,8%) — сочетание данной патологии.

Характеристика жидкостных образований в малом тазу у пациентов с умеренной и тяжелой степенью спаечного процесса представлена в табл. 8.

Таблица 8

Распределение пациенток (в %) в зависимости от степени тяжести дистальной окклюзии маточных труб и тяжести серозоцеле*

Жидкостные образования в малом тазу	Степень тяжести патологии (n = 96)			$p < 0,05$
	средняя (1)	умеренная (2)	тяжелая (3)	
Гидросальпинкс односторонний	11 (11,5)	12 (12,5)	5 (5,2)	3–1, 2
Гидросальпинкс двусторонний	31 (32,3)	11 (11,5)	8 (8,3)	1–2, 3
Серозоцеле	3 (3,4)	4 (4,5)	2 (2,3)	$p > 0,05$
Всего	45 (46,9)	27 (28,1)	15 (15,6)	3–1, 2

* Результаты степени тяжести дистальной окклюзии маточных труб при сочетании с серозоцеле в таблице не приведены.

Данные, полученные нами, свидетельствуют о том, что при жидкостных образованиях в малом тазу чаще встречаются средние формы дистальной окклюзии маточных труб и серозоцеле (46,9%), при этом частота встречаемости тяжелой формы достоверно ниже ($p < 0,05$). Частота одностороннего гидросальпинкса в структуре жидкостных образований в малом тазу составляет 29,1%, двусторонняя дистальная окклюзия встречается в 52,0% случаев.

При наличии одностороннего гидросальпинкса достоверно реже выявлялась тяжелая форма (5,2%), при этом практически у каждой 10-й пациентки наблюдались его средняя или умеренные формы. В случае двустороннего гидросальпинкса у пациенток с ТПС, включенных в это исследование, в структуре жидкостных образований преобладали средние формы дистальной окклюзии (32,3%). Встречаемость различных степеней тяжести серозоцеле достоверно не различалась.

Итак, результаты проведенного исследования показали, что **у** пациенток с III–IV стадией распространения спаечного процесса, во-первых, имеют место более выраженные нарушения анатомии маточных труб за счет час-

того «склеивания» придатков матки с соседними органами малого таза (это не отражено в классификации AFS, учитывающей только сращения маточных труб и яичников); а во-вторых, в половине случае в спаечный процесс были вовлечены кишечник и сальник.

Частота двусторонней и односторонней проксимальной окклюзии достоверно не отличалась у пациенток с различными стадиями спаечного процесса в малом тазу. Маточные трубы были проходимы с обеих сторон в 73,1% случаев у пациенток 1-й группы, в 15,03% случаев — во 2-й.

Таким образом, частота встречаемости жидкостных образований в малом тазу (гидросальпинкс, серозоцеле) достигала 72,2% при III–IV стадии распространения спаечного процесса. Предложенная формула для расчета диаметра серозоцеле позволяет более точно описывать и классифицировать их распространенность. Двусторонняя дистальная окклюзия у пациенток с ТПС и бесплодием преобладала в структуре жидкостных образований и превышала частоту выявления односторонней окклюзии практически в 2 раза (52 и 29,1% соответственно). В случае наличия ТПС частота тяжелых форм жидкостных образований в малом тазу составляла всего 15,6%. В 9,4% случаев у пациенток с III–IV стадией распространения ТПС регистрировали серозоцеле различной степени тяжести. В 6,8% случаев отмечали сочетание наличия гидросальпинкса и серозоцеле.

5.3. Фенотипические особенности больных

С учетом данных литературы о генетической детерминированности спаечного процесса, проанализирована частота встречаемости внешних фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани у пациенток с различными стадиями распространения тазовых перитонеальных спаек, а также у пациенток группы контроля.

Проанализирована частота встречаемости внешних фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани [75] у пациенток с различными стадиями распространения ТПС, а также в контрольной группе. В анализ включены признаки, которые возможно было оценить на основании осмотра пациенток, измерения необходимых параметров тела, а также выяснения анамнеза жизни и наличия хронических заболеваний (примеры представлены на рис. 3 и 4).

Частота встречаемости внешних признаков дисплазии соединительной ткани у пациенток с ТПС различных стадий распространения, а также в контрольной группе представлена в табл. 9.

Таблица 9

Частота встречаемости внешних фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани у пациенток с ТПС, *n* (%)

Признак	Группа; количество больных, *n* (%)			$p < 0,05$
	1-я (1); 175 (32,7)	2-я (2); 325 (60,8)	3-я (3); 35 (6,5)	
Сколиотическая деформация позвоночника	51 (29,1)	203 (62,4)	4 (11,4)	1-2, 3; 2-3
Плоскостопие	88 (50,2)	286 (88,0)	6 (17,1)	1-2, 3; 2-3
Нарушение роста и скученность зубов	58 (33,1)	189 (58,1)	1 (2,8)	1-2, 3
Тонкая, легкоранимая кожа	60 (34,2)	170 (55,2)	0	1-2, 3
Множественные пигментные пятна	24 (13,7)	82 (26,6)	0	1-2, 3; 2-3
Келоидные рубцы	42 (24,0)	156 (48,0)	0	1-2, 3; 2-3
Миопия	67 (38,2)	208 (64,0)	3 (8,5)	1-2, 3
Образование гематом при незначительных травмах	65 (37,1)	251 (77,2)	1 (2,9)	1-2, 3; 2-3
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	21 (12,0)	118 (36,3)	0	1-2, 3; 2-3

Примечание. Статистические различия рассчитывали с помощью критерия χ^2.

Рис. 3. Арковидное нёбо

Рис. 4. Нарушение роста и скученность зубов

Согласно полученным данным, при различных стадиях распространения ТПС выявлены существенные различия по частоте встречаемости того или иного признака наследственного нарушения соединительной ткани. Более того, частота встречаемости всех признаков у пациенток с ТПС достоверно выше, чем частота встречаемости их в группе контроля. Согласно полученным данным, во 2-й группе наиболее часто регистрировали плоскостопие (88,0%), образование гематом при незначительных травмах (77,2%),

миопию и сколиотическую деформацию позвоночника (62,4%). Наиболее частым признаком у пациенток в 1-й группе было плоскостопие (50,2%), примерно у 30,0% больных в равной мере встречали различную комбинацию признаков (сколиотическая деформация позвоночника, нарушение роста зубов, миопия, а также образование гематом при незначительных травмах).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток со спаечным процессом в малом тазу, связанным с воспалительными заболеваниями придатков матки, выявляются, в отличие от контрольной группы, фенотипические признаки наследственных нарушений соединительной ткани. При III–IV стадии распространения спаечного процесса частота встречаемости того или иного признака достоверно выше.

На следующем этапе исследования проанализировали количество различных внешних фенотипических признаков соединительной ткани в группах с различными стадиями распространения спаечного процесса с целью классификации существующих фенотипических отклонений. На основании этого подсчета, были выявлены следующие фенотипические особенности.

I. Фенотипические группы у пациенток с I–II стадией распространения спаечного процесса (n = 175):

1) пациентки без фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани — 45 (25,7%);
2) диспластическая стигматизация (наличие 3–5 малых внешних критериев дисплазии) у 125 (71,43%);
3) неклассифицируемый фенотип (выявление не менее 6 малых внешних и/или висцеральных критериев дисплазии) — 1 (1,5%);
4) элерсоподобный фенотип (диагностируется при наличии не менее 2 малых критериев вовлечения кожи) — 0.

II. Фенотипические группы у пациенток с III–IV стадией распространения спаечного процесса в малом тазу (n = 325):

1) пациентки без фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани — 22 (6,7%);
2) повышенная диспластическая стигматизация (наличие 3–5 малых внешних критериев дисплазии) у 44 (13,5%) больных;
3) неклассифицируемый фенотип (выявление не менее 6 малых внешних и/или висцеральных критериев дисплазии) — 229 (70,5%) больных;
4) элерсоподобный фенотип (диагностируется при наличии не менее 2 малых критериев вовлечения кожи) — 29 (8,9%).

Проведенный анализ позволил выявить интересную закономерность: при I–II стадии распространения спаечного процесса в малом тазу, наиболее часто выявлялся фенотип в виде повышенной диспластической стигматизации (около 70,0%). Это означает, что практически у каждой 2-й пациентки возможно было обнаружить от 3 до 5 признаков, свидетельствующих о дисфункции соединительной ткани. При этом ни в одном из случаев не было зафиксировано наличия элерсоподобного фенотипа. При перитонеальных спайках III–IV стадии распространения у каждой 2-й больной выявлялось более 6 фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, что позволило отнести их в группу «неклассифицируемого фенотипа». Элерсоподобный фенотип был выявлен в 9,0% случаев.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что увеличение степени распространенности спаечного процесса регистрировали у пациенток с высокой выраженностью внешних фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани.

Спайка малого таза является производным соединительной ткани. Роль фактора роста соединительной ткани (ФРСТ) и его участие в формировании спаек доказана около 10 лет назад [181]. Согласно оригинальным данным [235], гистопатологическая структура спаек представлена: мононуклеарными клетками, фибробластами, адипоцитами, эндотелиальными клетками сосудов, а также коллагеновыми волокнами. Перечисленные компоненты спаек, согласно проведенному исследованию, находятся в определенном соотношении. В литературе представлены также данные о том, что фибробласты спаек имеют определенный фенотип. В них регистрируют по сравнению с нормальными фибробластами повышенный уровень коллагена I, фибронектина, матриксной металлопротеиназы-1, тканевой металлопротеиназы-1, ИЛ-10 и пониженный уровень тканевого плазминогена [281]. Интересны также данные о том, что при смешанных врожденных нарушениях структуры и функции соединительной ткани имеет место также и ангиогенный дисбаланс [174].

Фенотип — это особенности строения и жизнедеятельности организма, обусловленные взаимодействием его генотипа с условиями среды. Не исключено, что склонность к формированию спаек обусловлена гено- и фенотипически, представляя собой один из вариантов наследственных нарушений соединительной ткани.

Проведенный анализ литературных данных позволил выделить лишь незначительное количество сообщений, посвященных генетической обусловленности формирования спаечного процесса в малом тазу. Так, в одном из исследований показано, что большое количество физиологических процессов имеет циркадные вариации с учетом, так называемых Clock-генов, расположенных в супрахиазматических ядрах, а также в периферических органах (таких как сердце, мозг, селезенка, легкие, печень, почки, скелетная мускулатура и почки). Функция медиаторов, вовлеченных в регуляцию процессов воспаления, фибринолитическую и антикоагулянтную активность, контролируется этими генами. Авторами сделано предположение о том, что некий «разрыв» в функционировании Clock-системы играет ключевую роль в формировании спаек и объясняет индивидуальные проявления у разных пациентов [202].

Роль генетических факторов в формировании спаечного процесса доказана также в исследовании, посвященном изучению генетического потенциала клеток у пациенток

с миомой матки, келоидными рубцами и перитонеальными спайками. Тканеспецифичные различия были основаны не на наличии или отсутствии уникальных генов, а на уровне экспрессии селективных генов, кодирующих формирование этих патологических процессов и регулирующих рост клеток, апоптоз, воспаление и ангиогенез [43; 190]. В данном исследовании миома матки также рассматривается как производное соединительной ткани, что позволяет объединить изучаемые процессы в пределах одного исследования.

До сих пор до конца не известно, почему при наличии одних и тех же воспалительных заболеваний органов малого таза (например, хламидийная инфекция) тазовые перитонеальные спайки и бесплодие формируются не у всех женщин. Но в доступной литературе нет исследований, посвященных изучению особенностей дерматоглифических признаков больных с этой патологией. Роль генетических факторов в формировании спаек наиболее активно изучается у пациентов с эндометриоз-ассоциированными спайками [188; 242].

Уже более века дерматоглифика остается информативным источником и предметом изучений в криминалистике и медицине (рис. 5).

Так, в работах ряда авторов рассматриваются вопросы диагностики свойств человека по следам рук [64]. В различных областях медицины проводятся исследования, посвященные изучению дерматоглифических особенностей различных заболевания (хронический пылевой бронхит, поликистоз яичников, рак яичников и др.) [23; 55; 273].

В настоящем исследовании проведено дерматоглифическое исследование у 535 пациенток с ТПС. Несмотря на то, что вышеуказанный метод является вспомогательным, он позволяет несколько расширить наши представления о генезе заболевания. Полученные данные свидетельствуют о снижении гребневого счета cd и увеличении расстояния d–c (мм) у пациенток с ТПС и бесплодием. При этом

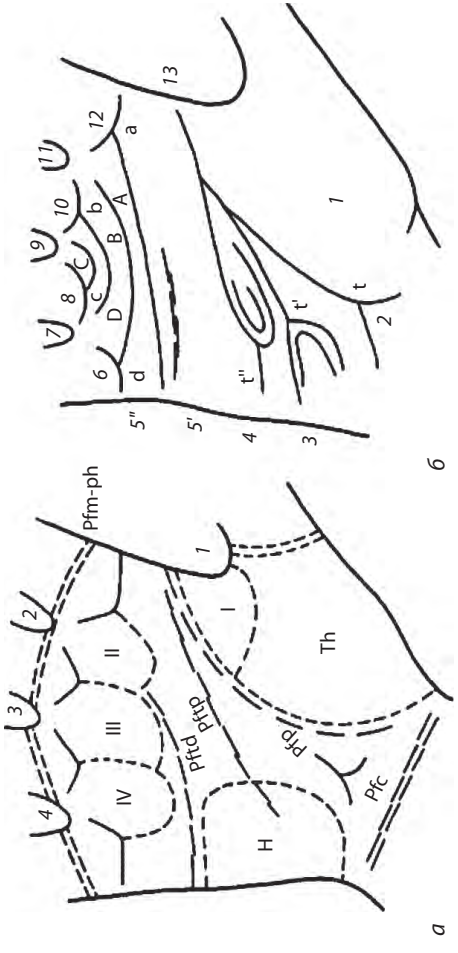

Рис. 5. Схема ладонной топографии (*а*), ладонных полей, тирадиусов, линий и узоров (*б*) [161]:

а: 1–4 — межпальцевые промежутки, I–IV — межпальцевые подушечки; Th — тенар; H — гипотенар, Pfm-ph — пястно-фаланговые сгибательные складки; Pftd — дистальная поперечная сгибательная складка; Pftp — проксимальная поперечная сгибательная складка; Pfp — сгибательная складка большого пальца; Pfc — запястная-сгибательная складка; *б*: 1–3 — ладонные поля, a, b, c, d — пальцевые тирадиусы; A, B, C, D — главные ладонные линии, t, t', t» — карпальный, промежуточный и центральный осевые тирадиусы

выявленные изменения наиболее выражены у пациенток с III–IV стадией распространения спаечного процесса. Обращает на себя внимание асимметрия показателя гребневого счета cd на правой и левой руках у всех пациенток с ТПС.

У больных обследуемых групп также выявлена достоверно более высокая частота наличия осевого трирадиуса и наличия поперечной четырехпальцевой борозды по сравнению с показателями группы контроля, однако данный показатель не различается в зависимости от стадии распространения спаечного процесса. В целом, встречаемость дерматоглифических стигм выше при наличии спаечного процесса по сравнению с нормативными показателями пациенток контрольной группы.

Гребневый счет появляется с 10–13-й недели внутриутробной жизни в виде неровностей базальной поверхности эпидермиса и выступов в подлежащую дерму, постепенно распространяясь на всю поверхность пальцевой подушечки и ладони. Учитывая, что гребешковый счет остается неизмененным на протяжении всей жизни и фактически не подвержен влиянию внешней среды [139], его показатели могут быть учтены вне зависимости от возраста.

Известно, что гребневой счет относится к тому типу маркеров, которые могут быть использованы для косвенного определения позиционной информации [2; 68]. Согласно концепции позиционной информации, предложенной Вольпертом [320], информация о месте расположения клетки детерминирует ее дальнейшую дифференцировку. Эта информация, сообщаемая клетке, содержит указание о ее местоположении по отношению к другим клеткам, и именно эта информация определяет план, в соответствии с которым развивается зародыш или поле. Чаще всего позиционная информация рассматривается как градиент какого-либо вещества (иногда называемого морфогеном), которое распределяется по полю так, что его концентрация постепенно изменяется от высокой к низкой.

Таким образом, конечный результат зависит как от генома, так и от пройденного пути развития. Межклеточный

обмен позиционной информацией приводит к суммации информационных морфогенетических полей и организации фрактала.

Низкий гребневый счет cd в сочетании с увеличенным расстоянием d–c свидетельствует, согласно данным литературы, об изменении уровня позиционной информации. Флуктуации позиционной информации могут быть связаны с нарушениями внеклеточного матрикса [257], влияющего на градиент морфогена [171].

В литературе также представлены данные о том, что восприимчивость к инфекциям половых органов, а также формирование трубного фактора бесплодия определяется наличием или отсутствием определенных генов, которые уже выделены [134]. При этом различий в частоте встречаемости спаечного процесса у пациенток различной расовой принадлежности выявлено не было [310]. Доказано также наличие определенного набора генов, кодирующих формирование келоидных рубцов и обусловливающих патологическое заживление при травмах соединительной ткани [170].

Иммуногенетические исследования позволили выявить различные генетические вариации, ответственные за взаимодействие с *Chlamidia thrachomatis*. Полиморфизм генов, при котором один нуклеотид заменен, вставлен или удален, приводит к синтезу потенциально аберрантного протеина, дизрегуляции нормального протеинового обмена и неадекватному иммунному ответу. Адекватное распознавание инфекционного агента клетками генитального тракта является защитной реакцией организма и предотвращает формирование трубного фактора бесплодия [27; 32; 167].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что пациентки с ТПС имеют ряд фенотипических особенностей наследственных нарушений соединительной ткани. Степень нарушения фенотипа связана со стадией распространения спаечного процесса.

Полученные данные косвенно свидетельствуют о наличии системной патологии соединительной ткани, которая, в целом, при данной степени выраженности, не служит основанием для обращения больных в профильные клиники. Результаты анализа согласуются с данными литературы о роли наследственных факторов в патогенезе спаечного процесса в малом тазу и уточняют механизмы его формирования с учетом патологии субстрата, составляющего основу спайки (соединительная ткань).

В будущем, полученные результаты могут быть использованы как для комплексной предоперационной оценки выраженности спаечного процесса в малом тазу, так и для прогнозирования рецидива.

5.4. Результаты исследования состояния локального и системного ангиогенеза и пролиферации в сосудах перитонеальных спаек

С целью оценки состояния системного и локального ангиогенеза у больных бесплодием и ТПС в зависимости от стадии их распространения в исследование были включены 170 пациенток с бесплодием и ТПС, верифицированными при лечебно-диагностической лапароскопии: из них 60 пациенток с ТПС I–II стадией распространения, 110 — с III–IV стадией распространения без наличия жидкостных образований в малом тазу.

Полученные в настоящем исследовании результаты о патогенетической роли систем ангиогенеза и воспаления согласуются с данными о наследственной обусловленности спаечного процесса, подтвержденными анализом фенотипических особенностей больных.

В табл. 10 представлена системная ангиогенная активность в сыворотке крови и локальная ангиогенная активность в ПЖ со спаечным процессом в малом тазу.

Таблица 10

Системная и локальная ангиогенная активность в сыворотке крови (с) и в перитонеальной жидкости у больных со спаечным процессом в малом тазу различных стадий распространения (M ± SD)

Фактор		Группа			*p*
		I–II стадия спаек (*n* = 60)	III–IV стадия спаек (*n* = 110)	без спаек (*n* = 35)	
		1	2	3	
СЭФР–А	с	171,3 ± 36,3*	346,5 ± 45,7*	97,8 ± 11,5*	2–1, 3; 1–2
	ПЖ	289 ± 37	473 ± 163	139 ± 36	2–1, 3; 1–2
рСЭФР Р–1	с	44,5 ± 7,3*	85 ± 16,8*	38,2 ± 8,9*	2-1; 2-3
	ПЖ	168 ± 32	231 ± 71	127 ± 46	2-1; 2-3
рСЭФР Р–2	с	2132 ± 612	3357 ± 525*	1890 ± 997	2-1; 2-3
	ПЖ	3356 ± 359	4634 ± 832	2775 ± 438	2-1; 2-3
ФРФ-2, пг/мл	с	5,6 ± 3,1*	9,7 ± 2,3*	4,1 ± 1,1*	2-1; 2-3
	ПЖ	46,7 ± 7,8	88,2 ± 11,7	54 ± 8,3	2-1; 2-3
ФРГ, пг/мл	с	638 ± 154*	969,4 ± 210*	621 ± 151*	2-1; 2-3
	ПЖ	1234 ± 85	1637 ± 91	1020 ± 77	2-1; 2-3

* Достоверность различий при сравнении с ПЖ в одной группе — $p < 0,05$.

Содержание СЭФР-А в сыворотке крови было достоверно выше у больных с III–IV стадиями распространения спаечного процесса и наименьшим — в контрольной группе. У больных с малыми формами спаечного процесса содержание СЭФР-А было достоверно больше, чем в контрольной, но меньше чем во 2-й группе. Максимальное содержание ангиогенных факторов во 2-й группе обнаружено для рСЭФР Р-1, рСЭФР Р-2, ФРФ-2, ФРГ. Отмечался факт непропорционального увеличения содержания рСЭФР Р-1 и рСЭФР Р-2 по отношению к СЭФР-А. Так, если концентрация СЭФР-А увеличена у больных 2-й группы по сравнению с контрольной в 3,5 раза, то рСЭФР Р-1 — в 2,2 раза, а рСЭФР Р-2 — в 1,8 раз. Возможно, это

связано с несоответствием между ангиогенной и антиангиогенной активностью крови.

Содержание СЭФР-А в ПЖ было достоверно больше у больных 2-й группы ($p < 0,05$), а наименьшим — в контрольной группе. У больных в 1-й группе содержание СЭФР-А было достоверно больше ($p < 0,05$), а наименьшим — в контрольной группе. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов во 2-й группе отмечены для рСЭФР Р-1, рСЭФР Р-2, ФРФ-2, ФРГ. Обращает на себя внимание факт непропорционального увеличения содержания рСЭФР Р-1 и Р-2 по отношению к СЭФР-А.

Так, если концентрация СЭФР-А была увеличена у больных 2-й группы по отношению к контрольной в 3,4 раза, то рСЭФР Р-1 — в 1,8 раза и рСЭФР Р-2 — в 1,6 раза. Эти отличия, несомненно, связаны с различными коэффициентами связывания рСЭФР Р-1 и Р-2 с СЭФР-А, и как следствие возникает дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами ПЖ. Отличия в содержании СЭФР-А, рСЭФР Р-1, ФРФ-2, ФРГ между сывороткой и ПЖ были значимыми во всех группах (в сторону увеличения в ПЖ), а для рСЭФР Р-2 — только у больных 2-й группы.

Пролиферативный индекс и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу различных стадий распространения приведены в табл. 11.

Пролиферативный индекс в сосудах и плотность микрососудов в спайках малого таза оказались достоверно выше у больных 2-й группы с III–IV стадией распространения, чем в 1-й ($p < 0,05$). Подобные изменения зарегистрированы при анализе экспрессии СЭФР-А в сосудах и ФРФ-2 в сосудах в спайках тазовой брюшины.

Итак, результаты исследования свидетельствуют о том, что с увеличением выраженности спаечного процесса наблюдается более значимый проангиогенный сдвиг, при этом ПЖ играет существенную роль.

Таблица 11

Пролиферативный индекс и ангиогенная активность в спайках тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу различных стадий распространения (M ± SD)

Исследуемый параметр	Пролиферативный индекс в сосудах (Ki-67), %	Плотность микрососудов (MVD, CD-31)	Экспрессия СЭФР-А в сосудах, SCORE	Экспрессия ФРФ-2 в сосудах, SCORE
I–II стадия спаек (n = 60)	0,49 ± 0,08	78,2 ± 8,2	1,3 ± 0,02	0,88 ± 0,1
III–IV стадия спаек (n = 110)	0,71 ± 0,2	145,8 ± 11,9	1,8 ± 0,04	1,5 ± 0,11
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Факт регистрации краевых Ki-67 позитивных пролиферирующих клеток в спайках, с одной стороны, должен был бы приводить к сокращению их объема. С другой стороны, какие-то механизмы, видимо, продолжают поддерживать пролиферацию ткани. В любом случае полученные результаты свидетельствуют о том, что спайки представляют собой не инертную фиброзную ткань, а основу для динамических процессов заживления и ремоделирования.

По нашему мнению, патофизиологическая основа образования спаек — ответная реакция организма на ишемию. При этом спайки играют роль сосудистого трансплантата, основная цель формирования которого — поддержание жизнедеятельности ишемированного участка. Именно эта гипотеза и объясняет формирование спаек после хирургических вмешательств, например, в области лапаротомной раны, при воспалительных процессах, как в желудочно-кишечном тракте, так и при воспалительных заболеваниях придатков матки (поскольку происходит некроз стенок органов) [196], так и при эндометриозе, роль гипоксии в патогенезе которого уже доказана многими исследователями [1; 12]. Роль генетических факторов

в формировании спаечного процесса наиболее активно изучается у пациентов с эндометриоз-ассоциированными спайками [188; 242].

Наиболее значимая в настоящее время гипотеза — это суждение о том, что образование спаек связано не с повреждением серозной мембраны (брюшины), а с повреждением сосудов предлежащих тканей, приводящим к гипоксии [287]. Более того, попытка сопоставления краев травмированной брюшины приводит к увеличению степени спаечного процесса за счет повышения количества травмированных сосудов, увеличения гипоксии из-за избыточного натяжения. Доказательством тому служат исследования, которые показали, что незашитый дефект серозного слоя кишки сопровождается образованием спаек в 31% случаев, а после его зашивания спайки формируются в 79% случаев [308]. Более того, попытки хирургов прикрывать перитонеальный дефект какой-либо тканью также приводили к снижению ФЛА и формированию спаек. В литературе последних лет также появились сообщения, связанные с эффективностью использования плазмафереза в сочетании с озонотерапией (что, видимо, связано с купированием гипоксии в зоне хирургической травмы), а также электроимпульсной терапии [19; 84; 113].

Формирование спаек сопряжено с реакцией брюшины на воспаление, точнее, на формирующуюся в результате этого патологического процесса гипоксию. В образовании спаек участвует большое количество клеток (макрофаги, нейтрофилы), макромолекул и факторов роста (сосудистый эндотелиальный фактор роста и его рецепторы, фактор роста гепатоцитов, фактор роста фибробластов и другие) [272]. В литературе, например, представлены данные об изменении состояния ангиогенеза на фоне воспаления при хроническом эндометрите, что, посредством паракринных механизмов, приводит к ремоделированию сосудистой сети, нарушению состояния «окна имплантации» и снижает условия для имплантации [16]. Не исключено,

что подобные патогенетические механизмы имеют место и при спаечном процессе в малом тазу. Согласно результатам настоящего исследования, частота внутриматочной патологии увеличивается пропорционально стадии спаечного процесса. Так, например, частота внутриматочной патологии при тазовых перитонеальных спайках составляет 39,4% при спаечном процессе I–II стадии распространения и 71,9% — при III–IV стадии. Наиболее часто выявляются полипы и гиперплазия эндометрия, в 14% случаев при III–IV стадии распространения спаечного процесса диагностирован хронический эндометрит.

Известно также, что функционирование женской репродуктивной системы обусловлено циклическими процессами ангиогенеза [13].

В последние годы представлены данные о связи между СЭФР-А, локализованным в интраваскулярных нейтрофилах, и эндотелиальной клеточной пролиферацией в субэпителиальном сплетении, функциональном и базальном слоях эндометрия. Предположено, что нейтрофилы — это внутрисосудистый источник СЭФР-А [149].

Формирование перитонеальных спаек — комплексный процесс, включающий в себя пролиферацию клеток крови, матриксных компонентов, а также активацию ангиогенеза. Теоретически, ангиогенез может играть основную роль в формировании спаек, поскольку степень ранней неоваскуляризации коррелирует с формированием спаек [143]. Клетки мезотелия брюшины и клетки эндотелия сосудов брюшины экспрессируют как СЭФР, так и ФРФ-2. СЭФР-А также является митогеном, специфичным для эндотелиальных клеток сосудов. По данным одного из исследований, определение концентрации факторов ангиогенеза (VEGF, PDGF-BB, TGF-β1, TIMP-1) с помощью иммуноферментного анализа является надежным маркером в детской абдоминальной хирургии, который позволяет диагностировать и прогнозировать развитие осложнений послеоперационного периода на доклиническом этапе [35; 76].

СЭФР-А участвует также в процессах перестройки в условиях гипоксии, включающих воспалительный ответ при заживлении ран и ремоделирование, посредством изменения функции фибробластов [231]. Эффективность тепловизионных методов диагностики спаечного процесса подтверждает наличие в них неоангиогенеза и воспалительного процесса [81].

Эффективность бевацизумаба (рекомбинантные человеческие моноклональные антитела) в профилактике формирования спаек (связывание всех биологически активных изоформ СЭФР и его рецепторов) доказывает наличие описанных биологических эффектов семейства СЭФР при формировании спаек [298]. Интересен и тот факт, что СЭФР повреждает выработку матричной РНК значимых факторов воспаления — таких как фактор некроза опухоли, ИЛ-1, участвующих в физиологическом антиинфламматорном ответе [165]. Эффективность использования иммунокорригирующей терапии с использованием рекомбинантного ИЛ-2 подтверждает недостаточность этого фактора при спаечном процессе [91; 92].

В последнее время в литературе появились сообщения об особенностях полиморфизма генов СЭФР, являющегося прогностическим маркером развития онкологических заболеваний [169], а также фактора, влияющего на течение ряда хронических заболеваний [246; 282]. Подобные исследования полиморфизма генов ФРГ и ФРФ также представлены в литературе [135; 317].

До сих пор неясно, почему у одних больных развивается выраженный спаечный процесс, а у других — малые формы распространения. При этом его выраженность, по нашим данным, не определяется ни давностью перенесенного воспалительного процесса, ни количеством эпизодов обострения. Такие варианты полиморфизма генов, кодирующих выработку изучаемых факторов роста, которые, согласно данным литературы, определяют характер течения онкологических и хронических заболеваний,

возможно, имеют место и при формировании различной выраженности спаечного процесса.

В своем исследовании мы показали, что имеются различия градиента содержания ангиогенных факторов роста относительно показателей группы контроля у пациенток со спаечным процессом в малом тазу III–IV стадии распространения.

Известно также, что аберрантный иммунный ответ при взаимодействии с инфекционным агентом также связан с наличием различных вариантов набора генов, кодирующих «распознающие» рецепторы и определяющих дальнейшее повреждение тканей [167].

Известно, что маркер Ki-67 присутствует только в условиях активного клеточного цикла (G_1, S, G_2, и митоз) и не обнаруживается в «отдыхающих» клетках, что делает его отличным маркером для определения так называемой «растущей фракции клеточной популяции» [285].

Согласно одному из исследований, персистирующая инфекция влияет на экспрессию маркеров пролиферации и апоптоза в яичниках у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [31; 33]. Не исключено, что именно сочетание выявленных нарушений как в нашем исследовании, так и в других работах, приводит не только к формированию спаечного процесса, но и к бесплодию.

Таким образом, анализ результатов изучения системного, локального ангиогенеза и пролиферации клеток эндотелия сосудов в спайках брюшины малого таза в зависимости от стадии их распространения показал, что у больных при I–II стадии наблюдаются начальные признаки изменений, как на системном, так и на локальном уровне. При III–IV стадии эти нарушения достигают существенных значений. Выраженное влияние на стадии образования спаек оказывает ПЖ, в которой обнаружены наиболее достоверно значимые ангиогенозависимые изменения у больных с III–IV стадией распространения. Установленные нарушения сопровождаются снижением антиангиогенной активности. Выявленные различия в выраженности анги-

огенеза и пролиферации в сосудах спаек малого таза следует, несомненно, учитывать как при разработке методов профилактики и лечения спаек, так и при выборе способов воздействия в зависимости от клинической ситуации. Совершенствование знаний о процессах, связанных с образованием спаек, позволяет осуществлять таргетный поиск методов и технологий для предотвращения образования спаек и повышения эффективности лечения больных.

Тазовые перитонеальные спайки — это ещё и проявление хронического воспаления. Изменения сосудистой сети при воспалении может быть разделено на 2 фазы. Во время первой, которая продолжается в течение 24 ч, преобладают функциональные изменения — дилатация сосудов, повышение проницаемости, активация эндотелия и диапедез. В течение второй фазы воспаления, на фоне продолжающихся функциональных изменений, возникают структурные: ремоделирование сосудистой сети, повышение митотической активности эндотелия и перицитов. Именно эти процессы и определяют патофизиологическую основу подразделения воспаления на «острую» и «хроническую» фазы [221]. Интересным является тот факт, что реакция микроциркуляторного русла на хроническое воспаление зависит от определенного набора генетической информации, что подтверждено исследованиями на мышах. У мышей с определенным набором генов была зарегистрирована в 2 раза более активная реакция сосудистой сети при контакте с микоплазменной инфекцией [228]. Однако до сих пор не выявлена взаимосвязь между реакцией сосудистого русла и резистентностью к воспалению.

Проводимые ранее исследования влияния эстрального цикла животных на ФЛА ткани париетальной брюшины, маточных рогов и стенки влагалища показали, что ФЛА в половых органах, обусловленная активностью ТАП, широко варьирует параллельно с циклическими гормональными изменениям. При этом наиболее выраженные колебания ФЛА отмечаются в маточных рогах, колебания в меньшей степени — в стенке влагалища, а в ткани париетальной брюшины она вообще не подвергалась циклическим гормональным воздействиям [239].

Эффективность лапароскопического адгезиолизиса в отношении восстановления фертильности у пациенток с ТПС и бесплодием достигает 70%, при этом частота внематочной беременности не превышает 3%;

Таким образом, на основании проведенного исследования подход к оценке спаечного процесса становится дифференцированным:

1) малые и средние формы:
   - существенно не влияют на качество жизни, поскольку не проявляются клинически выраженным болевым синдромом;
   - сочетаются с невыраженными фенотипическими особенностями, обусловленными дисплазией соединительной ткани, и незначительным проангиогенным сдвигом;
   - демонстрируют низкую степень пролиферативной активности, что свидетельствует о незначительном риске рецидива;
   - не представляют особой технической сложности при оперативных вмешательствах;

2) умеренные и тяжелые формы:
   - влияют на качество жизни, что обусловлено особенностями болевого синдрома;
   - сочетаются с выраженными фенотипическими особенностями и существенным проангиогенным сдвигом как на системном, так и на локальном уровнях;
   - имеют высокую пролиферативную активность и следовательно повышенную вероятность рецидива;
   - представляют технические сложности при оперативных вмешательствах, поскольку в спаечный процесс достоверно чаще вовлекаются соседние органы, в том числе кишечник и мочевой пузырь.

Всё вышеизложенное свидетельствует о том, что спайки различных стадий распространения с клинико-патогенетических позиций отличаются друг от друга, и это обусловливает необходимость разработки дифференцированного подхода с учетом групп риска, что будет представлено ниже.

Пролиферативная активность в спайках малого таза свидетельствует о том, что все спайки содержат сосуды, поскольку наши данные об изменении плотности микрососудов доказывают не только их наличие, но и показывают, что чем выше стадия распространения спаечного процесса, тем выше индекс.

Наличие маркера пролиферации Ki-67 в спайках малого таза и увеличение его экспрессии у пациенток с выраженным спаечным процессом практически в 1,5 раза по сравнению с таковыми малых форм распространения свидетельствует о том, что спайка — не инертная фиброзная ткань, а активный сосудистый трансплантат.

ГЛАВА 6

Современная тактика ведения больных с тазовыми перитонеальными спайками

6.1. Диагностические возможности методов оценки распространенности спаечного процесса

6.1.1. Диагностическая ценность УЗИ

В последнее время обязательным дооперационным методом исследования перед проведением любого оперативного вмешательства является УЗИ. Большинство исследований, представленных в литературе, посвящены изучению ценности этого метода в диагностике наличия или отсутствия спаечного процесса [73; 307]. Но результатов, посвященных изучению взаимосвязи данных эхографии и возможности предварительной оценки распространенности спаечного процесса, не представлено.

В соответствии с поставленными задачами, для определения диагностической ценности УЗИ у больных с ТПС были проанализированы результаты, полученные в время предоперационного ультразвукового исследования. Их сравнивали с лапароскопическим заключением у пациенток основной и контрольной групп.

В ходе оценки данных УЗИ проводилась регистрация следующих параметров:

- наличие нечеткого контура яичника более чем на протяжении 3/4 яичника, а также гиперэхогенные точечные включения («нечеткий контур»);
- отсутствие движения яичников при увеличении давления датчиком, расположение яичника рядом с маткой, не изменяющееся при пальпации («фиксация»);
- увеличение обычного расстояния между яичником и датчиком, которое не изменяется при пальпации передней брюшной стенки и попытке его сократить («расстояние»);
- наличие жидкостных образований в малом тазу («жидкостные образования»), не связанных с яичником (гидросальпинкс, серозоцеле).

Поскольку присутствие жидкостных образований, не связанных с яичником, свидетельствует о наличии спаечного процесса в малом тазу III–IV стадии распространения, этот признак считали «абсолютным». Остальные предложенные критерии расценивались как «относительные».

Признак фиксировали в качестве результата только в том случае, если он оставался неизменным после проведения пальпации и изменения положения тела пациентки. Оба яичника были визуализированы при УЗИ у всех пациенток обследованных групп. Нормальное значение расстояния от датчика до яичника, рассчитанное в группе контроля, составило 6,8 ± 1,6 мм.

Оценивали:

- чувствительность — долю позитивных результатов теста в группе (в популяции) больных пациенток;
- специфичность метода — долю негативных результатов теста в группе здоровых пациенток;
- предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствовали о том, что средние значения показателя

«расстояние» у пациенток со спайками в малом тазу были достоверно выше (12,5 ± 4,5 мм). Это связано с тем, что в случае спаечного процесса при пальпации передней брюшной стенки приблизить яичник к верхнему полюсу датчика (заднему своду влагалища) практически невозможно. Чувствительность УЗИ составила 64,5%.

Результаты проведенного исследования показали низкую специфичность УЗИ при такой патологии в малом тазу в случае малых форм распространения. В I–II стадии распространения спаечного процесса ни один из признаков в полной мере не позволяет прогнозировать его наличия. У пациенток с III–IV стадией распространения специфичность значительно выше, и достигает 83,9%. Чувствительность ультразвукового исследования — 74,5%.

Предсказательная ценность положительного результата ультразвукового метода исследования на основании оценки признака «фиксации» — 70–80% у пациенток обеих групп. Характеристики «нечеткий контур» и «расстояние» являются специфичными только при наличии спаечного процесса III–IV стадии распространения. Наличие ультразвуковых маркеров «нечеткий контур», «фиксация» и «расстояние» можно расценивать как косвенные признаки спаек в малом тазу — «относительные» критерии диагностики.

Специфичность наличия жидкостных образований в малом тазу как признака спаечного процесса III–IV стадии распространения составляет 97,7%. Их наличие с большой достоверностью позволяет предположить спаечный процесс умеренной и тяжелой форм распространения. Именно поэтому выявление жидкостных образований (гидросальпинкс, серозоцеле) можно расценивать как «абсолютные» диагностические критерии наличия перитонеальных спаек (рис. 6).

Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что специфичность в случае малых форм спаечного процесса на основании оценки «относительных» критериев составляет 37,3%, предсказательная ценность положи-

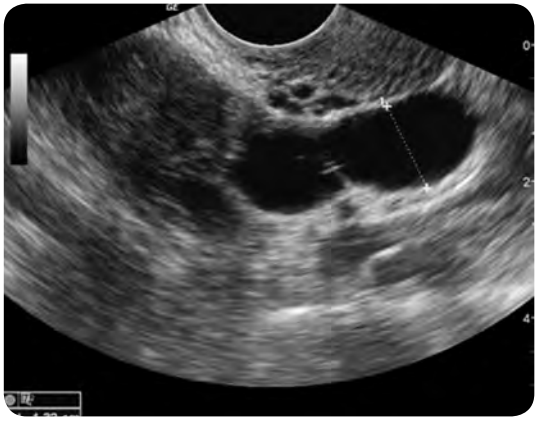

Рис. 6. Спаечный процесс в малом тазу. Гидросальпинкс справа (абсолютный критерий диагностики распространенного спаечного процесса)

тельного результата — 59,1%, предсказательная ценность отрицательного результата — 67,6%.

Известно, что эхографическое исследование спаек максимально информативно только при наличии жидкости в малом тазу [79; 212]. В физиологических условиях даже в периовуляторный период такого количества жидкости нет. В последнее время ряд авторов предлагает использовать введение физиологического раствора через задний свод влагалища под контролем ультразвуковой навигации [288]. Широкое распространение получила также методика гистеросоносальпингографии, которая подробно описана в отечественной и зарубежной литературе.

Ретроспективный анализ показал, что пленчатые и паутинные спайки наиболее сложны для диагностики при УЗИ. Это связано с минимальным акустическим сопротивлением и незначительной толщиной структуры. При этом в большинстве случаев органы сохраняют свое положение и не фиксированы к окружающим тканям. Несколько облегчает проведение исследования наличие жидкости в малом тазу, поэтому рекомендуется проведение

УЗИ в периовуляторный период или во 2-ю фазу цикла. Неточными также являлись результаты оценки распространенности спаечного процесса при наличии спаек с кишечником и сальником. Выявить их при УЗИ, как правило, невозможно.

В случае нарушения анатомического расположения яичников по отношению к матке, а также отсутствия абсолютных диагностических критериев спаечного процесса можно ориентироваться на показатели индекса резистентности в яичниковых артериях, измеренного при доплерометрии (рис. 7). В ходе исследования было зарегистрировано снижение или затруднение кровотока до 0,7 ± 0,09 (норма составляет 0,44–0,5 у здоровых в возрасте 28–35 лет; $p > 0{,}05$). Одним из косвенных признаков спаечного процесса при нормальном гормональном статусе являлось обеднение фолликулярного резерва (в среднем 4–6 антральных фолликулов на 6 мл). Но этот признак не был достоверным.

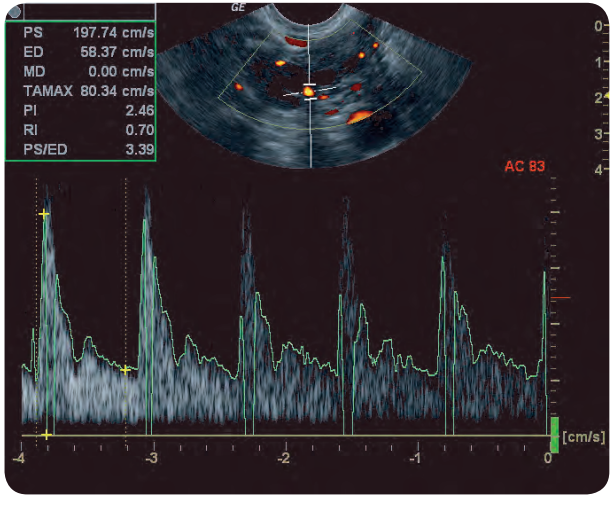

Рис. 7. Доплерометрия. Яичниковые артерии. Индекс резистентности в яичниковых артериях

Особенностью при III–IV стадии распространения ТПС и бесплодии было отсутствие подтверждения овуляции при УЗИ, проведенном на 20–22-й дни цикла. Как правило, происходила лютеинизация неовулировавшего фолликула (что подтверждалось при доплерометрическом исследовании кровотока в яичниковых артериях, а также на основании анализа содержания прогестерона). Несмотря на формирование желтого тела, у таких больных не прослеживаются характерные для здоровых женщин вариации сосудистого сопротивления в ходе 2-й фазы цикла и выявляются повышенные до значения индекса резистентности внутрияичникового кровотока 0,56 [212].

Анализ полученных результатов позволил сделать следующие выводы.

1. Апробированные критерии диагностически значимы при умеренных и тяжелых формах спаечного процесса в малом тазу. Специфичность в отношении оценки распространенности спаечного процесса III–IV степени составляет 84,0–97,7% (на основании анализа «относительных» и «абсолютных» критериев).
2. Если выделенных критериев при ультразвуковой оценке спаек в малом тазу не установлено, это может свидетельствовать как об его отсутствии, так и о наличии I–II стадии распространения. Данные проведенного исследования показали, что средняя специфичность в случае малых форм спаечного процесса на основании оценки относительных критериев составляет 37,3%, предсказательная ценность положительного результата — 59,1%, предсказательная ценность отрицательного результата — 67,6%.

Комплексная оценка апробированных УЗ-критериев наряду с анализом клинико-анамнестических данных позволит точнее определять распространенность спаечного процесса, прогнозировать степень сложности оперативного вмешательства, а также выбирать оптимальную тактику ведения пациенток.

6.1.2. Диагностические возможности гистеросальпинографии и гистеросальпингосонографии у пациенток с бесплодием и спаечным процессом в малом тазу

Идеальный метод исследования состояния маточных труб должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью и давать полную информацию о проходимости маточных труб, а также о наличии перитубарных спаек.

Оценка состояния маточных труб и полости матки — важный этап обследования больных, влияющий на выбор тактики ведения, оценки показаний к оперативному лечению, выбор органосохраняющей или органоуносящей тактики или использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Проведено сравнение диагностической ценности гистеросальпингография (ГСГ) и гистеросальпингосонография (ГССГ) при оценке состояния маточных труб у пациенток с ТПС и бесплодием.

В исследовании участвовали 200 пациенток с бесплодием и ТПС, отобранные из основной группы. Наличие спаечного процесса у всех больных основной группы было верифицировано при проведении лечебно-диагностической лапароскопии. Дизайн данного этапа исследования представлен на рис. 8.

Критериями оценки проходимости маточных труб были:

- заполнение интрамурального или интрамурально-истмического отдела маточной трубы при отсутствии поступления контрастного вещества в дистальный отдел (*проксимальная окклюзия*);
- заполнение маточной трубы до дистального отдела включительно без расширения или с расширением ампулы трубы, но без истечения контрастного вещества в малый таз (*дистальная окклюзия*).

Отсутствие нарушения проходимости маточных труб — контрастный препарат свободно изливается в полость малого таза.

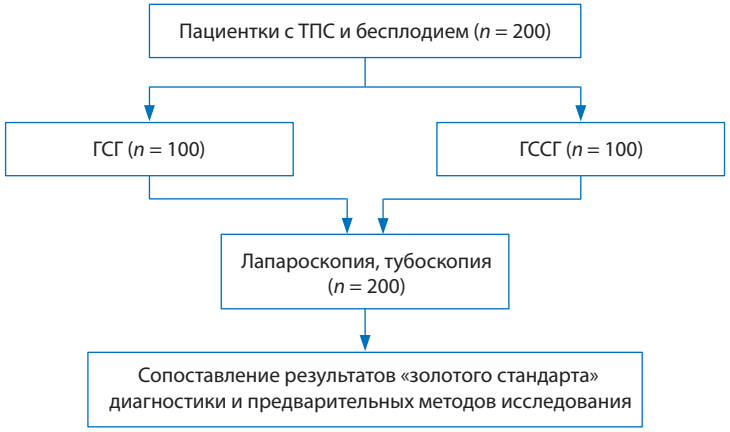

Рис. 8. Методика проведения сравнения диагностической ценности ГСГ и ГССГ

Критериями диагностики перитубарных спаек (определялись только в случае, если хотя бы одна труба визуализировалась при ГСГ) были:

- атипичное расположение трубы — атипичное (вертикальное) расположение;
- выраженная «извитость» маточной трубы — конвуляция;
- наличие эффекта «венчика» вокруг маточной трубы — двойной контур (который связан со скоплением контрастного вещества между спайками, расположенными перитубарно);
- отсутствие растекания контрастного препарата при выходе из маточной трубы с формированием локусов его скопления в области дистального отдела с четкими контурами — локуляция (рис. 9).

Для единого подхода к диагностической ценности сравниваемых методов критерии проходимости маточных труб при ГССГ были те же, что и представленные при анализе результатов гистеросальпингограмм (проходимые маточные трубы, дистальная окклюзия, проксимальная окклюзия).

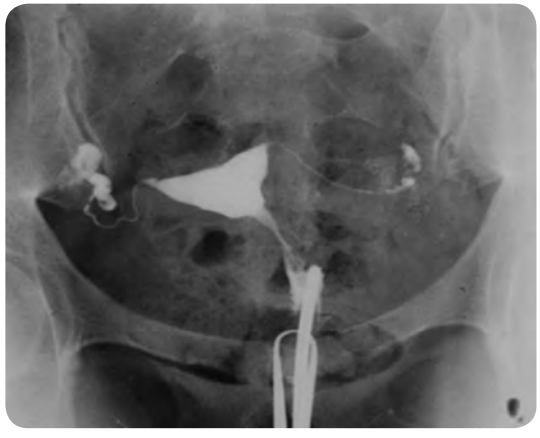

Рис. 9. Признак локуляции. Стрелка — скопление контрастного препарата

После лапароскопической оценки проходимости маточных труб, а также оценки состояния слизистой оболочки при тубоскопии, проведенной интраоперационно, анализировали данные, полученные в ходе предварительных исследований.

Оценивали чувствительность (доля позитивных результатов теста в группе/популяции больных пациентов), специфичность метода (доля негативных результатов теста в группе пациенток с проходимыми маточными трубами), предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов.

6.1.3. Диагностическая ценность ГСГ и ГССГ в сопоставлении с результатами лапароскопии

Исследована проходимость 400 маточных труб (по 2 маточные трубы у 200 пациенток). 100 пациенткам с ТПС и бесплодием была проведена ГСГ, 100 больным — ГССГ. Оценивалась проходимость маточных труб, наличие перитубарных спаек, а также состояние слизистой оболочки.

Оценка проходимости маточных труб. На 1-м этапе исследования оценивали проходимость маточных труб

на основании критериев, описанных в соответствующем разделе. При анализе гистеросальпингограмм внимание, прежде всего, уделяли оценке проходимости маточных труб. Результаты ГСГ и ГССГ по сравнению с результатами хромогидротубации представлены в табл. 12 и 13.

Таблица 12

Точность ГСГ — исследования проходимости маточных труб в сравнении с хромогидротубацией, %

Признак	Чувствительность	Специфичность	Предсказательная ценность	
			положительного результата	отрицательного результата
Нарушенная проходимость маточных труб	80,1	67,5	47,4	12,8
Двусторонняя окклюзия	85,1	90,7*	79,8*	4,3*

Примечание (здесь и в табл. 13): * достоверность различий относительно нарушенной проходимости маточных труб ($p < 0,05$).

Таблица 13

Точность ГССГ исследования проходимости маточных труб в сравнении с хромогидротубацией, %

Признак	Чувствительность	Специфичность	Предсказательная ценность	
			положительного результата	отрицательного результата
Нарушенная проходимость маточных труб	78,5	71,4	42,3	11,4
Двусторонняя окклюзия	83,5	90,5*	67,8*	3,1*

Как показало проведенное исследование, чувствительность и специфичность методик ГСГ и ГССГ сопоставимы. При этом чувствительность методов составила 80,1 и 78,5% соответственно. Таким образом, оба метода

являются высокочувствительными и при отрицательном результате позволяют исключить заболевание. Специфичность методов не превышала 70%; это свидетельствует о том, что при положительном результате вероятность нарушения проходимости маточных труб выше 70%. Наличие ложноотрицательных результатов, по всей вероятности, связано со спазмом истмического отдела маточных труб либо с нарушением техники выполнения данного исследования. Специфичность методов существенно повышалась и достигала 90% при двусторонней дистальной окклюзии маточных труб.

Оценка наличия перитубарных спаек. Результаты исследования продемонстрировали, что методика ГСГ на основании предложенных критериев позволяет предположить наличие перитубарных спаек. При проведении ГССГ возможно выявить спаечный процесс в малом тазу только при наличии хотя бы частично проходимых маточных труб, т.е. в условиях, когда контрастное вещество изливается в малый таз. Наличие жидкости в малом тазу позволяет визуализировать пленчатые спайки и серозоцеле.

Результаты проведенного исследования показали, что чувствительность и специфичность данных признаков составляла: атипичное расположение маточной трубы — 90,9 и 79,4%; конвуляция — 83,6 и 54,1%; двойной контур — 75,1 и 63,8%; локуляция — 91,3 и 78,5% соответственно.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую чувствительность критериев диагностики перитубарных спаек при ГСГ. Таким образом, при отсутствии этих признаков на гистеросальпингограммах вероятность отсутствия спаечного процесса достаточно высока (от 75,1 до 91,3%). Специфичность признаков колеблется от 54,1 до 79,4%, т.е. при наличии таких признаков можно говорить о высокой вероятности спаечного процесса, особенно в случае регистрации локуляции или атипичного расположения маточной трубы.

Анализ предложенных гистеросальпингографических критериев позволил говорить о наличии перитубарных

спаек при свободно или с затруднением проходимых маточных трубах (т.е. в случае, если хотя бы какое-то количество контрастного вещества изливается в малый таз). При дистальной окклюзии оценить ГСГ-критерии перитубарных спаек, за исключением атипичного расположения маточной трубы, не представляется возможным.

Исследование подобных критериев при проведении ГССГ не может быть предложено.

Исследование состояния слизистой оболочки маточных труб. Уникальность ГСГ заключается в том, что, помимо оценки проходимости, а также наличия перитубарных спаек, данный метод исследования позволяет предварительно оценить состояние слизистой оболочки маточных труб на основании учета признака «булыжной мостовой» и «продольных полосок». На рис. 9 показан гидросальпинкс слева и справа. Белой стрелкой выделен участок «неровностей» (дефекты наполнения) при заполнении трубы контрастным веществом — признак «булыжной мостовой». Желтой стрелкой показан участок правой маточной трубы, где также имеется гидросальпинкс, однако в средней трети наличие продольных «полосок» свидетельствует о сохранении складчатости слизистой оболочки.

Нарушение состояния слизистой оболочки маточных труб при проведении ГСГ диагностировано в 26,0% случаев (52 маточных труб из 200 имели дефекты наполнения). Признак «булыжной мостовой» зарегистрирован в 76,9 % (40 из 52 маточных труб). Все маточные трубы с данным признаком были с повреждениями слизистой оболочки III–IV стадии, диагностированными при тубоскопии. Преимущественно гиподиагностика спаечного процесса была связана с наличием внутрипросветных ампулярных спаек, не нарушающих состояние слизистой оболочки в целом.

Чувствительность и специфичность ГСГ для оценки состояния слизистой оболочки маточных труб составила соответственно 69,5 и 65,6%. Общая диагностическая точность ГСГ — 87,0%.

Таким образом, показано, что оценка не только проходимости маточных труб, но и состояния слизистой оболочки и наличия перитубарных спаек с использованием ГСГ как метода исследования первой линии, является важной для определения тактики лечения пациенток с ТПС и бесплодием, в том числе хирургической.

Гистеросальпингография – наиболее информативная процедура при наличии гидросальпинксов, когда визуализируются внутрипросветные повреждения Если подтверждена проходимость маточных труб, вероятность пропустить повреждение слизистой оболочки при проведении ГСГ значительно выше (большее количество ложноотрицательных результатов при наличии проходимых маточных труб). Это связано, видимо, с тем, что при наличии гидросальпинксов контрастное вещество, не вытекая в брюшную полость, более «качественно» покрывает складки слизистой оболочки, и это позволяет выявлять дефекты при рентгенологическом исследовании. Подобный эффект отсутствует, если маточная труба проходима, поскольку контрастный препарат «не успевает» заполнить все дефекты.

Оценка не только проходимости маточных труб, но и состояния слизистой оболочки с использованием ГСГ важна для определения хирургической тактики лечения, поскольку проходимая маточная труба не всегда функционально активна. При этом большое значение имеет состояние ее ампулярного отдела. ГСГ — это высокоинформативный метод исследования, наиболее информативный при наличии гидросальпинксов.

Особого внимания также заслуживает публикация, посвященная переносимости различных исследований проходимости маточных труб: контрастной гистеросальпингосонографии (КГССГ) и ГСГ. Согласно полученным авторами данным, выраженность болевого синдрома, а также частота вагусных эффектов существенно ниже при проведении ГСГ [292].

Результаты нашего исследования доказывают высокую диагностическую ценность ГСГ в предоперационной

оценке состояния маточных труб (проходимость, состояние слизистой оболочки). Наличие признака «булыжной мостовой» свидетельствует о нарушении складчатости слизистой оболочки (рис. 10).

Рис. 10. ГСГ. Признаки оценки состояния слизистой маточных труб (желтая стрелка — сохраненная слизистая оболочка, белая стрелка — признак «булыжной мостовой» слева)

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. ГСГ позволяет оценить проходимость маточных труб (чувствительность — 80,1%, специфичность — 67,5%), наличие перитубарных спаек, а также состояние слизистой оболочки маточной трубы.
2. ГССГ дает информацию только о проходимости маточных труб (чувствительность метода — 78,5%, специфичность — 71,4%).
3. Чувствительность и специфичность методов ГСГ и ГССГ сравнимы при оценке проходимости маточных труб.
4. В случае наличия дистальной окклюзии диагностическая ценность ГСГ и ГССГ повышается. При этом ГСГ не позволяет оценить наличие перитубарных спаек, но дает информацию о состоянии слизистой оболочки маточной трубы.
5. Оценка не только проходимости маточных труб, но и состояния слизистой оболочки и наличия перитубарных спаек с использованием ГСГ как метода исследования 1-й линии важна для определения тактики лечения, в том числе хирургической, пациенток с ТПС и бесплодием.

6.2. Отдаленные результаты хирургического лечения бесплодия при ТПС

В 20–50% случаев перитонеальные спайки являются причиной бесплодия. И это связано не только с нарушением анатомии маточных труб. Уже доказано, что наличие параовариальных и перитубарных спаек ингибирует рост фолликулов [300]. Индукция овуляции в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий в большинстве случаев бывает безуспешной у пациенток с выраженными послевоспалительными спайками [251], что, по всей вероятности, связано с нарушением адекватного кровоснабжения яичников, а также влиянием паракринных механизмов, связанных с нарушением ангиогенеза. Перитубарные и интратубарные спайки влияют в подвижность маточных труб и соответственно на транспорт яйцеклетки. Такие нарушения приводят не только к бесплодию, но и высокой частоте внематочной беременности. При этом бесплодие может быть связано не только с дисфункцией маточных труб, но и формированием спаек после хирургического лечения внематочной беременности [87; 107].

Целью данного этапа исследования явилась оценка эффективности лечения пациенток с бесплодием и ТПС на основании анализа отдаленных результатов лечения (наступление маточной беременности).

Для оценки отдаленных результатов лечения проанализирована эффективность лечения бесплодия у 140 пациенток с ТПС и бесплодием, которым была проведена

лапароскопия в сочетании с гистероскопией. Оценивалась частота наступления беременности после проведенного лечения в течение 24 месяцев.

Результаты лечебно-диагностической лапароскопии показали, что среди данного контингента пациенток у 33 (23,6%) диагностировали спаечный процесс I–II стадии распространения, у 107 (76,4%) — III–IV стадии распространения (AFS). Возраст обследованных женщин варьировал от 25 до 44 лет (33,2 ± 0,4).

Все пациентки обратились в клинику с жалобами на бесплодие, из них 54 (38,5%) больных — с первичным бесплодием, 86 (61,5%) — с вторичным. Средняя его длительность при первичном бесплодии составила 3,6 ± 0,2 года, при вторичном — 3,2 ± 0,3 года (без достоверных различий).

Анализ анамнестических данных показал, что 109 (77,9%) пациенток ранее получали консервативную терапию по поводу бесплодия (табл. 14), которая не привела к наступлению беременности.

Таблица 14

Виды консервативного лечения, проводившегося до хирургического лечения у 140 пациенток с ТПС и бесплодием (*n*, %)

Вид лечения		Абсолютный показатель	%
Физиотерапия	УВЧ-терапия	72	51,4
	Лекарственный электрофорез	76	54,4
	УЗ-терапия	86	61,4
	Магнитотерапия	46	32,9
Индукция овуляции		47	33,6
Использование ВРТ (включая искусственную инсеминацию и программу ЭКО)		36	25,7
Гидротубация		28	20
Лечение не проводилось		31	22,1

Как следует из приведенных данных, 25% пациенток ранее получали лечение с использованием ВРТ, практически у половины пациенток были использованы различные методы физиотерапевтического лечения. Индукцию овуляции в анамнезе регистрировали у $^1/_3$ всех обследованных. Не получали лечение всего 22,1% больных.

В ходе гистероскопии и последующего гистологического исследования образцов эндометрия было установлено, что частота внутриматочной патологии коррелирует со стадией спаечного процесса, диагностированного при проведении лапароскопии ($r = 0,63$) (табл. 15).

Таблица 15

Характер внутриматочной патологии у пациенток с различными стадиями ТПС и бесплодием (*n*, %)

Группа	Внутриматочная патология					
	хронический эндометрит (3)	внутриматочные синехии (4)	гиперплазия эндометрия (5)	полипы эндометрия (6)	без патологии (7)	$p < 0,05$
1-я ($n = 33$) (1)	2 (6,1)	1 (3,1)	4 (12,1)	6 (18,1)	20 (60,6)	3, 4–5, 6; 3, 4, 5, 6–7
2-я ($n = 107$) (2)	15 (14,0)	7 (6,5)	20 (18,7)	35 (32,7)	30 (28,1)	4–3, 5, 6, 7
$p < 0,05$	1–2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	1–2	1–2	

Согласно полученным данным, частота внутриматочной патологии при ТПС составляла 39,4% при спаечном процессе I–II стадии распространения и 71,9% при III–IV стадии ($p < 0,05$). Наиболее часто выявлялись полипы и гиперплазия эндометрия (соответственно у 32,7 и 18,7% пациенток с ТПС выраженных форм распространения спаечного процесса); в 14% случаев при III–IV стадии распространения диагностирован хронический эндометрит. Таким образом, у каждой седьмой пациентки из десяти с распространенным спаечным процессом в малом

тазу имеет место также маточный фактор бесплодия. Не исключено, что выявленные нарушения наряду с описанными в литературе изменениями в рецепторном аппарате эндометрия снижают эффективность лечения [45].

Как это ни парадоксально, единства в терминологии дистальной трубной окклюзии до настоящего времени не существует. Наиболее детально отражает степень нарушения проходимости следующая описательная система [156], которая актуальна и по сей день:

- окклюзия фимбриального отдела — состояние, при котором имеют место перифимбриальные или интрафимбриальные спайки, «склеивание» фимбрий, частичный фимоз (при котором фимбрии закрыты трубной серозной оболочкой). Надо отметить, что этот вид окклюзии порою сложно дифференцировать от истинного гидросальпинкса. Такой вид проходимости маточных труб не является абсолютным фактором бесплодия;
- ампулярная окклюзия — полная окклюзия ампулы трубы, при которой не видно фимбриального отдела. Это состояние и является классическим гидросальпинксом;
- среднетубарная, или проксимальная окклюзия — нарушение проходимости в других отделах маточной трубы.

Проведенный анализ показал, что наиболее часто пациенткам с ТПС и бесплодием требовалось выполнение фимбриопластики и сальпингонеостомии. Частота выполнения данных объемов оперативного лечения не имела различий в зависимости от стадии распространения спаечного процесса. Например, фимбриопластика проведена у 81,8% пациенток с I–II стадией распространения спаечного процесса и у 60,7% — с III–IV стадией ($p > 0,05$).

Тубэктомия была необходимой только при спаечном процессе III–IV стадии распространения (у 8,4% пациенток). При проксимальной окклюзии маточных труб с одинаковой частотой создавали тубокорнуальные анастомозы

(6,0 и 9,3% соответственно, в зависимости от стадии спаечного процесса). Данные проведенного анализа подтверждают неполноценность существующей классификации, не позволяющей отражать в полной мере объем необходимого хирургического вмешательства.

Критерием эффективности лечения больных с бесплодием и спаечным процессом в малом тазу может быть только показатель наступления маточной беременности. А показателем эффективности лечения тазовых перитонеальных спаек — результаты контрольной лапароскопии, доказывающей их отсутствие, либо снижение степени выраженности.

Учитывая, что целью настоящего исследования была оценка отдаленных результатов лечения пациенток с бесплодием и ТПС, проанализировали отдаленные результаты лечения в зависимости от стадии спаечного процесса. Это необходимо для того, чтобы попытаться найти критерий для прогнозирования восстановления репродуктивной функции с учетом имеющихся данных. В этом исследовании решено было отказаться от анализа частоты восстановления репродуктивной функции в зависимости от объема оперативного лечения (у одной пациентки могло быть сразу несколько вариантов оперативных вмешательств, но в данном случае отсутствовала необходимая рандомизация). В табл. 16 представлены данные об эффективности лечения, т.е. о частоте наступления беременности в динамике за весь период наблюдения (24 мес.).

Результаты настоящего исследования доказали, что наиболее высока вероятность наступления маточной беременности через 6–12 мес. послеоперационного периода.

В целом, анализ данных показал, что суммарная частота наступления беременности в течение 24 мес. составляет 69,7% при малых формах распространения спаечного процесса и 29,9% — при III–IV стадии. Результаты продемонстрировали, что вероятность наступления беременности является максимальной (36,4%) при I–II стадии распространения спаечного процесса в первые 6–12 мес.

послеоперационного периода и не превышает 14,1% при распространенных формах спаек в течение подобного срока наблюдения. Наименьшей является частота наступления маточной беременности через год после проведенного оперативного вмешательства: 12,1% — при малых формах и 6,5% — при распространенных формах спаечного процесса в малом тазу.

Таблица 16

Частота наступления беременности в зависимости от стадии распространения спаечного процесса в течение периода наблюдения (24 мес.), %

Группа	Срок наступления маточной беременности, мес.				Частота внематочной беременности
	до 5 мес.	6–12 мес.	12–24 мес.	всего	
1-я (n = 33)	7 (21,2)	12 (36,4)	4 (12,1)	23 (69,7)	1 (3)
2-я (n = 107)	10 (9,3)*	15 (14,1)*	7 (6,5)	32 (29,9)*	4 (3,7)*

* $p < 0,05$ относительно 1-й группы.

Итак, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что частота внутриматочной патологии у пациенток с ТПС и бесплодием составляет при I–II стадии распространения 39,4%: наиболее часто выявляются полипы эндометрия (18,1%). Хронический эндометрит выявлен при малых формах спаечного процесса только у 6,1% обследованных. С увеличением стадии распространения спаечного процесса частота внутриматочной патологии возрастает до 72%. Эффективность восстановления фертильности зависит от стадии спаечного процесса: при распространенных формах частота наступления маточной беременности не превышает 29,9%.

Полученные результаты совпадают с данными литературы о частоте восстановления репродуктивной функции после лапароскопического лечения спаечного процесса в малом тазу. Проведенный анализ показал, что основная масса исследований, посвященных изучению корреляции

между стадией спаечного процесса и частотой восстановления репродуктивной функции, доказывает наличие такой взаимосвязи [37; 52]. Известно, что при традиционной реабилитации у больных после реконструктивно-пластических операций с трубным бесплодием снижается эффективность восстановленной проходимости маточных труб с 75 до 52% за счет послеоперационных осложнений [36; 38].

Так, например, в исследовании Y. Nagata частота наступления маточной беременности при минимальной, средней, умеренной и тяжелой стадии спаечного процесса соответствует 70, 67, 17 и 10%. [301]. В противовес этому, ряд ученых считает существующую классификацию неполноценной и не отражающей истинную степень повреждения маточных труб и, как следствие, не дающей возможность прогнозировать восстановление фертильности.

Непосредственные изменения в маточных трубах у женщин с бесплодием сводятся к полной или частичной непроходимости, развивающейся в истмическом, интерстициальном и ампулярном отделах, поражению мышечного слоя трубы и цилиндрического эпителия, к спаечным перитубарным изменениям. Преимущественное поражение маточных труб воспалительными процессами обусловлено многими факторами, в том числе особенностями их топографии. Частое поражение ампулярных отделов маточных труб описано при всех видах сальпингитов специфической и неспецифической этиологии, независимо от типа инфекции и путей попадания в трубы. Это обусловлено особенностями кровоснабжения ампулярных отделов труб по типу венозных лакун и артериовенозных анастомозов, а также преобладанием реснитчатого эпителия, неустойчивого к повреждающим агентам. Выраженный воспалительный процесс именно в этих отделах труб с последующим слипанием фимбрий в местах гибели реснитчатого эпителия и рубцеванием приводит к грубым анатомическим изменениям труб по типу мешотчатых воспалительных псевдоопухолей — гидросальпинксов. Согласно современным представлениям, это является защитным механизмом,

предупреждающим распространение инфекции при восходящем и нисходящем сальпингите. В гидросальпинксах меняется соотношение реснитчатого и секреторного эпителия в сторону увеличения секреторных клеток, которые продолжают функционировать в условиях замкнутых гидросальпинксов. Накопление жидкости в замкнутой полости маточной трубы приводит к повышению давления и к прогрессирующей атрофии реснитчатых клеток, увеличению количества секреторных клеток и еще большем накоплению воспалительного экссудата, что вновь способствует гибели оставшихся реснитчатых клеток. При длительном существовании гидросальпинксов реснитчатые клетки погибают, и прогноз излеченности и восстановления функции трубы приближается к нулевому [101; 121].

Таким образом, проведенное исследование доказывает, что к настоящему времени эффективность хирургического лечения бесплодия при ТПС довольно низкая. Это связано прежде всего с необратимыми изменениями в маточных трубах, сформировавшимися на этапе острого воспалительного процесса в придатках матки, а также отсутствием эффективных средств профилактики послеоперационного спайкообразования. Не исключено также, что существенную роль в развитии бесплодия при ТПС играет маточный фактор, частота которого у пациенток с высокой степенью распространения спаечного процесса достаточно высока.

6.3. Патогенетическая профилактика рецидива спаечного процесса в малом тазу и ее эффективность

В отечественной литературе представлены данные об использовании различных веществ и средств, с различной эффективностью предотвращающих формирование спаек [57; 58; 86; 114; 119]. Особое значение имеют также особенности периоперационного ведения пациенток со спаечным процессом в малом тазу [77; 78; 80; 83].

Основное количество исследований посвящено изучению механизмов возникновения спаек в брюшной полости и реакции брюшины на действие различных раздражителей. На основании полученных результатов были высказаны различные гипотезы об участии сосудистых реакций, различных белковых субстратов и клеточных элементов, а также тканевых гормонов в образовании спаек. Но до настоящего времени не получено объяснение такому факту, как отсутствие спаек у 37% больных, перенесших острый сальпингит и получивших аналогичное лечение, как и больные, у которых возникли спайки (63%). Попытки предотвратить развитие спаечного процесса в малом тазу после операций на половых органов с помощью введения различных декстранов в брюшную полость не дали ожидаемых результатов [93].

Вопросы послеоперационной профилактики спаечного процесса также до настоящего времени не решены. В иностранных исследованиях (1982–2008 гг.) не доказано эффективное влияние гидротубаций и контрольной лапароскопии на частоту наступления последующих беременностей [260]. Но в отечественной литературе представлены данные, доказывающие эффективность динамической лапароскопии в сочетании с поликвантовой терапией у пациенток со спаечным процессом и эндометриозом [89; 106].

Формирование спаечного процесса вследствие гипоксии различной этиологии (хирургическое вмешательство, взаимодействие с инфекцией, эндометриоз), по всей вероятности, является генетически детерминированным, и спайку малого таза можно рассматривать как сосудистый трансплантат, обеспечивающий адекватное кровоснабжение поврежденного участка.

Представление о воспалении как о системном процессе, всегда индуцирующим комплекс ответных реакций на уровне макроорганизма даже при наличии четко ограниченного ответа, во многом связано с открытием комплекса белков острой фазы. Синтез этих белков, активирующийся

под действием провоспалительных цитокинов, представляет собой универсальную защитную реакцию [15].

Согласно обзору Cochrane Database, представленному в 2006 г. [296] и освещающему положение проблемы репродуктивной хирургии в 1996–2005 гг. на основании результатов рандомизированных исследований, получены следующие данные.

1. Не представлено ни одного рандомизированного исследования, где бы сравнивалась эффективность репродуктивной хирургии и альтернативных методов лечения.

2. Не доказана эффективность CO_2 лазера по сравнению с традиционной методикой адгезиолизиса; также не доказано преимущество использования термо- или электрокоагуляции.

3. В ходе рандомизированных исследований не доказаны преимущества лапароскопического доступа по сравнению с лапаротомическим. По некоторым более современным данным частота восстановления репродуктивной функции при тяжелой форме спаечного процесса достоверно выше после открытой микрохирургической операции [296]. При этом не доказана частота восстановления репродуктивной функции.

4. Не доказаны преимущества или недостатки различных техник сальпингонеостомии (Cuff versus Bruhat).

В настоящее время продолжается активный поиск веществ, которые при введении в брюшную полость могли бы эффективно отделять механическим путем травмированные поверхности друг от друга, что снизило бы вероятность формирования спаек. Идеальный «барьер» должен обладать антивоспалительными свойствами, не быть иммуногенным, находиться в брюшной полости на время ремезоэпителизации, оставаться в нужном месте без использования швов, быть активным в присутствии крови и полностью разрушаться биологически в конце своего действия. С учетом новых данных о роли ангиогенеза в формировании спаек, барьерный адъювант должен обладать антиангиогенными свойствами. Однако препарата, удовлетворяющего всем необходимым условиям, пока не найдено. Многие из них недостаточно длительно находятся в брюшной полости, некоторые теряют свою активность, взаимодействуя с кровью [56; 59].

На основании собственных данных о роли ангиогенеза и пролиферации в патогенезе спаечного процесса в малом тазу нами была разработана схема патогенетической профилактики спаечного процесса, включающая в себя санацию органов малого таза 0,5% водным раствором метиленового синего и последующую аспирацию введенного раствора.

Во время лапароскопии пациенткам со спаечным процессом в малом тазу:

а) проводили разделение спаек с использованием биполярных ножниц фирмы Karl Storz; особое внимание уделялось тщательному гемостазу перед рассечением;

б) в конце операции проводили санацию (обработку) органов малого таза 0,5% водным раствором метиленового синего с последующей аспирацией введенного раствора. Условно эту манипуляцию можно назвать «смазыванием» брюшины малого таза. Органы малого таза при этом приобретали равномерную синюю окраску. Около 10 мл раствора оставляли в дугласовом пространстве. Объем вводимого вещества — 100 мл.

Метиленовый синий (*methylthionine chloride*) — гетероциклическое ароматическое химическое вещество с молекулярной формулой ($C_{16}H_{18}ClN_3S$, $3H_2O$) (рис. 11),

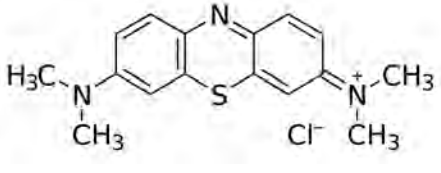

Рис. 11. Структура метиленового синего

глубокой голубой окраски в оксидазной форме и бесцветный в редуцированной форме (лейкометиленовый синий). Обе его формы существуют в состоянии окислительно-восстановительного равновесия и формируют оксидазно-редукционную систему, или электронную пару донор–акцептор.

Раствор готовили в аптеке, имеющей лицензию на приготовление стерильных растворов: 0,5 г порошка метиленового синего (фармакопейной чистоты, разрешенный для использования на территории РФ) растворяют в 100 мл очищенной воды при комнатной температуре. Затем раствор разливают во флаконы 100,0 мл и стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 8 мин. Срок хранения приготовленного стерильного 0,5% водного раствора метиленового синего составляет 30 дней.

Стоимость 1 кг порошка метиленового синего в среднем составляет 4800 руб.; стоимость 0,5 г порошка, необходимого для приготовления 200 мл раствора, — 2,4 руб.

Физические и химические свойства, а также фармакокинетика метиленового синего представлены в табл. 17 [227].

Таблица 17

Физические и химические свойства и фармакокинетика метиленового синего

Показатели и фармакокинетика	Значения и свойства
Температура плавления	180 °С
Температура кипения	Нет данных
Растворимость в воде	35,5г/л
pH	3 (10 г/л H_2O)
Молекулярная масса	319 г/моль
Цвет	Темно-синий в оксидазной форме, бесцветный — в редуцированной
Химическая формула	$C_{16}H_{18}ClN_3S$, $3H_2O$
Ионизация при желудочном pH	Полная при нормальном желудочном pH

Показатели и фармакокинетика	Значения и свойства
Абсорбция при пероральном приеме	53–97%
Пиковые концентрации в плазме	Через 30–60 мин
Объем распределения	20 мл/кг
Период полувыведения из плазмы	5–6 ч
Метаболизм	Редукция в периферических тканях в лейкометиленовый синий
Элиминация	С желчью, калом, мочой в виде лейкометиленового синего

Использование метиленового синего противопоказано у пациенток с аллергией или возможной аллергией на антисептики и дезинфицирующие средства.

Эффективность предложенного способа патогенетической профилактики изучена у 40 пациенток с III–IV стадией распространения спаечного процесса в малом тазу согласно AFS, которым проводили повторные операции по различным показаниям. Двадцати пациенткам с III–IV стадией распространения спаечного процесса в малом тазу (n = 20) во время первой операции проводили традиционную санацию брюшной полости нормальным физиологическим раствором.

Для оценки эффективности проводимого лечения использована шкала балльной оценки послеоперационных спаек при контрольной лапароскопии и повторном чревосечении, предложенная О.А. Мынбаевым в 1997 г. [52].

Согласно полученным данным, количество пациенток без спаечного процесса в малом тазу, было выше в 3 раза в группе пациенток, получивших патогенетическую профилактику, по сравнению с больными, которым санировали малый таз физиологическим раствором (рис. 12).

Результаты оценки плотности послеоперационных спаек представлены на рис. 13.

Результаты проведенного исследования показали, что плотность спаек, оцененная при проведении 1-й лапа-

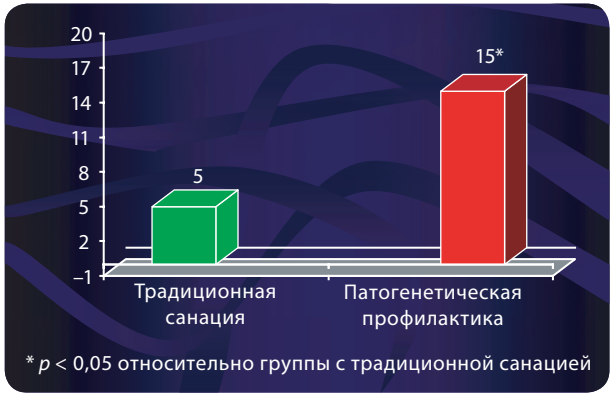

Рис. 12. Количество пациенток без спаечного процесса в малом тазу

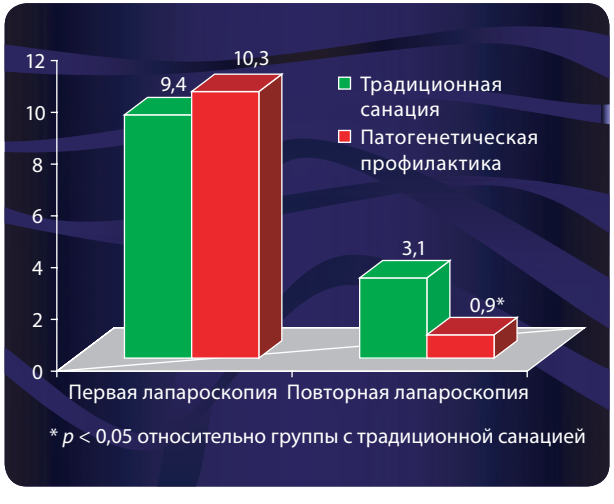

Рис. 13. Плотность спаек при проведении первой операции и контрольной лапароскопии, *баллы*

роскопии, достоверно не различалась у пациенток обеих групп, составив 10,3 ± 0,6 и 9,4 ± 0,8 баллов соответственно. При проведении повторной лапароскопии плотность послеоперационных спаек — 0,9 ± 0,02 у пациенток, по-

лучивших патогенетическую профилактику, и 3,1 ± 0,1 в группе традиционного проведения оперативного вмешательства ($p < 0,05$).

У всех пациенток после введения раствора метиленового синего отмечалось окрашивание мочи в синий цвет, что не доставляло обследованным никакого дискомфорта. Аллергических реакций не возникало. Показатели прогестерона на 20–22-й день цикла, ФСГ и эстрадиола на 3–5-й день цикла (у пациенток с бесплодием и ТПС) находились в пределах референсных значений и не отличались от показателей предоперационных.

Динамика содержания наиболее изученного маркера СЭФР-А при применении комплексной антиангиогенной профилактики у пациенток с ТПС представлена на рис. 14.

Таким образом, предлагаемый способ является эффективным, недорогим и может быть обоснованно использован в качестве патогенетической профилактики спаечного процесса в малом тазу.

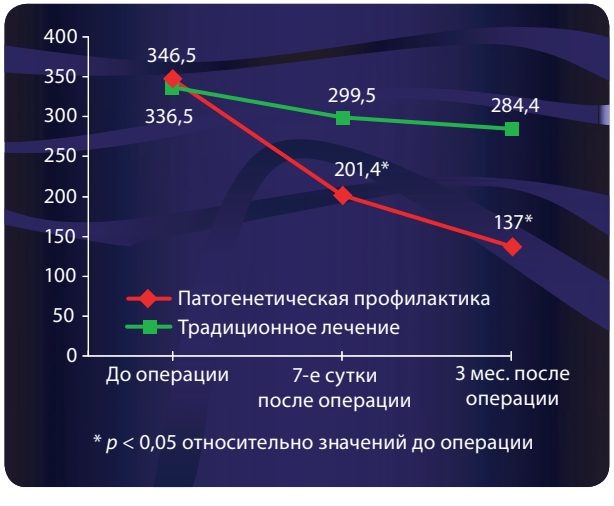

Рис. 14. Динамика содержания маркера СЭФР-А в послеоперационном периоде у пациенток с ТПС

Согласно полученным данным, количество пациенток без спаечного процесса в малом тазу было выше в 3 раза в основной группе по сравнению с группой контроля. Плотность спаек, оцененная при проведении первой лапароскопии, достоверно не отличалась у пациенток обеих групп и составила 10,3 ± 0,6 и 9,4 ± 0,8 баллов в основной и контрольной группах больных соответственно. При повторной лапароскопии, проведенной по различным показаниям, плотность послеоперационных спаек — 0,9 ± 0,02 у пациенток основной группы, и 3,1 ± 0,1 в группе контроля ($p < 0,05$).

Показано, что при использовании предложенной антиангиогенной профилактики содержание СЭФР-А в сыворотке крови достоверно снижается на 7-е сутки после оперативного лечения и через 3 мес. достоверно не отличается от показателей контрольной группы, что доказывает патогенетические эффекты разработанной схемы.

Механизмы описанного эффекта метиленового синего до конца не известны. Было показано, что метиленовый синий является неспецифическим блокатором NO-синтетазы, действуя на все ее изоформы [224]. Возможно, воздействие на формирование спаек осуществляется посредством ингибирования NO. В то же время доноры оксида азота (такие, как спермин оксида азота и L-аргинин), по данным многих авторов, способны повышать вероятность формирования спаек [178; 299].

Положительное воздействие метиленового синего на формирование спаек не ограничивается лишь влиянием на обмен NO. Так, он обладает антиоксидантными свойствами, ингибируя свободные радикалы кислорода, причем его эффективность значительно выше апробированных ранее препаратов с антиоксидантными свойствами для профилактики спаечного процесса (витамин Е, супероксиддисмутаза, каталаза, аллопуринол) [248; 262].

В эксперименте доказано также, что интраперитонеальные аппликации метиленового синего значительно улучшают качество заживления послеоперационных ран.

По всей вероятности, этот механизм связан также с подавлением активности оксида азота, однако он до конца не изучен. NO участвует в формировании коллагена, клеточной пролиферации, ангиогенезе и заживлении раны [318], при этом максимальная его концентрация достигается на 3-и сутки после операции и связана с воспалительной фазой заживления раны [230].

Интересно, что первичные эффекты NO — это вазодилатация, антимикробная активность, антиагрегантная активность, индукция проницаемости сосудов, которые и составляют воспалительную фазу заживления. Установлено, что метиленовый синий действует активно в первые 3 дня послеоперационного периода, на ранней стадии репарации ран посредством игибирования NO-синтазы и снижения концентрации содержания NO [226]. По результатам экспериментальных исследований внутрибрюшное введение метиленового синего не влияло на концентрацию оксида азота в сыворотке крови. Это объясняется тем, что данный краситель полностью ионизируется в брюшной полости до состояния физиологического раствора [172]. Более того, его абсорбция замедлена, и он может оставаться в заданной области в течение недели [159].

Интраперитонеальное введение раствора метиленового синего вполне оправдано клинически, поскольку процессы спайкообразования и оптимальное время его воздействия совпадают по времени и начинаются в 1-е сутки послеоперационного периода [252]. К сожалению, подобные исследования до настоящего времени в гинекологии не проводились.

Метиленовый синий ингибирует метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах человека [283]. В этом качестве он является потенциальным ингибитором активации тромбоцитов, их адгезии и агрегации параллельно с подавлением синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах и эндотелиального простациклина I_2 [223; 248], роль которых в патогенезе спаечного процесса уже доказана.

Помимо этого, метиленовый синий — уникальный антиоксидант, обладающий нейропротективными свойствами. Он блокирует железосодержащие ферменты (ксантиноксидазу), защищая органы от токсических эффектов свободных радикалов кислорода, вступая в конкуренцию с молекулярным кислородом за транспорт электронов, что обусловливает его эффективность в условиях ишемически-реперфузионного синдрома [227].

Один из актуальных вопросов хирургии — о распределении терапевтических жидкостей, обладающих противоспаечным эффектом, по брюшной полости. Точнее, о том, какое количество жидкости будет достаточным для того, чтобы она покрывала все необходимые области. Исследований, посвященных данному вопросу, немного. В одном из них изучено распределение жидкости у разных по весу умерших людей: при весе менее 60 кг 500 мл жидкости распределяются равномерно. При весе от 60 до 100 кг 1000 мл жидкости распределены равномерно только в 70% случаев, более 100 кг — в 75% случаев. Наиболее важным фактором распределения жидкости считается диафрагмально-кишечная связка [220]. Но, оценивая эти результаты, следует учесть, что в брюшной полости зарегистрировано разное давление. Так, например, в нижних отделах живота давление в 3 раза выше, чем в верхних отделах живота, и это способствует движению растворов в подпеченочное и поддиафрагмальное пространство [311].

Метиленовый синий — краситель нетоксичный и безопасный и может быть использован в дозе до 7 мг/кг у человека при отравлении цианидами [283].

В последнее время появились сообщения, что 0,9% раствор NaCl, широко используемый для санации брюшной полости при хирургических вмешательствах, нельзя расценивать как оптимальный [147; 176]; он может рассматриваться как дополнительный фактор фиброза в брюшной полости, влияющий на интраперитонеальный баланс между фибринолитической и антикоагулянтной

системами. Подобный эффект имеет также и температура вводимого в брюшную полость CO_2 [177].

0,9% раствор хлорида натрия, или «нормальный солевой раствор», содержит соду и хлорид в концентрациях 155 ммоль/л. Однако соотношение ионов натрия и хлора в экстрацеллюлярном матриксе составляет 1,4. Неадекватное соотношение ионов в физиологическом растворе хлорида натрия может приводить к различным метаболическим и тканевым эффектам [314]. Более того, pH этого раствора варьирует от 5,5 до 6,5, что также не соответствует физиологическому гомеостазу.

В экспериментах на животных установлено, что использование физиологического раствора хлорида натрия для санации брюшной полости при нормальной температуре повышало количество послеоперационных спаек по сравнению с показателями в контрольной группе, в которой ирригация не проводилась [302]. Подобный эффект не наблюдался при использовании раствора в условиях пониженной температуры [178].

Исследования *in vitro* показали, что 0,9% раствор NaCl снижает биосинтез ИЛ-6, ТАП и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что приводит к снижению ФЛА. Доказано также, что использование физиологического раствора для санации брюшной полости повреждает мезотелий брюшины, при этом данный эффект зависит от времени экспозиции.

Повторяющиеся инфузии приводят к истончению субмезотелиального слоя и активации неоваскуляризации, формированию перитонеального фиброза. Все эти изменения приводят к снижению ультрафильтрации, а также к гиперплазии перитонеальных мезотелиальных клеток с повышением соотношения ядро/цитоплазма [191].

Таким образом, предлагаемый способ является эффективным и экономически приемлемым и может использоваться в комплексном лечении спаечного процесса в малом тазу.

6.4. Группы риска спайкообразования и алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациенток с ТПС

Поскольку в клинической практике приходится рассматривать совокупное, а не индивидуальное влияние факторов риска на возможность развития осложнений (в данном случае, спаечного процесса в малом тазу), при балльной оценке факторов риска спайкообразования использован клинико-анамнестический подход, базирующийся на современных методах статистического анализа. На основании математического анализа были выявлены как экзогенные, так и эндогенные факторы, повышающие вероятность формирования спаечного процесса. Математический анализ оценки факторов риска включал в себя следующие этапы:

1) выявление зависимости между развитием спаечного процесса различных стадий распространения и рассматриваемыми факторами;
2) определение вероятности развития спаечного процесса различных стадий для каждого из выявленных факторов риска;
3) формирование групп риска на основании совокупности выявленных факторов риска.

С целью установления взаимосвязи между формированием спаечного процесса и данными критериями был использован корреляционный анализ, при котором мерой взаимосвязи служил коэффициент корреляции дихотомических величин Пирсона.

Возможность сочетанного влияния факторов риска на течение и исход спайкообразования послужила основанием для разработки математической оценки вероятности развития спаечного процесса по совокупности анализируемых признаков.

На основании ретроспективного анализа выявлены значимые экзогенные факторы риска, связанные с хирургической травмой и перенесенными воспалительными

заболеваниями придатков матки, способствующие формированию спаечного процесса распространенных форм (см. главу 4).

С современных позиций доказательной медицины, на основании выделенных экзогенных факторов риска и возможности их сочетанного влияния на развитие «неблагоприятного» исхода (спаечный процесс III–IV стадии распространения) проанализированы относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ), отношение правдоподобия (ОП) по совокупности выделенных значимых признаков.

Проведенный анализ клинико-анамнестических и фенотипических особенностей у пациенток со спаечным процессом в малом тазу позволил выявить ряд особенностей.

Анализ обнаружил определенные тенденции между разными клинико-анамнестическими данными. Так, например, установили слабую зависимость между особенностями репродуктивного анамнеза и различными стадиями распространения спаечного процесса ($\phi = 0{,}229$, $p < 0{,}01$), а также между количеством эпизодов воспалительных заболеваний придатков матки, их давностью и стадией сформировавшегося спаечного процесса ($\phi = 0{,}021$ и $\phi = 0{,}112$, $p < 0{,}01$ соответственно).

При анализе анамнестических данных положительную корреляционную связь продемонстрировали следующие параметры: отягощенный аллергологический анамнез ($\phi = 0{,}434$, $p < 0{,}01$), спаечная болезнь у родственников ($\phi = 0,\ 557$, $p < 0{,}01$), опущение внутренних органов или наличие грыж у ближайших родственников ($\phi = 0{,}312$, $p < 0{,}01$). Обнаружена положительная корреляционная связь между особенностями течения воспалительных заболеваний и стадией сформировавшегося спаечного процесса органов малого таза.

Было установлено, что определенные дерматоглифические особенности сочетаются с распространенностью спаечного процесса в малом тазу. Наиболее сильную связь удалось установить между уменьшением гребневого

счета c-d < 25 в сочетании с увеличением расстояния c-d > 52 мм ($\phi = 0{,}556$, $p < 0{,}01$). Менее сильную, но положительную связь показали также признаки наличия осевого трирадиуса и поперечной четырехпальцевой борозды. Выявлены фенотипические признаки, наличие которых достоверно взаимосвязано с выраженностью спаечного процесса. Наиболее значимыми были: тонкая, легкоранимая кожа ($\phi = 0{,}487$, $p < 0{,}01$), образование гематом при незначительных травмах ($\phi = 0{,}356$, $p < 0{,}01$), арковидное нёбо ($\phi = 0{,}512$, $p < 0{,}01$), а также варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте ($\phi = 0{,}298$, $p < 0{,}01$).

Проведенное исследование позволило предложить шкалу оценки факторов риска спайкообразования (табл. 18).

Таблица 18

Шкала оценки факторов риска спайкообразования

Признаки	ОР	ОШ	ОП	Балл
Анамнестические				
Отягощенный аллергоанамнез	1,17	1,67	2,3	2
Наличие спаечной болезни у родственников	1,35	3,71	4,1	4
Наличие грыж, а также опущения внутренних органов у родственников	1,25	2,19	2,12	2
Лапаротомия	1,49	2,71	2,67	3
Лапароскопия	1,19	1,26	1,12	1
Объем предшествующего оперативного лечения (независимо от доступа): – миомэктомия; – адгезиолизис	 2,1 1,8	 4,89 3,01	 4,54 2,71	 4 3
Экстренные оперативные вмешательства в анамнезе	1,44	2,62	2,49	2
Дренирование брюшной полости в анамнезе	1,48	3,76	3,67	4
Два и более оперативных вмешательств в анамнезе	1,37	2,38	2,19	2
Специфические инфекции, передаваемые половым путем, или их сочетания	1,41	3,52	3,52	4

Признаки	ОР	ОШ	ОП	Балл
Инфекции неспецифической или неуточненной этиологии	1,21	1,26	1,19	1
Использование ВМС	1,33	2,15	2,07	2
Два и более самопроизвольных и/или абортов в анамнезе	1,25	1,8	1,65	2
Осложнения предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалением	1,85	4,09	3,97	4
Фенотипические				
Наличие осевого трирадиуса	1,12	1,89	1,17	1
Наличие поперечной четырехпальцевой борозды	1,29	1,10	2,27	2
Уменьшение гребневого счета c-d менее 25 в сочетании с увеличением расстояния c-d более 52 мм	1,37	3,35	4,48	4
Сколиотическая деформация позвоночника	1,22	1,95	3,14	3
Плоскостопие	1,22	1,71	3,15	3
Нарушение роста и скученность зубов	1,33	1,55	2,35	2
Тонкая, легкоранимая кожа	1,29	2,72	4,45	4
Множественные пигментные пятна	1,03	1,32	1,19	1
Келоидные рубцы	1,23	2,31	2,18	2
Миопия	1,19	1,12	1,12	1
Образование гематом при незначительных травмах	1,21	2,71	3,2	3
Арковидное нёбо	2,1	3,98	3,81	4
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	1,29	2,41	4,67	4

Средняя оценка женщин с малыми формами спаечного процесса при оценке факторов риска составила 7,1 ± 2,3 балла, пациенток с распространенным спаечным процессом в малом тазу — 36 ± 2,6 балла. Общая средняя оценка составила 18,7 балла. Таким образом, при индивидуальной оценке количество баллов 19 и более указывает на высокий риск спайкообразования.

При составлении алгоритма (рис. 15) учитывались, с одной стороны, данные, позволяющие оценить группу риска по разработанной балльной диагностической шкале факторов риска спайкообразования, а с другой стороны — результаты оценки состояния системы ангиогенеза. Решающую роль при определении показаний к проведению патогенетической профилактики имела степень выраженности проангиогенного сдвига, а также оценка планируемого оперативного вмешательства с позиций «агрессивности».

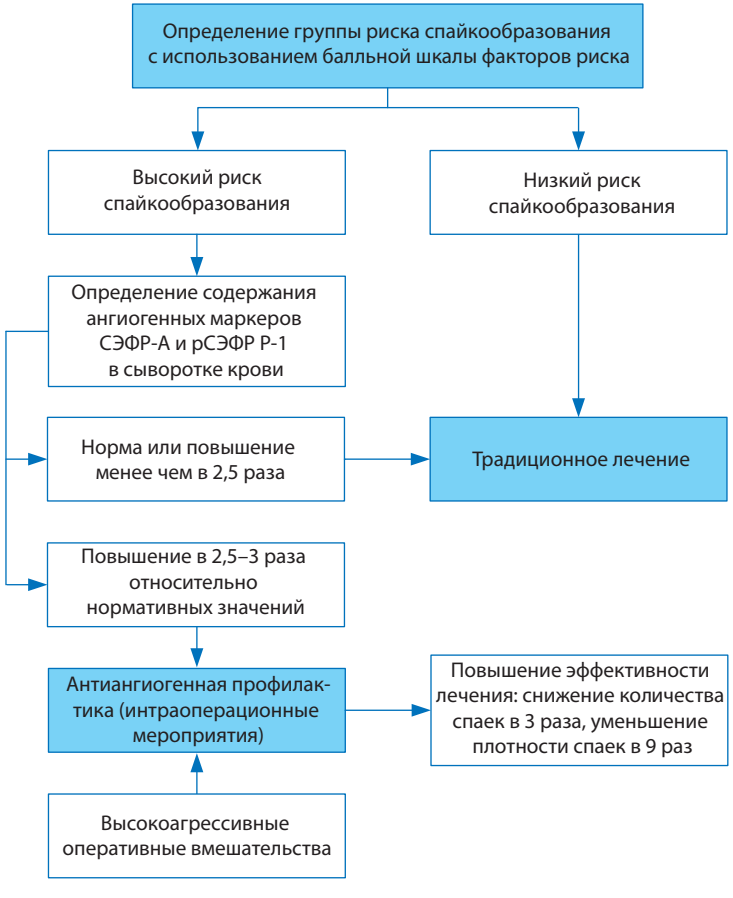

Рис. 15. Алгоритм дифференцированного ведения пациенток с перитонеальными спайками

Разработанный алгоритм дифференцированного ведения пациенток с ТПС включает:

- определение группы риска на основании разработанной балльной шкалы;
- измерение содержания ангиогенных маркеров в сыворотке крови;
- оценку предстоящего оперативного вмешательства с позиций агрессивности;
- определение необходимости проведения патогенетической профилактики.

При выполнении «высокоагрессивных» оперативных вмешательств: лапаротомический доступ, экстренные оперативные вмешательства, некоторые виды хирургического лечения (миомэктомия, адгезиолизис), дренирование брюшной полости, — независимо от группы риска, всегда показано проведение комплексной антиангиогенной профилактики.

Проведенное исследование позволило расширить представления об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу, выделив значимые экзогенные и эндогенные факторы риска. Доказанная роль нарушений в системах ангиогенеза и пролиферации, а также выявленные фенотипические особенности пациенток с ТПС подтверждают генетическую предрасположенность к спайкообразованию. Предложенная балльная шкала оценки группы риска спайкообразования позволяет просто и доступно рассчитывать группу риска на основании анамнестических и фенотипических факторов. Разработанный алгоритм дифференцированного ведения пациенток с ТПС, основанный на стратификации пациенток по группам риска и позволяющий обосновать необходимость проведения патогенетической антиангиогенной профилактики с учетом показателей ангиогенных маркеров (СЭФР-А и СЭФР Р-1) позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток с ТПС (улучшить качество диагностики и профилактики).

Список литературы

1. А.с. 1273799 СССР, МКБ G01 N 33/48. Способ диагностики эндометриоза [Текст] / В.А. Бурлев, Т.А.Федорова, Т.Я. Пшеничникова (СССР). — № 3738785 (28–14) // Открытия и изобретения. — 1986. — № 44. — С. 165.
2. *Абатуров, А.Е.* Ладонные показатели дерматоглифов у часто болеющих детей [Текст] / А.Е. Абатуров, И.Л. Высочина // Здоровье ребенка. — 2006. — № 1. — С. 32.
3. *Алиева, П.Ш.* Исходы эндовидиохирургических вмешательств при трубно-перитонеальном бесплодии [Текст] / П.Ш. Алиева // Материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя», г. Москва 29 сентября — 2 октября 2009 г. — М., 2009. — С. 248–249.
4. *Алиева, П.Ш.* Результаты лапароскопических операций при трубно-перитонеальном бесплодии [Текст] / П.Ш. Алиева // Журн. акуш. и жен. бол. — 2009. — Т. LVIII. — № 6. — С. 22–27.
5. *Алыев, Ш.А.* Ранняя динамическая лапароскопия и профилактика послеоперационных спаек при трубной беременности [Текст] / Ш.А. Алыев // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, г. Москва, 30 сентября — 2 октября 2008 г. — М., 2008. — С. 302–303.
6. *Алыев, Ш.А.* Профилактика спаечного процесса при хирургическом лечении трубной беременности с применением барьерного препарата [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ш.А. Алыев. — Казань, 2010. — 21 с.

7. *Амитахунова, Л.А.* Морфологическая структура маточных труб после перенесенного воспалительного процесса [Текст] / Л.А. Амитахунова // Клиническая медицина: межвузовский сборник стран СНГ. — Великий Новгород, 2006. — Т. 13. — С. 57–59.
8. *Амитахунова, Л.А.* Морфофункциональные особенности нарушения транспортной функции маточных труб [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Амитахунова. — Бишкек, 2010. — 23 с.
9. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малогот таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза [Текст] / В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, Н.А. Ильясова [и др.] // Пробл. репродукции. — 2011. — № 4. — С. 10–18.
10. *Анцупова, В.С.* Эффективность локальной иммунокоррекции в комплексном лечении спаечных процессов органов малого таза [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Анцупова. — Курск, 2006. — 17 с.
11. *Баранов, Г.А.* Отдаленные результаты оперативного устранения спаечной кишечной непроходимости [Текст] / Г.А. Баранов, М.Ю. Карбовский // Хирургия. — 2006. — № 7. — С. 56–59.
12. *Бурлев, В.А.* Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза [Текст] / В.А. Бурлев, С.В. Павлович // Пробл. репродукции. — 2003. — № 2. — С. 42–47.
13. *Бурлев, В.А.* Ангиогенез эктопического эндометрия [Текст] / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова Е.Д. Дубинская // Пробл. репродукции. — 2005. — № 1. — С. 7–13.
14. *Бурлев, В.А.* Антиангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее (обзор литературы) [Текст] / В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, Н.А. Ильясова // Пробл. репродукции. — 2005. — № 6. — С. 14–20.
15. *Бурлев, В.А.* Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных с хроническим рецидивирующим сальпинофоритом [Текст] / В.А. Бурлев // Пробл. репродукции. — 2011. — № 5. — С. 25–32.
16. *Бурлев, В.А.* Системный ангиогенез у больных с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии [Текст] / В.А. Бурлев, О.Л. Шишканова, В.Н. Серов // Вопр. акуш., гинекол. и перинатол. — 2010. — № 9. — С. 10–15.
17. *Бурлев, В.А.* Флавоноиды: значение антиоксидантных и антиангиогенных свойств в акушерстве и гинекологии [Текст] /

В.А. Бурлев, А.В. Ледина, Н.А. Ильясова // Пробл. репродукции. — 2010. — № 1. — С. 24–31.
18. *Васильев, Л.Е.* Роль фибринолиза в формировании послеоперационных спаек брюшины [Текст] / Л.Е. Васильев, В.А. Кулавский // В мире научных открытий. — 2010. — № 4. — Ч. 1. — С. 125–128.
19. Влияние эфферентных методов и озонотерапии на процесс спайкообразования в малом тазу у больных, перенесших миомэктомию [Текст] / А.Ю. Данилов, Т.А. Федорова, Т.С. Фотеева, Э.М. Бакуридзе // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — Т. XV, № 3. — С. 65–67.
20. *Вязьмина, К.Ю.* Методы профилактики спаечного процесса при выполнении органосохраняющих оперативных вмешательств по поводу миомы матки. [Текст] / К.Ю. Вязьмина, М.В. Рябцева, Е.Ф. Кира // Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя», г. Казань, 20–22 марта 2007 г. — Казань, 2007. — С. 16.
21. *Вязьмина, К.Ю.* Профилактика спаечного процесса при миомэктомии у женщин репродуктивного возраста [Текст] / К.Ю. Вязьмина, Е.Ф. Кира // Перспективы развития малоинвазивной хирургии и гинекологии: материалы конф., г. Тверь, 22–23 ноября 2007 г. — Тверь, 2007. — С. 42.
22. *Вязьмина, К.Ю.* Применение противоспаечных барьеров при миомэктомии у женщин репродуктивного возраста [Текст] / К.Ю. Вязьмина, Е.Ф. Кира, А.Л. Левчук // Вестник Национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2009. — Т. 4. — № 2. — С. 50–52.
23. *Гаспаров, А.С.* Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с поликистозными яичниками [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Гаспаров. — М., 1996. — 48 с.
24. Гистология [Текст] / Под ред. Е.Г. Улумбекова. — М: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 688 с.
25. *Гобеджишвили, В.К.* Влияние комплексного применения лечебных физических факторов на процесс спайкообразования в раннем послеоперационном периоде в эксперименте [Текст] / В.К. Гобеджишвили, П.М. Лаврешин, Л.М. Овчаренко // Вопросы курортологии. — 2006. — № 3. — С. 9–11.
26. *Гомон, М.С.* Эффективность лонгидазы и дерината при экспериментальном спаечном процессе брюшной полости [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.С. Гомон. — Курск, 2009. — 21 с.

27. *Григорова, Л.В.* Влияние естественного иммунитета на репродуктивную функцию у женщин при различных формах бесплодия [Текст] / Л.В. Григорова, М.Д. Скобенникова // Материалы XXIX итоговой конференции об-ва молодых ученых МГМСУ, г. Москва, 15 марта 2007. — М., 2007. — С. 90–91.
28. *Дворецкая, Ю.А.* Особенности спайкообразования при послеоперационной гормональной недостаточности [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Дворецкая. — Волгоград, 2009. — 23 с.
29. *Евсеева, М.М.* Курортные факторы в восстановительном лечении женщин с ТПС и ретродевиацией матки [Текст] / М.М. Евсеева, В.Н. Серов, М.Ю. Герасименко // Паллиативная медицина. — 2006. — № 2. — С. 12.
30. *Заевская, Е.В.* Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика спаек, соединяющих разные органы брюшной полости. [Текст] / Е.В. Заевская // Таврический медико-биологический вестник. — 2008. — Т. 12. — № 1. — С. 134–137.
31. *Зайнетдинова, Л.Ф.* Влияние персистирующей инфекции на экспрессию маркеров пролиферации и апоптоза в яичниках у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Л.Ф. Зайнетдинова // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины: сборник науч. тр. — Челябинск, 2007. — С. 42–43.
32. *Зайнетдинова, Л.Ф.* Оценка апоптоза лимфоцитов крови, пролиферации и апоптоза клеток яичника у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Л.Ф.Зайнетдинова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. — 2008. — № 7. — С. 72–77.
33. *Зайнетдинова, Л.Ф.* Роль ВПГ 1, 2 в развитии нарушений механизмов иммунной защиты у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Л.Ф. Зайнетдинова // Инновационные технологии в медицине: материалы I Российско-Чешского медицинского форума. — Челябинск, 2006. — С. 156–158.
34. *Зуев, В.М.* Некоторые вопросы патогенеза, диагностики и комплексной терапии женщин с воспалительными процессами и доброкачественными новообразованиями органов репродуктивной системы [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.М. Зуев. — М., 1998. — 58 с.
35. Изучение интраабдоминального спаечного процесса [Текст] / С.В. Минаев, В.С. Обозин, Н.И. Быков [и др.] // Материалы 2-го съезда хирургов Южного ФО с междунар. уч., г. Пятигорск, 8–9 октября 2009 г. — Пятигорск, 2009. — С. 181.

36. *Исайкин, Д.Н.* Значение ранней реабилитации у больных с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Д.Н. Исайкин, Омар Одех, Л.В. Ткаченко // Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Т. XIV, № 2. — С. 62–64.
37. *Исайкин, Д.Н.* Значение ранней реабилитации у больных с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Д.Н. Исайкин, Л.В. Ткаченко, Омар Одех // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — Т. 22. — № 1. — С. 40–44.
38. *Исайкин, Д.Н.* Ранняя реабилитация больных трубным бесплодием после лапароскопических операций [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Д.Н. Исайкин. — Волгоград, 2008. — 138 с.
39. Исследование резорбционной функции брюшины при экспериментальном моделировании спайкообразования [Текст] / А.А. Воробьев, С.В. Поройский, Ю.А. Дворецкая, И.А. Максимова // Здоровье и образование в 21 веке: материалы 9-й междунар. науч.-практ. конф., г. Москва, 27–30 ноября 2008 г. — С. 23–35.
40. *Кабулова, И.В.* Эффективность современных физических факторов и бальнеотерапии в послеоперационной реабилитации больных с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / И.В. Кабулов. — Ростов-н/Д, 2009. — 150 с.
41. *Калинина, О.Б.* Послеоперационный спаечный процесс брюшной полости у гинекологических больных: критерии прогнозирования и способ фармакологической профилактики [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / О.Б. Калинина. — Омск, 2006. — 180 с.
42. *Карнаушенко, П.В.* Профилактика осложнений при лапароскопических операциях у больных со спаечным процессом в брюшной полости [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.В. Карнаушенко. — М., 2006. — 23 с.
43. *Кахкцян, А.А.* Генетические детерминанты возникновения послеоперационных спаек у женщин [Текст] / А.А. Кахкцян, С.В. Апресян, И.Ю. Майскова // Материалы VIII Российского форума «Мать и дитя», г. Москва 3–6 октября 2006 г. — М., 2006. — С. 407–408.
44. *Кахцян, А.А.* Генетические и иммунологические аспекты спаечного процесса у женщин [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Кахцян. — М., 2009. — 22 с.
45. *Кириченко, А.К.* Состояние рецепторного аппарата эндометрия при бесплодии трубно-перитонеального генеза [Текст] / А.К. Кириченко, И.А. Трифонова, В.Н. Юдаев // Сибирское медицинское обозрение. — 2010. — № 1. — С. 35–39.

46. Клиническая оценка применения иммуноферментной терапии в комплексной профилактике спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках и маточных трубах [Текст] / И.Б. Манухин, А.А. Колесов, Л. К. Бекмурзиева, Е. Петрович // Cathedra. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 70–73.
47. *Клинышкова, Т.В.* Женское бесплодие и хламидийная инфекция (клинико-иммунологические аспекты) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Клинышкова. — М, 2006. — 42 с.
48. Комплексный подход в лечении и профилактике спаечной болезни брюшной полости и её осложнений. [Текст] / В.А. Ступин, Р.Р. Мударисов, С.В. Михайлусов [и др.] [Сборник тезисов XI междунар. конгр. по эндоскоп. хирургии, г. Москва, 18–20 апреля 2007 г.] // Эндоскопическая хирургия. — 2007. — № 1. — С. 38.
49. *Koninckx, P.R.* Профилактика послеоперационных спаек [Текст] / P.R. Koninckx, R. Molinas, M.M. Binda // Пробл. репродукции. — 2009. — № 3. — С. 26–35.
50. *Корнеева, И.Е.* Трубно-перитонеальное бесплодие: Современный подход к лечению [Текст] / И.Е. Корнеева, З.З. Токова, Е.Н. Медведева // Мать и дитя: материалы IX Всерос. науч. форума, г. Москва, 2–5 октября 2007 г. — М., 2007. — С. 427–428.
51. *Коротких, И.Н.* Методология и алгоритмизация рациональных реабилитационных мероприятий при коррекции женского бесплодия [Текст] / И.Н. Коротких, Т.В. Королева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 905–909.
52. *Кулаков, В.И.* Послеоперационные спайки [Текст] / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян. — М.: Медицина, 1998. — 527 с.
53. *Кулаков, В.И.* Гинекология [Текст] / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.С. Гаспаров. — М.: МИА, 2006. — 616 с.
54. *Кулачек, Ф.Г.* Патоморфология спаечного процесса [Текст] / Ф.Г. Кулачек, М.М. Дарагмех, Р.И. Сидорчук // Клінічна та експериментальна патологія. — 2006. — № 4. — С. 49–52.
55. *Кульпинский, Е.Н.* К вопросу выявления предрасположенности к хроническому пылевому бронхиту методом дерматоглифического анализа [Текст] / Е.Н. Кульпинский, О.В. Гребенева // Актуальные проблемы медицины труда и экологии Донбасса: сб. науч. тр. — Донецк, 2000. — С. 177–179.
56. Лапароскопическая аппликация противоспаечных барьерных средств при лечении трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / И.В. Михин, Л.В. Ткаченко, А.Г. Бебуришвили [и др.]

[Актуальные вопросы эндоскопической хирургии: тезисы докл. III междунар. конф., г. Санкт-Птербург, 15–16 мая 2008 г.] // Эндоскопическая хирургия. — 2009. — № 1. — С. 222–223.

57. *Лятошинская, П.В.* Оптимизация хирургических методов лечения трубно-перитонеального бесплодия [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / П.В. Лятошинская. — СПб., 2004. — 125 с.
58. *Магомедов, М.А.* Профилактика образования послеоперационных спаек при перитоните [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.А. Магомедов. — М., 2003. — 43 с.
59. *Мазитова, М.И.* Место противоспаечных барьеров в оперативной гинекологии [Текст] / М.И. Мазитова // Каз. мед. журнал. — 2007. — № 2. — С. 184–186.
60. *Мазитова, М.И.* Методы профилактики послеоперационного спаечного процесса в гинекологии [Текст] / М.И. Мазитова // Практическая медицина. — 2007. — № 1. — С. 27–29.
61. *Мазитова, М.И.* Оптимизация эндохирургических операций в гинекологии с применением изопневматического режима [Текст] / М.И. Мазитова // Эндоскопическая хирургия. — 2007. — № 5. — С. 57–59.
62. *Мазитова, М.И.* Опыт применения безгазовой лапароскопии в профилактике послеоперационного спаечного процесса [Текст] / М.И. Мазитова // Пробл. репродукции. — 2008. — Спец. выпуск. Технологии XXI века в гинекологии. — С. 170–171.
63. *Мазитова, М.И.* Репродуктивное здоровье женщин после эндовидеохирургического лечения гинекологических заболевания [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.И. Мазитова. — Казань, 2010. — 46 с.
64. Мазур, Е.С. Дерматоглифика в прогнозировании конституциональных, физических и внешне-опознавательных признаков человека [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.С. Мазур. — М, 2009- 57 с.
65. *Мальтинская, Н.А.* Оптимизация лечения по восстановлению репродуктивной функции у женщин с бесплодием трубо-перитонеального генеза [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Мальтинская. — Омск, 2010. — 25 с.
66. *Матвеев, Н.Л.* Внутрибрюшные спайки— недооцениваемая проблема (обзор литературы) [Текст] / Н.Л. Матвеев, Д.Ю. Арутюнян // Эндоскопическая хирургия. — 2007. — № 5. — С. 60–69.
67. *Мачаиските, О.В.* Пути улучшения результатов лечения трубно-перитонеального бесплодия [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Мачаиските. — М, 2001. — 20 с.

68. *Мглинец, В.А.* Взаимосвязь между относительной длиной пальцев и гребневым счетом у больных с синдромом Марфана [Текст] / В.А. Мглинец, А.И. Рудаева // Генетика. — 1991. — Т. 27, № 11. — С. 1984–1993.
69. *Медведев, Б.И.* Экспрессия маркеров пролиферации и регуляции апоптоза клетками яичников у женщин с бесплодием [Текст] / Б.И. Медведев, Л.Ф. Зайнетдинова, Е.С. Голованова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в постдипломном образовании врача: материалы Всерос. науч.-практ. и учеб.-метод. конф., г. Пермь, 16–17 мая 2006 г. — Пермь, 2006. — С. 24–25.
70. *Медведев, Б.И.* Гормональная функция яичников у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Б.И. Медведев, Л.Ф. Зайнетдинова // Мать и дитя: материалы III регионального научного форума, г. Саратов, 30 июня — 2 июля 2009 г. — Саратов, 2009. — С. 103–104.
71. *Мишина, С.М.* Оптимизация восстановительного лечения спаечных процессов в малом тазу женщин с использованием низкоинтенсивного лазера [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.М. Мишина. — М., 2009. — 21 с.
72. *Мынбаев, О.А.* Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных [Текст]: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.А. Мынбаев. — М., 1997. — 47 с.
73. *Нанагюлян, Г.В.* Лапароскопические реконструктивно-пластические операции при гидросалопинксах с применением интраоперационной лапароскопической эхографии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Г.В. Нанагюлян, А.К. Хачатрян // Пробл. репродукции. — 2011. — № 4. — С. 32–36.
74. Нарушение баланса цитокинов при спаечном процессе [Текст] / В.С. Анцупова, И.А. Снимщикова, О.К. Пехото [и др.] // Пробл. репродукции. — 2006. — Спец. выпуск. — С. 175.
75. Наследственные нарушения соединительной ткани (российские рекомендации) [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8. — № 6. — Прил. 5. — 24 с.
76. Новые аспекты в патогенезе спаечного процесса брюшной полости [Текст] / С.В. Минаев, В.С. Обозин, Л.Т. Пустошкина [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2009. — № 1. — С. 45–49.
77. Новые технологии в профилактике спаечной болезни брюшной полости. [Текст] / В.А. Ступин, Р.Р. Мударисов, С.В. Михайлу-

сов [и др.] [Сборник тезисов XI междунар. конгр. по эндоскоп. хирургии, г. Москва, 18–20 апреля 2007 г.] // Эндоскопическая хирургия. — 2007. — № 1. — С. 86.

78. Новый подход к профилактике спаечного процесса в оперативной гинекологии [Текст] / Ш.А. Алыев, Л.И. Сирматова, Э.М. Кислицына, И.М. Шестакова // Материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя», г. Москва 29 сентября – 2 октября 2009 г. — М., 2009. — С. 249–250.
79. *Озерская, И.А.* Хроническая тазовая боль у женщин репродуктивного возраста. Ультразвуковая диагностика [Текст] / И.А. Озерская, М.И. Агеева. — М.: Видар-М, 2009. — 304 с.
80. Особенности влияния иммуннотропных препаратов invitro на функциональную активность перитонеальных макрофагов больных со спаечным процессом органов малого таза [Текст] / В.С. Анцупова, И.А. Снимщикова, А.И. Медведев [и др.] // Russian Journal of Immunology [Русский журнал иммунологии]. — 2006. — Т. 9, № 3. — С. 127–130.
81. Первый опыт клинического исследования возможностей тепловизионного метода в диагностике и дифференциальной диагностике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости [Текст] / С.В. Поройский, Р.В. Мяконький, Ю.А. Дворецкая [и др.] // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 65-й юбил. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. уч. — Волгоград, 2007. — С. 79–80.
82. *Петрович, Е.А.* Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / Е.А. Петрович, И.Б. Манухин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — № .6. — С. 5–10.
83. *Пехото, О.К.* Оптимизация периоперационного ведения больных со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.К. Пехото. — Смоленск, 2005. — 21 с.
84. Плазмаферез в сочетании с озонотерапией как метод профилактики спаечного процесса у больных после миомэктомий [Текст] / Л.В. Адамян, А.Ю. Данилов, Э.М. Бакуридзе, Т.С. Фотеева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2008. — Т. 7. — № 1. — С. 38–41.
85. *Плечев, В.В.* Спаечная болезнь брюшины [Текст] / В.В. Плечев, В.М. Тимербулатов, П.Г. Корнилаев // 80 лекций по хирургии / Под общей ред. В.С. Савельева. — М.: Литтерра, 2008. — С. 456–468.

86. *Поройский, С.В.* Хирургические и морфологические аспекты профилактики послеоперационных спаек в брюшной полости [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Поройский. — Волгоград, 2003. — 25 с.
87. Прогнозирование степени спаечного процесса после внематочной беременности [Текст] / А.А. Оразмурадов, А.Л. Кахкцян, JI.Р. Токтар [и др.] // Вестник РУДН. Серия «Медицина». — 2007. — № 5. — С. 216–223.
88. Профилактика спаечного процесса в оперативной гинекологии [Текст] / В.В. Леванович, Д.А. Вербицкий, В.А. Макарьин, Н.А. Кохреидзе // Журн. акуш. и жен. бол. — 2006. — Т.IV, спец. выпуск. — С. 40.
89. Профилактика спаечной болезни малого таза при лечении трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / Л.В. Ткаченко, И.В. Михин, А.Г. Бебуришвили, Е.А. Минаева // Мать и дитя: материалы X юбил. Всерос. науч. форума, г. Москва, 29 сентября – 2 октября 2009 г. — М., 2009. — С. 418–419.
90. *Пучков, К.В.* Морфологические варианты спайкообразования при различных способах лигирования сосудов [Текст] / К.В. Пучков, В.Б. Филимонов, В.А. Барсуков // Эндоскопическая хирургия. — 2006. — Т. 12. — № 1. — С. 47.
91. *Пучков, К.В.* Пути повышения эффективности хирургического лечения женского трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / К.В. Пучков, В.В. Иванов, О.В. Полякова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. 55. — Спец. вып. — С. 34–35.
92. *Пучков, К.В.* Результаты комплексного лечения трубно-перитонеального бесплодия с применением миниинвазивных хирургических технологий и иммунокорригирующей терапии рекомбинантного интерлейкина-2 человека [Текст] / К.В. Пучков, Б.Х. Пхитикова, В.В. Иванов // Эндоскопическая хирургия. — 2007. — Т. 13. — № 4. — С. 36–39.
93. *Пшеничникова, Т.Я.* Бесплодие в браке [Текст] / Т.Я. Пшеничникова. — М.: Медицина, 1991. — 317 с.
94. *Радзинский, В.Е.* Акушерская агрессия [Текст] / В.Е. Радзинский. — М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. — 688 с.
95. Роль коррекции иммунного статуса в профилактике послеоперационного спаечного процесса у гинекологических больных [Текст] / И.Б. Манухин, А.А. Колесов, Л. К. Бекмурзиева [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы междунар. конгр., г. Москва, 7–11 июня 2004 г. — М., 2004. — С. 41–42.

96. СКЭНАР-терапия в комплексном лечении больных с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / И.Е. Холмогорова, Л.В. Боровкова, В.Д. Учайкина, Е.В. Челнокова // Ремедиум Приволжья. Спецвып. для врачей «Охрана здоровья матери и ребенка». — Н. Новгород, 2006. — С. 80–81.
97. *Смирнова, Л.Е.* Профилактика и лечение спаечной болезни у женщин после операций на органах малого таза [Текст] / Л.Е. Смирнова, М.М. Умаханова, А.М. Торчинов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — № 5. — С. 78–82.
98. Современные технологии в лечении женщин перенесших реконструктивно-пластические операции на органах малого таза с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст] / Э.М. Бакуридзе, А.Ю. Данилов, Т.С. Фотеева, И.В. Митря // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2008. — № 4. — С. 74–76.
99. Способ восстановительного лечения женщин репродуктивного возраста с ТПС с фиксированной или субфиксированной ретродевиацией матки [Текст]: патент № 2301691 Рос. Федерация: МПК7 A61N001/32 A61H033/04 / М.М. Евсеева, В.Н. Серов, М.Ю. Герасименко, Е.В. Филатова; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Российской академии медицинских наук (RU), № 2005139694/14. — заявл. 27. 06. 2007.
100. Способ хирургического лечения и профилактики послеоперационных перитонеальных спаек [Текст] / А.Г. Хасанов, Р.М. Матигуллин, И.Ф. Суфияров, С.С. Нигматзянов // Хирургия. — 2008. — № 3. — С. 43–45.
101. *Стрижаков, А.Н.* Гнойные воспалительные заболевания придатков матки [Текст] / А.Н. Стрижаков, Н.М. Подзолкова. — М.: Медицина, 1996. — 254 с.
102. *Суфияров, И.Ф.* Экспериментальное обоснование применения пленки на основе модифицированной гиалуроновой кислоты для профилактики образования послеоперационных перитонеальных спаек [Текст] / И.Ф. Суфияров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — Т. 144. — № 8. — С. 238–240.
103. *Суфияров, И.Ф.* Экспериментально-морфологическое обоснование применения циклофосфамида для профилактики послеоперационных перитонеальных спаек [Текст] / И.Ф. Суфияров, Р.М. Шафиков, М.Т. Юлдашев // Пермский медицинский журнал. — 2008. — Т. 25. — № 3. — С. 128–132.

104. Тазовая боль, ассоциированная с бесплодием у женщин: пути решения проблемы [Текст] / С.М. Бачурина, А.И. Гус, М.Б. Хамошина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 252–255.
105. Тазовая и внетазовая брюшина: ангиогенная активность и апоптоз у больных с перитонеальной формой генитального эндометриоза [Текст] / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская // Пробл. репродукции. — 2010. — № 4. — С. 7–15.
106. *Ткаченко, Л.В.* Метод Second-Look при лечении трубно-перитонеального бесплодия. [Текст] / Л.В. Ткаченко, Д.Н. Исайкин, Омар Одех // Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии: тезисы междунар. конгр., г. Москва, 27–31 марта 2006 г. — М., 2006. — С. 79.
107. *Фаткуллин, И.Ф.* Профилактика спайкообразования после лапароскопических операций при внематочной беременности [Текст] / И.Ф. Фаткуллин, Ш.А. Алыев // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXI междунар. конгр. с курсом эндоскопии и роботохирургии, г. Москва, 9–12 июня 2008 г. — М., 2008. — С. 184.
108. *Фаткуллин, И.Ф.* Современные принципы диагностики спайкообразования в абдоминальной хирургии [Текст] / И.Ф. Фаткуллин, Ш.А. Алыев // Хирургия. — 2010. — № 1. — С. 84–88.
109. *Хадбаатар, Р.* Современные принципы лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин [Текст] / Р. Хадбаатар, В.В. Флоренсов, О.Е. Баряева // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 3. — С. 33–35.
110. *Хасанов, А.Г.* Видеолапароскопия в комплексном лечении спаечной болезни брюшины [Текст] / А.Г. Хасанов, А.Ф. Бадретдинов, И.Ф. Суфияров // Эндоскопическая хирургия. — 2008. — № 1. — С. 22–24.
111. *Хасанов, А.Г.* Хирургические барьеры в профилактике послеоперационных спаек [Текст] / А.Г. Хасанов, А.Ф. Бадретдинов, И.Ф. Суфияров // Анналы хирургии. — 2008. — № 2. — С. 22–24.
112. *Хилькевич, Е.Г.* Клиника, диагностика и современные технологии в лечении бесплодия у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Г. Хилькевич. — Челябинск, 2005. — 41 с.
113. *Холмогорова, И.Е.* Современные методы лечения бесплодия трубно-перитонеального генеза [Текст] / И.Е. Холмогорова,

Л.В. Боровкова, Е.В. Челнокова // Нижегородский медицинский журнал. — 2006. — № 7. — С. 69–72.
114. *Хусаинова, В.Х.* Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазе у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия [Текст] / В.Х. Хусаинова, Т.А. Федорова, Н.И. Волков // Гинекология. — 2003. — № 2. — С. 58–62.
115. Цитоморфологические взаимоотношения в процессе послеоперационного адгезиогенеза брюшной полости [Текст] / С.В. Поройский, В.Б. Барканов, Ю.А. Дворецкая, И.А. Максимова // Вестник ВолГМУ. — 2008. — № 4. — С. 4–10.
116. *Чекмазов, И.А.* Спаечная болезнь брюшины [Текст] / И.А. Чекмазова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 159 с.
117. Шкала оценки травматичности хирургических вмешательств в гинекологии [Текст] / В.А. Бурлев, А.С. Гаспаров, А.Г. Меликян [и др.] // Пробл. репродукции. — 2001. — № 2. — С. 30–32.
118. Экспериментальное обоснование новых способов профилактики послеоперационных спаек брюшной полости [Текст] / О.А. Засыпкина, А.А. Воробьев, С.В. Поройский, Ю.А. Дворецкая // Новые технологии в хирургии и клинической анатомии: материалы междунар. дистанц. конф. — Пермь, 2006. — С. 178–184.
119. Экстракорпоральная гемокоррекция в реабилитации больных после операций по поводу бесплодия трубно-перитонеального генеза [Текст] / В.С. Горин, Н.А. Мальтинская, М.Е. Сагинор [и др.] // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии: сб тр. Выпуск XIV. — Красноярск, 2007. — С. 268–272.
120. Эндохирургическое лечение гидросальпинксов у женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза [Текст] / В.С. Горин, Н.А. Мальтинская, А.И. Будаев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 6. — С. 31–33.
121. *Явлиева, К.Х.* Эффективность эндоскопического лечения пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза с использованием HO-YAG лазера [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / К.Х. Явлиева. — М., 2002. — 130 с.
122. A nanoconjugate Apaf-1 inhibitor protects mesothelial cells from cytokine-induced injury [Text] / B. Santamaría, A. Benito-Martin, A.C. Ucero [et al.] // PLoS. One. — 2009. — Vol. 4. — № 8. — e6634.
123. A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin [Text] / R.L. Reid, P.M. Hahn, J.E. Spence [et al.] // Fertil. Steril- 1997. — Vol. 67. — P. 23–29.

124. A role for fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation [Text] / B.W. Hellebrekers, J.J. Emeis, T. Kooistra [et al.] // Fertil. Steril. — 2005. — Vol. 83. — P. 122–129.
125. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions [Text] / R.F. Buckman, M. Woods, L. Sargent, A.S. Gervin // J. Surg. Res. — 1976. — Vol. 20. — № 1. — P. 1–5.
126. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology [Text] / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // JACC. — 2006. — Vol. 48. — № 3. — E.1–148.
127. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients [Text] / A.M. Lower, R.J. Hawthorn, D. Clark [et al.] // Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 19. — № 8. — P. 1877–1885.
128. *Alexander-Williams, J.* Do adhesions cause pain? [Text] / J. Alexander-Williams // Br. Med. J. — 1987. — Vol. 294. — P. 659–660.
129. *Alpay, Z.* Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis [Text] / Z. Alpay, G.M. Saed, M.P. Diamond // J. Soc. Gynecol. Investig. — 2006. — Vol. 13. — № 6. — P. 390–398.
130. Analysis of differentially expressed genes in keloids and normal skin with cDNA microarray [Text] / W. Chen, X. Fu, X. Sun [et al.] // J. Surg. Res. — 2003. — Vol. 113. — № 2. — P. 208–216.
131. Angiogenic factors in pelvic peritoneum of women with peritoneal endometriosis [Text] / V.A. Bourlev, N.A. Lets, N.I. Volkov, S.V. Pavlovich // Abstracts 1-st Nordic Congress on Endometriosis, Stockholm, 2001, April 19–21. — Stockholm, 2001. — P. 26.
132. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms [Text] / H.P. Kim, K.H. Son, H.W. Chang, S.S. Kang // J. Pharmacol. Sci. — 2004. — Vol. 96. — № 3. — P. 229–245.
133. *Arung, W.* Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions [Text] / W. Arung, M. Meurisse, O. Detry // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17. — № 41. — P. 4545–453.
134. Association of CCR5, TLR2, TLR4 and MBL genetic variations with genital tract infections and tubal factor infertility [Text] / T. Laisk, M. Peters, M. Saare [et al.] // J. Reprod. Immunol. — 2010. — Vol. 87. — N.I–II. — P. 74–81.
135. Association of hepatocyte growth factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis [Text] / K. Hoshino, T. Satoh, Y. Kawaguchi, M. Kuwana // Arthrit. Rheum. — 2011. — Vol. 63. — № 8. — P. 2465–2472.

136. *Attard, J.A.* Adhesive small bowel obstruction:epidemiology, biology and prevention [Text] / J.A. Attard, A.R. MacLean // Can. J. Surg. — 2007. — Vol. 50. — P. 291–300.
137. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions[Text] / T. Tulandi, M.F. Chen, S. Al-Took [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 92. — P. 766–768.
138. *Babior, B.M.* Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent [Text] / B.M. Babior, R.S. Kipnes, J.T. Curnutte // J. Clin. Invest. — 1973. — Vol. 52. — P. 741–744.
139. *Babler, W.* Embryologic development of epidermal ridges and their configurations [Text] / W. Babler // Dermatoglyphics: Science in transition. Birth defects. — N. Y.: Wiley-Liss, 1991. — P. 95–112.
140. *Banerjee, T.* Down regulation of cox-2 and inos by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line [Text] / T. Banerjee, A. Van der Vliet, V.A. Ziboh // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. — 2002. — Vol. 66. — P. 85–92.
141. *Barnard, F.M.* Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser(83) and Asp(87) [Text] / F.M. Barnard, A. Maxwell // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45. — № 7. — P. 1994–2000.
142. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery [Text] / G. Ahmad, J.M. Duffy, C. Farquhar [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2008. — Apr 16. — № 2. — CD000475.
143. *Basbug, M.* The effect of antivascular endothelial growth factor on the development of adhesion formation in laparotomized rats: experimental study [Text] / M. Basbug, N. Bulbuller, C. Camci // Gastroenterol. Res. Pract. — 2011. — Vol. 2011. — P. 578691.
144. *Bentsath, A.* Vitamin P [Text] / *A. Bentsath, S. Rusznyak, A. Szent-Gyorgyi //* Nature. — 1937. — Vol. 139. — P. 326.
145. *Binda M.M., Molinas C.R., Koninckx P.R.* Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention [Text] / M.M. Binda, C.R. Molinas, P.R. Koninckx // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18. — № 12. — P. 2503–2507.
146. *Bray, G.A.* Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity. [Text] / G.A. Bray // Int J Obes. — 1978. — Vol. 2, Suppl. 2. — P. 99–112.
147. *Breborowicz, A.* Is normal saline harmful to the peritoneum? [Text] / A. Breborowicz, D.G. Oreopoulos // Perit. Dial. Int. — 2005. — Suppl 4. — S67–70.

148. *Brennan, P.* Revised diagnostic criteria for Marfan syndrome [Text] / P. Brennan // J. R. Coll. Physicians. Edinb. — 2011. — Vol. 41. — № 3. — P. 223.
149. *Cargett, C.E.* Human endometrial angiogenesis [Text] / C.E. Cargett, P.A. Rogers // Reprod. — 2001. — Vol. 121. — P. 181–186.
150. *Carmeliet, P.* Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions [Text] / P. Carmeliet, L. Moons, A. Luttun // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — № 5. — P. 575–583.
151. CD4+ T-Cells Regulate Surgical and Postinfectious Adhesion Formation [Text] / D.R. Chung, T. Chitnis, R.J. Panzo [et al.] // J. Exp. Med. — 2002. — Vol. 195. — № 11. — P. 1471–1478.
152. Characteristics of pathological findings in women with chronic pelvic pain using conscious mini-laparoscopic pain mapping [Text] / H.M. Xu, N.W. Zhang, Z.Y. Zhang [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). — 2010. — Vol. 123. — № 24. — P. 3706–3710.
153. Characterization of the conformational alterations, reduced anticoagulant activity, and enhanced antiangiogenic activity of prelatent antithrombin [Text] / B. Richard, R. Swanson, S. Schedin-Weiss [et al.] // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283. — № 21. — P. 14417–14429.
154. *Chegini, N.* Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication [Text] / N. Chegini // Front. Biosci. — 2002. — Vol. 7. — e91-e115.
155. *Choileain, N.N.* Cell response to surgery [Text] / N.N. Choileain // Arch. Surg. — 2006. — Vol. 141. — P. 1132–1140.
156. Classification of Distal Tubal Occlusion [Text] // Fertil. Steril. — 1988. — Vol. 49. — P. 944–955.
157. Classification of laparoscopic procedures per level of difficulty [Text] / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). — London: RCOG Press, 2001.
158. Collagen dissolution by keratinocytes requires cell surface plasminogen activation and matrix metalloproteinase activity [Text] / S. Netzel-Arnett, D.J. Mitola, S.S. Yamada [et al.] // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — № 47. — P. 45154–45161.
159. Combined use of preoperative methylene blue dye and microcoil localization facilitates thoracoscopic wedge resection of indeterminate pulmonary nodules in children [Text] / S.K. Pursnani, A.R. Rausen, S. Contractor, E.P. Nadler // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. — 2006. — Vol. 16. — № 2. — P. 184–187.

160. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions [Text] / M.L. Ivarsson, L. Holmdahl, G. Franzén, B. Risberg // Eur. J. Surg. — 1997. — Vol. 163. — № 9. — P. 679–684.
161. *Cummins*, *H*. Finger prints palms and soles: An introduction to dermatoglyphics [Text] / H. Cummins, C. Midlo. — New York, 1961. — 236 p.
162. Curcumin facilitates fibrinolysis and cellular migration during wound healing by modulating urokinase plasminogen activator expression [Text] / R. Madhyastha, H. Madhyastha, Y. Nakajima [et al.] // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2010. — Vol. 37. — № 2–4. — P. 59–66.
163. *De Cherney*, *A.H*. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following generalsurgery and the use of adhesion prevention barriers [Text] / A.H. De Cherney, G.S di Zerega // Surg. Clin. North. Am. — 1997. — Vol. 77. — P. 671–688.
164. *De Wilde*, *R.L*. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. Part 2—steps to reduce adhesions [Text] / R.L. De Wilde, G. Trew // Gynecol. Surg. — 2007. — Vol. 4. — № 4. — P. 243–253.
165. Delineation of VEGF-regulated genes and functions in the cervix of pregnant rodents by DNA microarray analysis [Text] / C.N. Mowa, T. Li, S. Jesmin, H.G. Folkesson // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2008. — Vol. 16. — № 6. — P. 64.
166. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies [Text] / M.S. Wilson, D. Menzies, A.D. Knight, A.M. Crowe // Colorectal. Dis. — 2002. — Vol. 4. — № 5. — P. 355–360.
167. *den Hartog*, *J.E*. Do host genetic traits in the bacterial sensing system play a role in the development of Chlamydia trachomatis-associated tubal pathology in subfertile women? [Text] / J.E. den Hartog, S. Ouburg, J.A. Land // BMC Infect. Dis. — 2006. — Vol. 6. — P. 122.
168. Development and prevention of postsurgical adhesions in a chimeric mouse model of experimental endometriosis [Text] / J.L. Herington, M.A. Crispens, A.C. Carvalho-Macedo [et al.] // Fertil. Steril. — 2011. — Vol. 95. — № 4. — P. 1295–1301.
169. *Diaz-Padilla*, *I*. Genetic polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers in gynecological cancers: A systematic review [Text] / I. Diaz-Padilla, E. Amir, S. Marsh // Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 124. — № 2. — P. 354–365.
170. Differential gene expression profile of keloids: a study with cDNA microarray [Text] / Z.F. Hu, J.H. Gao, W. Li [et al.] // Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Bao. — 2006. — Vol. 26. — № 3. — P. 308–312.

171. *Dillon*, *R*. Short- and long-range effects of Sonic hedgehog in limb development [Text] / R. Dillon, C. Gadgil, H.G. Othmer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100. — № 18. — P. 10152–10157.
172. *DiSanto*, *A.R*. Pharmacokinetics of highly ionized drugs. II. Methylene blue–absorption, metabolism, and excretion in man and dog after oral administration [Text] / A.R. DiSanto, J.G. Wagner // J. Pharm. Sci. — 1972. — Vol. 61. — P. 1086–1090.
173. *diZerega*, *G.S*. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation [Text] / G.S. diZerega // Perotoneal surgery / Ed. G.S. diZerega. — Berlin; New York: Springer, 2006. — P. 3–38.
174. Dysbalance of angiogenic and angiostatic mediators in patients with mixed connective tissue disease [Text] / J.H. Distler, T. Strapatsas, D. Huscher [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70, N7. — P. 1197–1202.
175. Effect of dessication and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice [Text] / M.M. Binda, C.R. Molinas, P. Hansen [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 86. — P. 166–175.
176. Effect of intraperitoneal saline irrigation at different temperatures on adhesion formation [Text] / A.M. Kappas, M. Fatouros, K. Papadimitriou [et al.] // Br. J. Surg. — 1988. — Vol. 75. — P. 854–856.
177. Effect of temperature upon adhesion formation in a laparoscopic mouse model [Text] / M.M. Binda, C.R. Molinas, K. Mailova [et al.] // Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 19. — P. 2626–2632.
178. Effects of methylene blue, indigo carmine solution and autologous erytrocyte suspension on formation of adhesions after injection into rats [Text] / A. Gül, Ç. Kotan, I. Dilek [et al.] // J. Reprod. Fertil. — 2000. — Vol. 120. — P. 225–229.
179. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 [Text] / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann [et al.] // Am. J. Med. Gen. — 1998. — Vol. 77. — № 1. — P. 31–37.
180. *Epstein*, *J.C*. Human peritoneal adhesions show evidence of tissue remodeling and markers of angiogenesis [Text] / J.C. Epstein, M.S. Wilson, S. Wilkosz // Dis. Colon. Rectum. — 2006. — Vol. 49. — № 12. — P. 1885–1892.
181. Expression of connective tissue growth factor in intra-abdominal adhesions [Text] / K. Thaler, J.A. Mack, R.H. Zhao [et al.] // Dis. Colon. Rectum. — 2002. — Vol. 45. — № 11. — P. 1510–1519.
182. Expression of cytokine genes in adhesions on uterine tubes [Text] / A.V. Zhdanov, M.P. Davydova, T.G. Gabuniya [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2002. — Vol. 134. — № 5. — P. 467–470.

183. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? [Text] / C.N. Gutt, T. Oniu, P. Schemmer [et al.] // Surg. Endosc. — 2004. — Vol. 18. — P. 898–906.
184. *Fiander, H.* Dietary ortho phenols that induce glutathione S-transferase and increase the resistance of cells to hydrogen peroxide are potential cancer chemopreventives that act by two mechanisms: the alleviation of oxidative stress and the detoxification of mutagenic xenobiotics [Text] / H. Fiander, H. Schneider // Canc. Lett. — 2000. — Vol. 156. — № 2. — P. 117–124.
185. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery [Электронный ресурс] / M. Metwally, A. Watson, R.Lilford, P. Vandekerckhove. URL: http://summaries.cochrane.org/CD001298/.
186. *Folkman, J.* Anti-angigenesis: New concept for therapy of solid tumors [Text] / J. Folkman // Ann. Surg. — 1972. — Vol. 175. — P. 409–416.
187. *Folkman, J.* Tumor angiogenesis: Therapeutic implications [Text] / J. Folkman // N. Engl. J. Med. — 1971. — Vol. 285. — P. 1182–1186.
188. Genetics of endometriosis: a role for the progesterone receptor gene polymorphism PROGINS? [Text] / D. Lattuada, E. Somigliana, P. Vigan [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2004. — Vol. 61. — N.2. — P. 190–194.
189. Genistein, a soybean isoflavone, reduces the production of proinflammatory and adhesion molecules induced by hemolysate in brain microvascular endothelial cells [Text] / H. Lu, J.X. Shi, D.M. Zhang [et al.] // Acta Neurol. Belg. — 2009. — Vol. 109. — № 1. — P. 32–37.
190. Genomic and proteomic profiling II: comparative assessment of gene expression profiles in leiomyomas, keloids, and surgically-induced scars [Text] / X. Luo, Q. Pan, L. Liu, N. Chegini // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 24. — № 5. — P. 35.
191. Glucose suppresses peritoneal inflammatory reactions andmesothelial hyperplasia caused by intraperitoneal salineinfusion [Text] / A. Styszynski, R. Podkowka, K. Wieczorowska-Tobis [et al.] // Adv. Perit. Dial. — 2002. — Vol. 18. — P. 2I–II5.
192. *Gomel, V.* Microsurgery for tubal infertility [Text] / V. Gomel, P.F. McComb // J. Reprod. Med. — 2006. — Vol. 51. — № 3. — P. 177–184.
193. Gonadotrophin-releasing hormone therapy increases peritoneal fibrinolytic activity and prevents adhesion formation after myomectomy [Text] / A. Imai, M. Sugiyama, T. Furui [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. — 2003. — Vol. 23. — P. 660–663.

194. *Grahame, R.* The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) [Text] / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // J. Rheumat. — 2000. — Vol. 27. — № 7. — P. 1777–1779.
195. Growth of nerve fibres into murine peritoneal adhesions [Text] / H. Sulaiman, G. Gabella, C. Davis [et al.] // J. Pathol. — 2000. — Vol. 192. — № 3. — P. 396–403.
196. *Harold, E.* The Etiology of Post-operative Adhesions [Text] / E. Harold // Proc. R. Soc. Med. — 1962. — Vol. 55. — № 7. — P. 599–600.
197. *Herington, J.L.* Development and prevention of postsurgical adhesions in a chimeric mouse model of experimental endometriosis [Text] / J.L. Herington, M.A. Crispens, A.C. Carvalho-Macedo // Fertil. Steril. — 2011. — Vol. 95. — № 4. — P. 1295–1301.
198. *Herrick, S.E.* Mesothelial progenitor cells and their potential in tissue engineering [Text] / S.E. Herrick, S.E. Mutsaers // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2004. — Vol. 36. — № 4. — P. 621–642.
199. *Herrick, S.E.* The potential of mesothelial cells in tissue engineering and regenerative medicine applications [Text] / S.E. Herrick, S.E. Mutsaers // Int. J. Artif. Organs. — 2007. — Vol. 30. — № 6. — P. 527–540.
200. *Hertzler, A.E.* The peritoneum [Text] / A.E. Hertzler. — 1st ed. — St. Lous: C.V., Mosby Co, 1919. — P. 264–265.
201. *Heylen, S.M.* Clinical value and cumulative pregnancy rates following rigid salpingoscopy during laparoscopy for infertility [Text] / S.M. Heylen, I.A. Brosens, P.J. Puttemans // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10. — P. 2913–2916.
202. Hypothesis: Role for the circadian Clock system and sleep in the pathogenesis of adhesions and chronic pelvic pain? [Text] / K. Sadek, N. Macklon, K. Bruce [et al.] // Med. Hypotheses. — 2011. — Vol. 76. — N.3. — P. 45III–IV56.
203. Hypoxia upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) levels in human peritoneal fibroblasts [Text] / G.M. Saed, A.R. Munkarah, H.M. bu-Soud, M.P. Diamond // Fertil. Steril. — 2005. — Vol. 83 (Suppl. 1). — P. 1216–1219.
204. Hysterosalpingography: technique and applications [Text] / A. Chalazonitis, I. Tzovara, F. Laspas [et al.] // Curr. Probl. Diagn. Radiol. — 2009. — Vol. 38. — № 5. — P. 199–205.
205. Inhibition of angiogenesis and tumor progression by hydrodynamic cotransfection of angiostatin K1–3, endostatin, and saxatilin genes

[Text] / K.S. Kim, D.S. Kim, K.H. Chung, Y.S. Park // Cancer Gene Ther. — 2006. — Vol. 13. — № 6. — P. 563–571.
206. *Jackson*, *B.B.* Observations of intraperitoneal adhesions; an experimental study [Text] / B.B. Jackson // Surgery. — 1958. — Vol. 44. — № 3. — P. 507–514.
207. *Jansen*, *R.P.* Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions [Text] / R.P. Jansen // Surg. Gynecol. Obstet. — 1988. — Vol. 166. — P. 154–160.
208. *Jansen*, *R.P.* Prevention and treatment of postsurgical adhesions [Text] / R.P. Jansen // Med. J. Aust. — 1990. — Vol. 152. — P. 305–306.
209. *Kim*, *S.W.* Flavonoids inhibit high glucose-induced up-regulation of ICAM-1 via the p38 MAPK pathway in human vein endothelial cells [Text] / S.W. Kim, C.E. Kim, M.H. Kim // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2011. — Vol. 415. — № 4. — P. 602–607.
210. Kinetic analysis of experimental post-operative peritoneal healing: the incorporation of proline and glucosamine by exudative and tissue repair cells [Text] / H. Orita, M. Fukasawa, M. Washio [et al.] // Jpn. J. Surg. — 1991. — Vol. 21. — № 3. — P. 322–328.
211. *Konincks*, *P.R.* Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid [Text] / P.S. Konincks, S.H. Kennedy, D.H. Barlow // Hum. Reprod. Update. — 1998. — Vol. 4. — № 5. — P. 741–751.
212. *Kupesic*, *S.* The assessment of normaland abnormal luteal function by transvaginal color Doppler sonography [Text] / S. Kupesic, A. Kurjak // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1997. — Vol. 72. — P. 83–87.
213. Lactate and oxygenconstitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing [Text] / O. Trabold, S. Wagner, C. Wicke [et al.] // Wound Repair. Regen. — 2003. — Vol. 11. — P. 504–509.
214. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma [Text] / G.K. Glantzounis, A.D. Tselepis, A.P. Tambaki [et al.] // Surg. Endosc. — 2001. — Vol. 15. — P. 1315–1319.
215. Laparoscopic-type environment anhances mesothelial cell fibrinolytic activity in vitro via a down-regulation of plasminogen activator inhibitor-1 activity [Text] / P. Ziprin, P.F. Ridgway, D.H. Peck [et al.] // Surg. — 2003. — Vol. 134. — P. 758–765.
216. Large bowel-to-pelvic sidewall adhesions associated with chronic pelvic pain [Text] / M.D. Keltz, L. Peck, S. Liu [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. — 1995. — Vol. 3. — P. 55–59.

217. *Lopez-Barneo*, *J.* Cellular mechanism of oxygen sensing [Text] / J. Lopez-Barneo, R. Pardal, P. Ortega-Saenz // Ann. Rev. Physiol. — 2001. — Vol. 63. — P. 259–287.
218. *Luciano*, *D.E.* Adhesion reformation after laparoscopic adhesiolysis: where, what type, and in whom they are most likely to recur [Text] / D.E. Luciano, G. Roy, A.A. Luciano // J. Minim. Invasive Gynecol. — 2008. — Vol. 15. — № 1. — P. 44–48.
219. *Luttun*, *A.* Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders [Text] / A. Luttun, M. Tjwa, P. Carmeliet // Ann. NY. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 979. — P. 80–93.
220. *Mahmud*, *T.* Distribution of fluid within the peritoneal cavity: a cadaveric study [Text] / T. Mahmud, M. Arastu, H. Ellis // Clin. Anat. — 2005. — Vol. 18. — № 6. — P. 44III–IV45.
221. *Majno*, *G.* Chronic Inflammation [Text] / G. Majno // Am. J. Pathol. — 1998. — Vol. 153. — P. 1035–1039. [254]
222. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions [Text] / R.A. Cahill, J.H. Wang, S. Soohkai, H.P. Redmond // Surgery. — 2006. — Vol. 140. — № 1. — P. 108–112.
223. Matrix metalloproteinase 2 in tumor cell-induced platelet aggregation: regulation by nitric oxide [Text] / P. Jurasz, G. Sawicki, M. Duszyk [et al.] // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61. — № 1. — P. 376–382.
224. *Mayer*, *B.* Inhibition of nitric oxide synthesis by methyleneblue [Text] / B. Mayer, F. Brunner, K. Schmidt // Biochem. Pharmacol. — 1993. — Vol. 45. — P. 367–374.
225. *Melzack*, *R.* The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods [Text] / R. Melzack // Pain. — 1975. — Vol. 1. — P. 277–299.
226. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing [Text] / S. Dinc, C. Ozaslan, B. Kuru [et al.] // Can. J. Surg. — 2006. — Vol. 49. — № 5. — P. 321–328.
227. *Miclescu*, *A.* Methylene blue, an old drug with new indications? [Text] / A. Miclescu, L. Wiklund // J. Rom. Anest. Ter. Inten. — 2010. — Vol. 17. — № 1. — P. 35–41.
228. Microvascular remodelling in chronic airway inflammation in mice [Text] / G. Thurston, K. Maas, A. Labarbara [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2000. — Vol. 27. — № 10. — P. 836–841.
229. *Milligan*, *D.W.* Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study [Text] /

D.W. Milligan, A.T. Raftery // Br. J. Surg. — 1974. — Vol. 61. — P. 274–280.
230. Modulation of growth factor and cytokine expression by nitric oxide during rat colon anastomotic healing [Text] / D.T. Efron, D. Most, H.P. Shi [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2003. — Vol. 7. — № 3. — P. 393–399.
231. Modulation of the expression of vascular endothelial growth factor in human fibroblasts [Text] / M.P. Diamond, E. El-Hammady, A. Munkarah [et al.] //. Fert. Steril. — 2005. — Vol. 83. — № 2. — P. 405–409.
232. *Molinas, C.R.* Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation [Text] / C.R. Molinas, M.M. Binda, P.R. Koninckx // Gynecol. Surg. — 2006. — Vol. 3. — P. 157–167.
233. *Molinas. C.R.* Hypoxemia induced by CO_2 or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits [Text] / C.R. Molinas, P.R. Konincks // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 1758–1763.
234. *Montanino-Oliva, M.* Use of medroxyprogesterone acetate in the prevention of post-operative adhesions [Text] / M. Montanino-Oliva, D.A. Metzger, A.A. Luciano // Fertil. Steril. — 1996. — Vol. 65. — P. 650–654.
235. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions [Text] / M. Binnebösel, U. Klinge, R. Rosch [et al.] // Langenbecks Arch Surg. — 2008. — Vol. 393. — № 1. — P. 59–66.
236. *Mutsaers, S.E.* Mesothelial regeneration is not dependent on subserosal cells [Text] / S.E. Mutsaers, D. Whitaker, J.M. Papadimitriou // J. Pathol. — 2000. — Vol. 190. — № 1. — P. 86–92.
237. *Mutsaers, S.E.* Stimulation of mesothelial cell proliferation by exudate macrophages enhances serosal wound healing in a murine model [Text] / S.E. Mutsaers, D. Whitaker, J.M. Papadimitriou // Am. J. Pathol. — 2002. — Vol. 160. — № 2. — P. 681–692.
238. Muzii, L. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production [Text] / L. Muzii, R. Marana, L. Brunetti //Human Reproduction. — 1998. — Vol. 13. — P. 1486–1489.
239. *Myinbayev, O.A.* Use of chemiluminescent method for evaluation of postoperative adhesion formation after reproductive pelvic surgery: an experimental study [Text] / O.A. Myinbayev, K.I. Rubliova // Am. J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 36. — № 4. — P. 238–241.
240. *Myllarniemi, H.* Vascular pattern of peritoneal adhesions [Text] / H. Myllarniemi, V. Karppinen // Brit. J. Surg. — 1968. — Vol. 55. — P. 605–608.

241. *Nappi, C.* Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy [Text] / C. Nappi, A. Di Spiezio, E. Sardo // Hum. Reprod. Update. — 2007. — Vol. 13. — № 4. — P. 379–394.
242. Nasser Chegini Genomic and proteomic profiling II: Comparative assessment of gene expression profiles in leiomyomas, keloids, and surgically-induced scars [Text] / X. Luo, Q. Pan, L. Liu, N. Chegini // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 5. — P. 35.
243. Nerve fibres in ovarian endometriotic lesions in women with ovarian endometriosis [Text] / X. Zhang, H. Yao, X. Huang [et al.] // Hum. Reprod. — 2010. — Vol. 25. — № 2. — P. 392–397.
244. Noninhibitory PAI-1 enhances plasmin-mediated matrix degradation both in vitro and in experimental nephritis [Text] / Y. Huang, W.A. Border, D.A. Lawrence, N.A. Noble // Kidney Int. — 2006. — Vol. 70. — № 3. — P. 515–522.
245. Novel Anti-inflammatory and Pro-resolving Lipid Mediators Block Inflammatory Angiogenesis [Text] / Y. Jin, M. Arita, Q. Zhang [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2009. — Vol. 50. — № 10. — P. 474III–IV752.
246. *Onkelinx, S.* The CAREGENE study: genetic variants of the endothelium and aerobic power in patients with coronary artery disease [Text] / S. Onkelinx, V. Cornelissen, J. Defoor // Acta Cardiol. — 2011. — Vol. 66. — № 4. — P. 407–414.
247. Operative hysteroscopy: American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1993 membership survey [Text] / J.F. Hulka, H.B. Peterson, J.M. Phillips [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. — 1995. — Vol. 2. — P. 131–132.
248. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: I. Blocking oxygen free radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model [Text] / D.M. Portz, T.E. Elkins, R. White [et al.] // Int. J. Fertil. — 1991. — Vol. 36. — P. 39–42.
249. Pathogenesis of Intra-abdominal and pelvic adhesion development [Text] / A.N. Imudia, S. Kumar, G.M. Saed, M.P. Diamond // Semin. Reprod. Med. — 2008. — Vol. 26. — № 4. — P. 289–297.
250. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors [Text] / H.P. Wiczyk, D.R. Grow, L.A. Adams [et al.] // Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 69. — № 3. — P. 511–516.
251. Performance of patients with a 'frozen pelvis' in an in vitro fertilization program [Text] / D. Molloy, M. Martin, A. Speirs [et al.] // Fertil. Steril. — 1987. — Vol. 47. — P. 450–455.
252. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management [Text] /

T. Liakakos, N. Thomakos, P.M. Fine [et al.] // Dig. Surg. — 2001. — Vol. 18. — P. 260–273.
253. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation [Text] / Y.C. Cheong, S.M. Laird, T.C. Li [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2001. — Vol. 7. — P. 556–566.
254. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model [Text] / C.R. Molinas, O. Mynbaev, A. Pauwels [et al.] // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 76. — № 3. — P. 560–567.
255. Peritoneal mesothelium — the role in fibrin transformations [Text] / M. Winckiewicz, R. Staniszewski, A. Połubińska, A. Breborowicz // Przegl. Lek. — 2006. — Vol. 63. — № 9. — P. 778–781.
256. Perotoneal surgery / ed. G.S. diZerega. — Berlin; New York: Springer, 2000. — Vol. XXIII. — 532 p.
257. *Perris*, *R.* Role of the extracellular matrix during neural crest cell migration [Text] / R. Perris, D. Perissinotto // Mech. Dev. — 2000. — Vol. 95. — № 1–2. — P. 3–21. [291]
258. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue [Text] / L. Holmdahl, M. Falkenberg, M.L. Ivarsson, B. Risberg // APMIS. — 1997. — Vol. 105. — P. 25–30.
259. Possible role of natural immune response against altered fibroblasts in the development of post-operative adhesions [Text] / Z. Alpay, M.S. Ozgonenel, S. Savasan [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2006. — Vol. 55. — P. 420–427.
260. Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery [Электронный ресурс] / J.M. Duffy, N. Johnson, G. Ahmad, A. Watson. URL: http://summaries.cochrane.org/CD001897/. — Загол. с экрана.
261. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions [Text] / H. Sulaiman, G. Gabella, C. Davis Mask [et al.] // Ann. Surg. — 2001. — Vol. 234. — № 2. — P. 256–261.
262. Prevention of ischaemia-induced small intestinal adhesions in foals [Text] / K.E. Sullins, N.A. White, C.S. Lundin [et al.] // Equine Vet. J. — 2004. — Vol. 36. — № 5. — P. 370–375.
263. Prevention of postoperative abdominal adhesions in gynecological surgery. Consensus paper of an Italian gynecologists' task force on adhesions [Text] / V. Mais, R. Angioli, E. Coccia [et al.] // Minerva Ginecol. — 2011. — Vol. 63. — № 1. — P. 47–70.
264. Prevention of post-operative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor [Text] / T. Guvenal, A. Cetin, H. Ozdemir [et al.] // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16. — P. 1732–1735.

265. *Raftery*, *A.T.* Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an enzyme histochemical study [Text] / A.T. Raftery // J. Anat. — 1976. — Vol. 121, Pt.3. — P. 589–597.
266. *Raftery*, *A.T.* Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study [Text] / A.T. Raftery // J. Anat. — 1979. — Vol. 129, Pt. 3. — P. 659–664.
267. *Rapkin*, *A.J.* Neuroanatomy, neurophysiology, and neuropharmacology of pelvic pain [Text] / A.J. Rapkin // Clin. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 33. — P. 119–129.
268. *Ravanti*, *L.* Matrix metalloproteinases in woundrepair (review) [Text] / L. Ravanti, V.M. Kahari // Int. J. Mol. Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 391–407.
269. Reduction of CWR22 prostate tumor xenograft growth by combined tamoxifen-quercetin treatment is associated with inhibition of angiogenesis and cellular proliferation [Text] / Z.S. Ma, T.H. Huynh, C.P. Ng [et al.] // Int. J. Oncol. — 2004. — Vol. 24. — P. 1297–1304.
270. Regulatory role of lactate in wound repair [Text] / Q.P. Ghani, S. Wagner, H.D. Becker [et al.] // Meth. Enzymol. — 2004. — Vol. 381. — P. 565–575.
271. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1 [Text] / A. Luttun, M. Tjwa, L. Moons [et al.] // Nat. Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 831–840.
272. *Rizzo*, *A.* Peritoneal adhesions in human and veterinarymedicine:from pathogenesis to therapy. A review [Text] / A. Rizzo, M. Spedicato, M. Mutinati // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 2010. — Vol. 32. — № 3. — P. 481–494.
273. Role of genetic polymorphisms and ovarian cancer susceptibility [Text] / P.A. Fasching, S. Gayther, L. Pearce [et al.] // Mol. Oncol. — 2009. — Vol. 3. — № 2. — P. 171–181.
274. Role of hypoxia inducible factors 1α and 2α in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice [Text] / C.R. Molinas, R. Campo, O.A. Elkelani [et al.] // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 80. — P. 795–802.
275. Role of the plasminogen system in basal adhesion formation and carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice [Text] / C.R. Molinas, O. Elkelani, R. Campo [et al.] // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 80. — № 1. — P. 184–192.

276. Role of transforming growth factor beta-1 in peritonitis-induced adhesions [Text] / A.M. Ghellai, A.F. Stucchi, N. Chegini [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2000. — Vol. 4. — P. 316–323.
277. Role of vascular endothelial growth factor receptor 1 in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in mice [Text] / C.R. Molinas, M.M. Binda, P. Carmeliet [et al.] // Fertil. Steril. — 2004. — Vol. 82. — P. 1149–1153.
278. *Rout, U.K.* Altered expressions of VEGF mRNA splice variants during progression of uterine-peritoneal adhesions in the rat [Text] / U.K. Rout, K. Oommen, M.P. Diamond // Am. J. Reprod. Immunol. — 2000. — Vol. 43. — № 5. — P. 299–304.
279. *Saed, G.M.* Apoptosis and proliferation of human peritoneal fibroblasts in response to hypoxia [Text] / G.M. Saed, M.P. Diamond // Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 78. — P. 137–143.
280. *Saed, G.M.* Hypoxia-induced irreversible upregulationof type I collagen and transforming growthfactor-beta 1 in human peritoneal fibroblasts [Text] / G.M. Saed, M.P. Diamond // Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 78. — P. 144–147.
281. *Saed, G.M.* Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions [Text] / G.M. Saed, W. Zhang, M.P. Diamond // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 75. — P. 763–768.
282. *Safránková, H.* The influence of vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism on the progression of chronic glomerulonephritides [Text] / H. Safránková, M. Merta, J. Reiterová // Folia Biol. (Praha). — 2011. — Vol. 57. — № 4. — P. 145–150.
283. *Salaris, S.C.* Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. A potential new drug for the attenuation of ischemia/reperfusion injury [Text] / S.C. Salaris, C.F. Babbs, W.D. Voorhees // Biochem. Pharmacol. — 1991. — Vol. 42. — P. 499–506.
284. *Schippert, C.* Reconstructive, organ-preserving microsurgery in tubal infertility: still an alternative to in vitro fertilization [Text] / C. Schippert, C. Bassler, P. Soergel // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 93. — № 4. — P. 1359–1361.
285. *Scholzen, T.* The Ki-67 protein: from the known and the unknown [Text] / T. Scholzen, J. Gerdes // J. Cell. Physiol. — 2000. — Vol. 182. — № 3. — P. 311–322.
286. *Sedlacek, H.H.* Pharmacological aspects of targeting cancer gene therapy to endothelial cells [Text] / H.H. Sedlacek // Crit. Rev. Oncol. Gematol. — 2001. — Vol. 37. — P. 169–215.

287. *Semenza, G.L.* HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia [Text] / G.L. Semenza // J. Appl. Physiol. — 2000. — Vol. 88. — № 4. — P. 1474–1480.
288. *Shah, A.A.* A feasibility study to evaluate pelvic peritoneal anatomy with a saline intraperitoneal sonogram (SIPS) [Text] / A.A. Shah, D.K. Walmer // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 94. — № 7. — P. 2766–2768.
289. *Shavell, V.I.* Cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development [Text] / V.I. Shavell, G.M. Saed, M.P. Diamond // Reprod. Sci. — 2009. — Vol. 16. — № 7. — P. 627–634.
290. *Shindler, A.E.* Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of post-operative adhesions: an overview [Text] / A.E. Shindler // Gynecol. Endocrinol. — 2004. — Vol. 19. — P. 51–55.
291. S-nitrosylation of caspase-3 is the mechanism by which adhesion fibroblasts manifest lower apoptosis [Text] / G.M. Saed, Z.L. Jiang, N.M. Fletcher [et al.] // Fertil. Steril. — 2007. — Vol. 88, Suppl 1. — S208-S209.
292. *Socolov, D.* Comparison of the pain experienced by infertile women undergoing hysterosalpingo contrast sonography or radiographic hysterosalpingography [Text] / D. Socolov, I. Boian, L. Boiculese // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2010. — Vol. 111. — № 3. — P. 256–259.
293. SOGC clinical practice guidelines: Adhesion prevention in gynaecological surgery: no. 243, June 2010 [Text] / D. Robertson, G. Lefebvre, N. Leyland [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2010. — Vol. 111. — № 2. — P. 193–197.
294. *Stamm, W.E.* Chlamydia trachomatis infections of the adult [Text] / W.E. Stamm // Sexually transmitted diseases / eds. K.K. Holmes, P.F. Sparling, P-A. Mardh [et al.]. — 3rd ed. — New York, N.Y.: McGraw-Hill, 1999. — P. 407–422.
295. Surgery: Experimental model for neoangiogenesis in adhesion formation [Text] / G. Bigatti, W. Boeckx, L. Gruft [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — P. 2290–2294.
296. Techniques for pelvic surgery in subfertility [Электронный ресурс] / G. Ahmad, A. Watson, P. Vandekerckhove, R. Lilford. — URL: http://summaries.cochrane.org/CD000221/. Загол. с экрана.
297. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions [Text] / American Fertility Society // Fertil. Steril. — 1988. — Vol. 49, N6. — P. 944–955.

298. The effect of bevacizumab on colon anastomotic healing in rats [Text] / E.T. Pavlidis, K.D. Ballas, N.G. Symeonidis [et al.] // Int. J. Col. Dis. — 2010. — Vol. 25. — № 12. — P. 1465–1473.
299. The effect of inducible nitric oxide synthase on postoperative adhesion formation in rats [Text] / O. Pata, G. Yazici, D.D. Apa [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol. 117. — № 1. — P. 64–69.
300. The effects of ovarian adhesive disease upon follicular development in cycles of controlled stimulation for in vitro fertilization [Text] / M.M. Mahadevan, D. Wiseman, A. Leader [et al.] // Fertil. Steril. — 1985. — Vol. 44. — P. 489–492.
301. The effects of periovarian adhesions on the results of IVF-ET Treatment [Text] / Y. Nagata, K. Honjou, M. Shindou [et al.] // J. Fertil. Implant. (Tokyo). — 1997. — Vol. 14. — P. 54–57.
302. The influence of enzymes on adhesive processes in the abdominal cavity [Text] / S.V. Minaev, V.S. Obozin, G.M. Barnash, A.N. Obedin // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2009. — Vol. 19. — № 6. — P. 380–383.
303. The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US [Text] / V. Sikirica, B. Bapat, S.D. Candrilli [et al.] // BMC Surg. — 2011. — Vol. 9. — № 11. — P. 13.
304. The origin of regenerating mesothelium: a historical perspective [Text] / S.E. Mutsaers, C.M. Pr le, S.M. Lansley, S.E. Herrick // Int. J. Artif. Organs. — 2007. — Vol. 30. — № 6. — P. 484–494.
305. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literatural review [Text] / M. Kato, H. Kataoka, T. Odani [et al.] // Lupus. — 2011. — Vol. 20. — № 10. — P. 1047–1056.
306. The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation [Text] / A. Steinleitner, H. Lambert, L. Montoro [et al.] // Fertil. Steril. — 1988. — Vol. 50. — P. 818–821.
307. The usefulness of transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women with abnormal hysterosalpingogram results but with no obvious pelvic pathology [Text] / R. Yang, C. Ma, J. Qiao, T.C. Li // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2011. — Vol. 155. — № 1. — P. 41–43.
308. *Thomas, J.W.* An experimental study of factors affecting the development and persistence of intraperitoneal adhesions [Text] / J.W. Thomas, J.W. Jr. Greene, J.E. Rhoads // Surg. Forum. — 1950. — P. 125–128.

309. TNP-470 inhibits intraabdominal adhesion formation [Text] / S.C. Chiang, C.H. Cheng, K.S. Moulton [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2000. — Vol. 35. — № 2. — P. 189–196.
310. *Tulandi, T.* Prospective study of intraabdominal adhesions among women of different races with or without keloids [Text] / T. Tulandi, B. Al-Sannan, G. Akbar [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 204. — № 2. — P. 132.e1–4.
311. *Turco, G.* Echographic anatomy of the greater peritoneal cavity and its recesses [Text] / G. Turco, G.M. Chiesa, G. de Manzoni // Radiol. Med. — 1988. — Vol. 75. — № I–II. — P. 46–55.
312. *van der Wal, J.B.* Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma [Text] / J.B. van der Wal, J. Jeekel // Colorectal. Dis. — 2007. — Vol. 9, Suppl. 2. — P. 9–13.
313. *van Hinsbergh, W.M.* Role of fibrin in angiogenesis [Text] / W.M. van Hinsbergh, A. Collen, P. Koolwijk // Ann. NY. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 936. — P. 426–437.
314. *Veech, R.L.* The toxic impact of parenteral solutions on the metabolism of cells: a hypothesis for physiological parenteral therapy [Text] / R.L. Veech // Am. J. Clin. Nutr. — 1986. — Vol. 44. — P. 519–551.
315. *Vejnović, T.R.* Cesarean delivery-Vejnović modification [Text] / T.R. Vejnović // Srp. Arh. Celok. Lek. — 2008. — Vol. 136, Suppl 2. — P. 109–115
316. *Vempati, P.* Quantifying the proteolytic release of extracellular matrix-sequestered VEGF with a computational model [Text] / P. Vempati, F. MacGabhann, A.S. Popel // PLoS One. — 2010. — Vol. 5. — № 7. — e11860.
317. *Wesche, J.* Fibroblast growth factors and their receptors in cancer [Text] / J. Wesche, K. Haglund, E.M. Haugsten // Biochem. J. — 2011. — Vol. 437. — № 2. — P. 199–213.
318. *Witte, M.B.* Role of nitric oxide in wound repair [Text] / M.B. Witte, A. Barbul // Am. J. Surg. — 2002. — Vol. 183. — P. 406–412.
319. *Wolin, M.S.* Reactive oxygen species and the control of vascular function [Text] / M.S. Wolin // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 296. — № 3. — P. 539–549.
320. *Wolpert, L.* Positional information and pattern formation [Text] / L. Wolpert // Curr. Top. Biol. Dev. — 1971. — Vol. 6. — P. 183–224.
321. *Yesildaglar, N.* Adhesion formation in intubated rabbits increases with high insufflation pressure during endoscopic surgery [Text] / N. Yesildaglar, P.R. Koninckx // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 687–691.

Научное издание

Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д.

ТАЗОВЫЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ СПАЙКИ:
этиология, патогенез, диагностика, профилактика

Руководитель научно-информационного отдела
д-р мед. наук *А.С. Макарян*
Главный редактор *А.С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.

Подписано в печать 28.02.13. Формат 84 × 108/32.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 5,25 печ. л. Тираж экз. Заказ № .

ООО «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499)245-45-55

e-mail: miapubl@mail.ru; http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medkniga.ru
Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в