

На правах рукописи

ДУБИНСКАЯ ЕКАТЕРИНА ДМИТРИЕВНА

**ТАЗОВЫЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ СПАЙКИ
(ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА)**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

**МОСКВА
2012**

Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной
медицины ФПК МР Российского университета дружбы народов

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

А.С. Гаспаров

доктор медицинских наук, профессор

В.А. Бурлев

Официальные оппоненты:

Академик РАМН, доктор медицинских наук,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

В.Н. Серов

доктор медицинских наук, профессор

Л.М. Каппушева

доктор медицинских наук, профессор

А.И. Ищенко

Ведущая организация: ГУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «15» мая 2012 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д212.203.01 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117333, г.Москва, ул.Фотиевой, д.б.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г.Москва, ул.Миклухо-Маклая, д.б).

Автореферат разослан «__» _____2012г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

И.М.Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. Тазовые перитонеальные спайки у женщин (постинфекционные)- N73.6– особая группа спаечного процесса, выделенная в МКБ-10. В нее не включены послеоперационные спайки малого таза, хотя в литературе большинство исследований посвящено именно им (Гаспаров А.С., 2009; Koninckx P.R. et al. 2010).

Патогенез формирования спаек является универсальным как для формирования спаек при воспалительных заболеваниях, так и при послеоперационных спайках (Бурлев В.А., 2011). При этом пациентки с тазовыми перитонеальными спайками (постинфекционными), на наш взгляд, являются наиболее адекватной моделью для изучения патогенеза. У данного контингента больных отсутствуют элементы многофакторного ятрогенного воздействия, вес каждого из которых трудно оценить при изучении патогенеза формирования послеоперационных спаек (использование различного оперативного доступа, особенностей хирургической техники, шовного материала, длительность операции и проч.)(Kamel R.M., 2010).

Спаечный процесс в малом тазу – это «цена адаптации» организма в ответ на воздействие раздражителя, сила которого превышает зону нормы. При этом адаптивные возможности организма различные и определяются генетически (Бурлев В.А., 2010; Гаспаров А.С., 2010). Хорошо известны основные факторы, приводящие к образованию спаек в малом тазу. К ним относятся: предшествующие операции на органах брюшной полости и органах малого таза (лапаротомия, лапароскопия), воспалительные заболевания придатков матки и наружный генитальный эндометриоз (diZerega G.S., 2009).

Несмотря на широкое внедрение лапароскопии в гинекологии по различным показаниям, а также большого количества противоспаечных барьеров, частота спаечного процесса не имеет тенденции к снижению (Robertson D., 2010). В последнее время пневмоперитонеум также рассматривается как кофактор спаечного процесса, способствующий усугублению гипоксии брюшины (Yesildaglar N. et. al., 2006; 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 одинакового раздражителя и возникновения условий гипоксии брюшины различного генеза у одних больных формируется спаечный процесс, причем различной степени выраженности, а у других нет.

Именно поэтому особенно важным является поиск не только 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 таких больных.

Большое количество исследований посвящено изучению механизмов возникновения спаек в брюшной полости и реакции брюшины на действие различных раздражителей (van der Wal J.B. et al., 2007; Saed G.M. et al., 2007; Заевская Е.В., 2008; Кахцян А.А., 2009). На основании результатов и этих исследований были высказаны различные гипотезы об участии сосудистых реакций, различных белковых субстратов и клеточных элементов, а также тканевых гормонов в образовании спаек (Мынбаев О.А., 1997; Scuderi S., 2009). Однако до настоящего времени не получено объяснение такому факту как отсутствие спаек у 37% больных, перенесших острый сальпингит и подвергнутых аналогичному лечению, как и больные, у которых возникли спайки (63%) (Пшеничникова Т.Я., 1991). Попытки предотвратить развитие спаечного процесса в малом тазу после операций на половых органах с помощью введения различных веществ в брюшную полость не дали ожидаемых результатов (DeWilde R.L. et al., 2007; Адамян Л.В., 2009; Binda M.M. et al., 2009; Herington J.L. et al., 2011).

В последнее время считается, что образование спаек связано не с повреждением серозной мембраны (брюшины), а с повреждением сосудов подлежащих тканей (Бурлев В.А., 2010). Если ранее обязательным считалось проведение перитонизации, то в настоящее время ряд авторов склоняются к тому, что делать это не всегда целесообразно, поскольку увеличение гипоксии брюшины и повреждение сосудов может привести к повышению спайкообразования (Vejnović T.R., 2008).

Данные литературы относительно причин развития спаечного процесса и его профилактики достаточно противоречивы.

Остаются до конца неизученными 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 тазовыми перитонеальными спайками целесообразно использовать наиболее информативные из доступных тестов оценки, позволяющих сформировать и верифицировать факторы риска. Более точная идентификация групп риска спайкообразования на основе оценки наследственных факторов и маркеров ангиогенеза позволит обосновать дифференцированный подход к ведению пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и разработать целенаправленные меры профилактического воздействия.

Все вышеизложенное и послужило основанием данного исследования.

Цель исследования: повысить эффективность диагностики и профилактики тазовых перитонеальных спаек на основании изучения механизмов их формирования, прежде всего, ангиогенно-пролиферативного стресса.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту, распространенность и этиологические причины спаечного процесса в структуре интраоперационных диагнозов гинекологических больных.

2. Определить экзогенные факторы риска формирования спаечного процесса.

3. Провести клинико-статистический анализ состояния здоровья пациенток с тазовыми перитонеальными спайками.

4. Изучить фенотипические особенности пациенток с тазовыми перитонеальными спайками.

5. Уточнить роль ангиогенных факторов роста и маркеров пролиферации в патогенезе тазовых перитонеальных спаек.

6. Оценить эффективность и диагностическую ценность методик определения спаечного процесса в малом тазу у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками.

7. Провести анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием.

8. Обосновать, разработать, оценить эффективность и внедрить в практическую деятельность патогенетическую профилактику спаечного процесса в малом тазу.

9. Разработать балльную шкалу оценки риска спайкообразования, включающую эндогенные и экзогенные факторы риска, и предложить алгоритм ведения пациенток с перитонеальными спайками, основанный на полученных данных о роли ангиогенно-пролиферативных нарушений в патогенезе спаечного процесса в малом тазу.

Научная новизна исследования

В работе расширены представления о патогенезе спаечного процесса в малом тазу, связанные с изучением системного и локального ангиогенеза, а также пролиферации у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками.

Впервые показано, что степень проангиогенного сдвига взаимосвязана со стадией распространения спаечного процесса. Доказано, что выраженное влияние на образование спаек оказывает перитонеальная жидкость, в которой обнаружено наиболее существенное повышение содержания ангиогенных активаторов.

Впервые обнаружено статистически значимое повышение пролиферативного индекса (Ki-67), пролиферативной плотности микрососудов (MVD), экспрессии СЭФР А и ФРФ-2 в сосудах спаек малого таза; при этом наиболее высокий уровень этих маркеров наблюдается при умеренных и тяжелых формах спаечного процесса.

Впервые проведен анализ внешних фенотипических особенностей, характеризующих нарушение структуры соединительной ткани, пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и выявлена положительная взаимосвязь с распространенностью спаечного процесса в малом тазу.

С клинико-патогенетических позиций обоснованы направления профилактических мероприятий в зависимости от принадлежности к группе риска, а также выраженности ангиогенно-пролиферативных нарушений. Получены данные о позитивном влиянии патогенетической антиангиогенной профилактики на показатели ангиогенеза, а также дальнейшее течение заболевания.

Практическая значимость

Систематизированы экзогенные и эндогенные факторы риска спайкообразования, и разработана балльная диагностическая шкала их оценки.

Определены «высокоагрессивные» оперативные вмешательства, которые включают лапаротомический доступ, экстренность операции, некоторые объемы оперативного вмешательства (миомэктомия, адгезиолизис при распространенном спаечном процессе), дренирование брюшной полости и повторные операции.

Исследование показало диагностическую и практическую ценность определения содержания ангиогенных маркеров СЭФР А и СЭФР Р-1 в сыворотке крови у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками, что позволяет определять оптимальную тактику ведения.

Предложенная патогенетически обоснованная антиангиогенная профилактика спаечного процесса в малом тазу и дифференцированный подход к ведению пациенток с перитонеальными спайками, учитывающий группу риска, эффективно снижают вероятность рецидива и улучшают отдаленные результаты лечения (снижение количества и плотности спаек в малом тазу) больных, подвергшихся хирургическому лечению.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота спаечного процесса в малом тазу у пациенток с различными гинекологическими заболеваниями составляет 75,2%, при этом преобладают пациентки с выраженными стадиями распространения, независимо от этиологической причины формирования. У каждой пятой больной регистрируются тазовые перитонеальные (послевоспалительные) спайки.

Лапаротомный доступ, дренирование брюшной полости, экстренность оперативного вмешательства, отдельные виды оперативных вмешательств (миомэктомия, адгезиолизис при распространенном спаечном процессе) являются «высокоагрессивными» факторами спайкообразования.

2. В генезе тазовых перитонеальных спаек играют роль статистически значимые нарушения ангиогенного баланса, заключающиеся в повышении содержания проангиогенных маркеров как на системном, так и на локальном уровне, и наследственные факторы, определяемые фенотипически. Стадия заболевания взаимосвязана со степенью проангиогенных и пролиферативных нарушений. Выраженное влияние на формирование спаек оказывает перитонеальная жидкость.

3. Оценка распространенности спаечного процесса в малом тазу проводится на основании разработанных и апробированных ультразвуковых критериев (относительных («нечеткий контур», «фиксация», «расстояние») и абсолютных (наличие жидкостных образований в малом тазу, не связанных с яичником)) со специфичностью при спаечном процессе 3-4 стадии 84-97,7%.

Методом выбора при исследовании состояния маточных труб при спаечном процессе и бесплодии является гистеросальпингография, позволяющая оценить проходимость маточных труб (чувствительность—80,1%, специфичность -67,5%), наличие перитубарных спаек, а также состояние слизистой оболочки маточной трубы. «Золотым стандартом» диагностики остается лапароскопия.

4. Лапароскопия у пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса и бесплодием имеет преимущественно диагностический характер, позволяя выявлять тяжесть заболевания, а также прогнозировать вероятность наступления беременности. Частота восстановления фертильности в этом случае составляет 23,4% в течение года наблюдения.

5. Система стратификации больных по степени риска, разработанная на основании изучения эндогенных и экзогенных факторов риска, а также учитывающая активацию в системах ангиогенеза и пролиферации, позволяет оптимизировать тактику ведения, повысить эффективность лечения и улучшить отдаленные результаты с использованием патогенетической профилактики.

Внедрение результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 15 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. По материалам диссертации читаются лекции и проводятся практические занятия со студентами и клиническими ординаторами кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН.

Основные положения работы доложены и обсуждены на конгрессе European Society for Gynaecological Endoscopy (Florence, 2009; Barcelona, 2010; London, 2011), IV международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2010), международных научно-практических конференциях «Актуальные достижения европейской науки», «Актуальные проблемы современных наук», «Достижения высшей школы» (Болгария, Чехия, 2011)

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Работа изложена на 257 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц, 11 рисунков, 2 блок-схемы и 2 диаграммы. Указатель литературы включает 365 работ, из них -132 на русском и 233- на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование включало ретроспективный и проспективный этапы.

1. Для выяснения частоты спаечного процесса в гинекологическом отделении был проведен анализ 1000 историй болезней пациенток, отобранных методом простого случайного отбора, которым было проведено оперативное вмешательство (лапаротомическим или лапароскопическим доступами) по поводу различных заболеваний (миома матки, эндометриоз, образования яичников, бесплодие, хроническая тазовая боль, внематочная беременность, острые воспалительные заболевания придатков матки, апоплексия яичника). Из них отобраны истории болезни, в которых был диагностирован «спаечный процесс в малом тазу».

Проведен анализ анамнестических факторов, приведших к формированию спаечного процесса в малом тазу. При наличии данных о перенесенных оперативных вмешательствах, диагностировались «послеоперационные спайки», при наличии эндометриоза, диагностированного при проведении лапароскопии и отсутствии других причин формирования спаечного процесса – «спайки, связанные с эндометриозом», при указании на воспалительные заболевания придатков матки любой этиологии – «тазовые перитонеальные спайки». При указании в анамнезе на несколько вероятных причин спаечного процесса подсчитывалось количество пациенток с сочетанием данных факторов.

2. В проспективное исследование были отобраны и включены 500 пациенток с тазовыми перитонеальными спайками, разделенные на 2 группы в зависимости от стадии спаечного процесса, диагностированной при проведении лапароскопии, согласно классификации аднексальных спаек Американского общества фертильности (AFS): 1 группу составили 175 (35%) пациенток со спаечным процессом в малом тазу 1-2 стадии распространения, 2 группу – 325 (65%) со спаечным процессом в малом тазу 3-4 стадии распространения.

Эндоскопическое вмешательство было проведено по поводу различных гинекологических заболеваний. Показаниями к оперативному лечению пациенток 1 и 2 группы явились: бесплодие (38,3% и 40,9%, соответственно), хроническая тазовая боль (11,4 и 10,8%, соответственно), миома матки (26,3% и 30,5%, соответственно), образования яичников (24% и 17,8%, соответственно).

В группу контроля были отобраны и включены 35 пациенток без спаечного процесса в малом тазу, которым проводилась стерилизация маточных труб лапароскопическим доступом.

Критериями исключения из групп были следующие: наличие оперативных вмешательств на брюшной полости любым доступом в анамнезе; наличие эндометриоза, диагностированного при лапароскопии

(наружного генитального эндометриоза, в т.ч. эндометриoidных кист яичника); острые гинекологические заболевания; злокачественные заболевания женской половой сферы и пограничные опухоли яичников.

При обследовании, лечении, а также динамическом наблюдении проводилось подробное изучение анамнеза, полное клинико-лабораторное и гинекологическое бимануальное исследование, дерматоглифическое исследование, определение содержания гормонов и половых стероидов в сыворотке крови, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистеросальпингография или гистеросальпингосонография, лапароскопия, а также гистологическое исследование послеоперационных биоптатов эндометрия.

Для оценки выраженности болевого синдрома была использована короткая форма опросника МакГилла [Short-Form McGill Pain Questionnaire by Pain Extent Group]. Для учета болевого синдрома до лапароскопии всем пациенткам для заполнения была предложена таблица, где для анализа было представлено 15 вариантов описания болевого синдрома, каждому из которых присваивался балл от 0 до 3. Сенсорный балл равен сумме оценок по пунктам 1 - 11, «аффективный» – сумме оценок по пунктам 12 – 15 и общий балл боли – сумме оценок по 15 пунктам опросника. Пациентки заполняли предложенную таблицу, оценивая выраженность того или иного болевого синдрома. На основании подсчета среднего балла каждой пациентки в группах обследованных больных, были получены результаты оценки особенностей болевого синдрома в зависимости от его формы.

Программа исследования включала клинико-статистическую характеристику соматического и репродуктивного здоровья больных с тазовыми перитонеальными спайками (рис.1)

Эхографическое исследование и доплерометрию проводили на ультразвуковых приборах фирмы «Aloka» SSD-2000, “Aloka” SSD-900 (Япония) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков частотой 3,5, 5 МГц и 6,0 МГц.

Лапароскопия проводилась в стандартных условиях. Стадия спаечного процесса оценивалась согласно классификации AFS. Состояние полости матки и ее слизистой оболочки оценивалось при жидкостной гистероскопии, которая проводилась с помощью жесткого 7-миллиметрового гистероскопа после предварительного расширения цервикального канала расширителями Гегара.

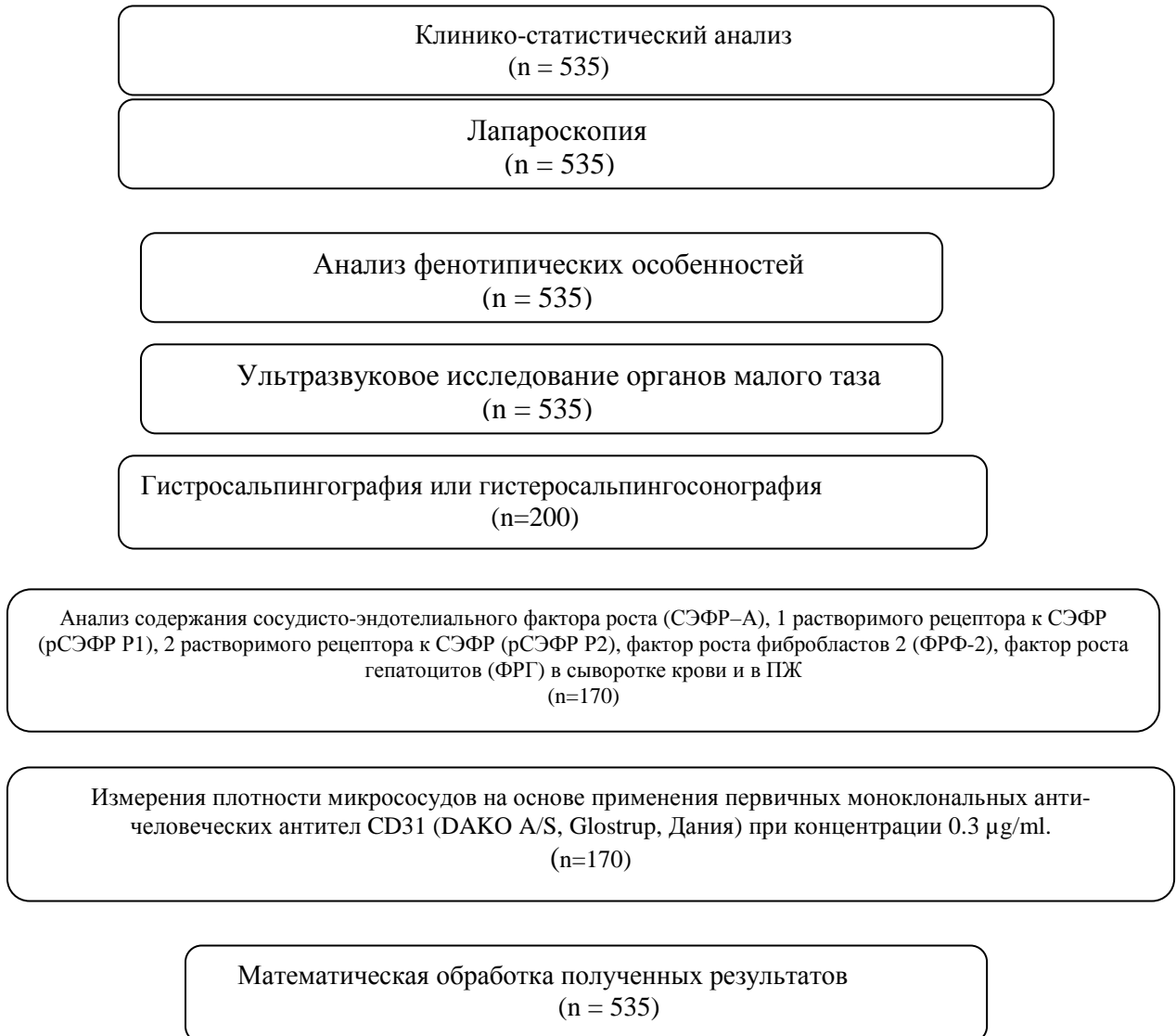
Для проведения специфического исследования был применен метод-дерматоглифика. Проанализирована частота встречаемости внешних фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани у пациенток с различными стадиями распространения тазовых перитонеальных спаек, а также у пациенток группы контроля. В анализ были включены признаки, которые было возможно оценить на основании осмотра пациенток, измерения необходимых параметров тела, а также анамнеза жизни и наличия хронических заболеваний: костные, кожные, суставные, глазные и связанные с сердечно-сосудистой системой. Для оценки

вовлечения той или иной системы использовались критерии, изложенные в рекомендациях «Гентские критерии», «Вилльфаншские критерии», «Брайтонские критерии», а также рекомендации American Heart Association.

Программа исследования представлена на рисунке 1.

Рис. 1

Программа проспективного исследования



Информированное согласие на использование крови и перитонеальной жидкости (ПЖ) для исследований было получено у всех пациенток.

Кровь для исследования получали из кубитальной вены в стандартных условиях утром в день операции. ПЖ собирали при лапароскопии из дугласова пространства с соблюдением правил предотвращения контаминации кровью. Образцы ПЖ помещались в стерильные пробирки, доставлялись в лабораторию во льду, центрифугировались при 1500 g в течение 10 мин при температуре 10°C. Супернатант перитонеальной

жидкости, как и образцы сыворотки, хранились при -70°C до момента исследования.

Иммуноферментный анализ: Анализ содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР-А), 1 растворимого рецептора к СЭФР (pСЭФР Р1), 2 растворимого рецептора к СЭФР (pСЭФР Р2), фактор роста фибробластов 2 (ФРФ-2), фактор роста гепатоцитов (ФРГ) в сыворотке крови и в ПЖ проводился с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов (R&D Systems, США). Проведение реакции и расчет результатов осуществляли в стандартных условиях согласно рекомендациям производителя.

Спайки малого таза для исследования получали при проведении лапароскопии согласно следующей методике: спайка малого таза извлекается через троакар, промывается в физиологическом растворе (0,9% хлорида натрия) с последующей консервацией материала в растворе формалина (50 мл) в течение 24 часов; в дальнейшем спайка консервируется в 70% этиловом спирте до момента проведения исследования.

Иммуногистохимический анализ: Измерения плотности микрососудов были проведены на основе применения первичных моноклональных античеловеческих антител CD31 (DAKO A/S, Glostrup, Дания) при концентрации 0,3 $\mu\text{g}/\text{мл}$. В качестве вторичных антител использовались лошадиные антимышинные антитела при концентрации 1,0 $\text{г}/\text{мл}$. Подсчет результатов осуществлялся в пяти различно выбранных полях размером 0,109 мм^2 . Средние значения микрососудистой плотности рассчитывались и выражались как число микрососудов в мм^2 . Диаметр микрососудов измерялся с использованием высокоточной цифровой линейки с ценой деления 0,1 $\mu\text{м}$. Анализ проводился двумя операторами при увеличении 400 раз с помощью цифровой камеры JVC 3-CCD к световому микроскопу (Nikon Labophot, Nikon, Токио, Япония). Изображения были оцифрованы с помощью персонального компьютера и программы анализа изображений Pro-plus для Windows XP.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ Sigma Stat 3.5, Sigma Plot 11.0, SPSS 13.0, Statistica 6.0 для Windows. Нормальность распределения в группах оценивали по критерию Шапиро-Уилка (W-тест). Корреляцию количественных показателей оценивали посредством анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Spearman, корреляцию дихотомических величина – с использованием коэффициента (ϕ) Pearson. Были также определены критические значения для полученного коэффициента корреляции с использованием специальных таблиц и построена «ось значимости». При значениях коэффициента менее 0,14 ($p < 0,05$) и более 0,18 ($p < 0,01$) он попадал в «зону значимости».

Результаты работы представлены в виде $\text{средние} \pm \text{стандартное отклонение}$ ($M \pm SD$) и ($M \pm m$) (ошибка средней). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Понятие клинической информативности клиничко-анамнестических и лабораторных показателей включало комплекс рассчитываемых с позиций доказательной медицины характеристик – относительного риска (IP-ratio, ОР), шансов (Ш), отношения шансов (ОШ), чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия (likelihood ratio, ОП). Общепринятым способом оценки клинической информативности диагностических тестов является ROC-анализ (P. Florio et al., 2006), для которого разработаны специальные компьютерные программы. В настоящем исследовании была использована программа MedCalc (9.1.0.1) для Windows.

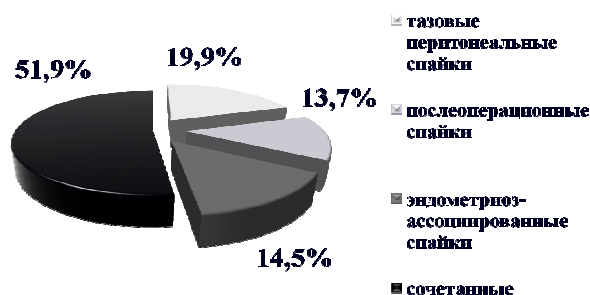
Результаты исследований и их обсуждение

Ретроспективное исследование

Частота встречаемости спаечного процесса у больных с различными гинекологическими заболеваниями в структуре интраоперационных диагнозов составила 75,2% (752 истории болезни).

Рис. 1

Структура причин спаечного процесса (n=752)



Анализ структуры причин выявленного при оперативном вмешательстве спаечного процесса (рис. 1), основанный на указании в анамнезе на фактор, предполагающий возможность его формирования, показал, что лишь у 48,1% пациенток возможно установить единственную причину формирования спаечного процесса в малом тазу, при этом практически у каждой 5 больной диагностированы «тазовые перитонеальные спайки». У 32,9% пациенток со спаечным процессом в малом тазу указания в анамнезе на перенесенные воспалительные заболевания придатков матки сочетаются с перенесенными оперативными вмешательствами и наличием эндометриоза. Частота эндометриоз-ассоциированных спаек составила 14,5%, послеоперационных – 13,5%, смешанные варианты спаек – 51,9%.

Анализ анамнестических данных показал, что 372 (49,5) пациентки имели указания на перенесенные оперативные вмешательства, 355 (47,2%) пациенток – указания на перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза различной этиологии, у 311 (41,3%) больных был диагностирован эндометриоз. Несовпадение количества пациенток общему количеству наблюдений объясняется наличием сочетания причин

формирования спаечного процесса у одной пациентки. Как видно из представленных данных, доля этиологических причин в структуре спаечного процесса достоверно не отличается ($p > 0,05$).

Тазовые перитонеальные спайки 1-2 стадии распространения были диагностированы у 65 (38%), 3-4 стадии – у 93 (62%) больных ($p < 0,05$), послеоперационные спайки 1-2 стадии распространения были выявлены у 38 (36,9%), 3-4 стадии распространения - у 65 (63,1%) пациенток ($p < 0,05$). При спайках, ассоциированных с эндометриозом, наблюдалась такая же закономерность: 34 (31,2%) больных с 1-2 стадией распространения спаечного процесса и 75 (68,8%) - с 3-4 стадиями ($p < 0,05$). При спайках сочетанной этиологии преимущественно была выявлена 3-4 стадия распространения спаечного процесса (у 259 (66,4% пациенток)), 1-2 стадия распространения была диагностирована у 131 (33,6%) больных ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о преобладании выраженного спаечного процесса, диагностированного у пациенток, подвергшихся оперативному лечению по различным показаниям, независимо от причины формирования спаек (предшествующая хирургическая травма, воспаление, эндометриоз). При наличии сочетанных этиологических факторов, данная закономерность сохранялась.

У пациенток с оперативными вмешательствами в анамнезе был проведен анализ *следующих факторов*: хирургический доступ; профиль оперативного лечения (гинекологический, хирургический); объем оперативных вмешательств; срочность выполнения оперативных вмешательств; наличие дренирования брюшной полости; количество перенесенных оперативных вмешательств; наличие спаечного процесса при проведении первой операции; давность перенесенного оперативного вмешательства.

Результаты проведенного исследования показали, что при выполнении оперативного вмешательства лапароскопическим доступом в анамнезе частота встречаемости спаечного процесса 1-2 стадии распространения достоверно не отличалась от частоты спаечного процесса 3-4 стадии ($p > 0,05$). Однако при наличии в анамнезе оперативных вмешательств лапаротомным доступом частота распространенного спаечного процесса превышала частоту малых форм в 2,7 раза ($p < 0,01$).

Анализ распространенности спаечного процесса в зависимости от профиля хирургического вмешательства, выполненного ранее, (гинекологический/хирургический), показал, что после выполненной операции на органах брюшной полости у 60,1% больных регистрируется 1-2 стадии распространения, при наличии акушерско-гинекологических операций в анамнезе частота малых и распространенных форм достоверно не отличается ($p > 0,05$). Наличие повторных операций на различных органах брюшной полости и малого таза существенно повышают вероятность формирования спаечного процесса 3-4 стадии распространения (до 89,2%).

Частота спаечного процесса распространенных форм была достоверно выше при наличии экстренного оперативного вмешательства в анамнезе

(73%), а также при наличии указаний на дренирование брюшной полости (у 82,3% больных был зарегистрирован спаечный процесс в малом тазу 3-4 стадии распространения) ($p < 0,01$). Давность перенесенных оперативных вмешательств достоверно не влияла на выраженность сформировавшегося спаечного процесса ($p > 0,05$). Наиболее часто к спаечному процессу распространенных форм приводила миомэктомия (независимо от доступа): у 70,8% пациенток с проведенной ранее миомэктомией выявлен спаечный процесс 3-4 стадии распространения.

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 ($\phi = 0,324$, $p < 0,01$).

У пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и воспалительными заболеваниями придатков матки в анамнезе был проведен анализ *следующих экзогенных факторов* риска спайкообразования: инфекционный агент; количество эпизодов обострения; давность перенесенного воспалительного заболевания органов малого таза; использование ВМС или КОК; количество аборт и неразвивающихся беременностей в анамнезе; осложнения предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Как следует из проведенного анализа, давность перенесенного воспалительного заболевания органов малого таза не оказывала влияния на степень распространенности спаечного процесса. Однако, использование ВМС в анамнезе значительно увеличивало вероятность спаечного процесса тяжелых форм распространения (практически в 2,5 раза) ($p < 0,05$). У 51,8% контингента женщин с тазовыми перитонеальными спайками были указания на искусственные аборты. При наличии в анамнезе 2 и более абортов зарегистрирована высокая частота спаечного процесса 3-4 стадии распространения, частота составила практически 70%. Осложнения предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями органов малого таза, были выявлены у 17,5% пациенток, что приводило к увеличению частоту встречаемости спаечного процесса 3-4 стадий до 79% у данного контингента больных ($p < 0,05$).

Таким образом, были выделены значимые экзогенные факторы риска спайкообразования, связанные с 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 предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями придатков матки ($\phi = 0,641$, $p < 0,01$).

Проведенный ретроспективный анализ позволил установить роль этиологических «экзогенных» факторов спайкообразования в формировании спаечного процесса. Высокая частота спаечного процесса в малом тазу, особенно его распространенных форм, свидетельствует о несовершенстве методов профилактики как при хирургических вмешательствах, так и при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Становится очевидной необходимость оптимизации обследования и обоснованного использования мер патогенетической профилактики в группе риска.

Проспективное исследование

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 3-4 стадиями распространения был наиболее выражен сенсорный компонент боли [Short-Form McGill Pain Questionnaire by Pain Extent Group] при описании тазовой боли и диспареунии ($4,77 \pm 0,46$ и $3,94 \pm 0,26$, соответственно), а не аффективный;

- у пациенток с распространенными формами спаечного процесса имели место более выраженные нарушения анатомии маточных труб за счет «склеивания» в большем количестве случаев придатков матки с соседними органами малого таза (что не отражает классификация Американского общества фертильности, учитывающая только сращения маточных труб и яичников), при этом выявлены сращения с кишечником левых придатков матки в половине случаев (левая маточная труба – 56,9%, левый яичник – 51,7%);

- частота встречаемости жидкостных образований в малом тазу (гидросальпинкс, серозоцеле) составила 72,2% среди пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса, что влияло 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 пациенток, независимо от стадии распространения спаечного процесса. Доминировала двусторонняя дистальная окклюзия у пациенток с 3-4 стадией 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%).

До настоящего времени остается непонятным наличие выраженного спаечного процесса у одних больных и малых форм распространения у других больных. Известно, 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 (den Hartog JE, 2006).

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.

Согласно полученным данным, среди пациенток с различными стадиями распространения спаечного процесса выявлены существенные отличия по частоте встречаемости признаков наследственного нарушения структуры соединительной ткани. У пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса наиболее часто регистрировалось наличие плоскостопия (88,0%), образование гематом при незначительных травмах (77,2%), миопия и сколиотическая деформация позвоночника регистрировалась примерно в 60% всех случаев. Наиболее часто встречаемым признаком у пациенток с 1-2 стадиями распространения явилось плоскостопие (50,2%), примерно у 30% больных в равной мере встречалась различная комбинация 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 имеют место фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани. При этом, у пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса, частота встречаемости того или иного признака достоверно выше.

На следующем этапе исследования было решено провести анализ количества различных внешних фенотипических признаков соединительной ткани в группах больных 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 1-2 стадиями распространения спаечного процесса были представлены в следующем виде (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%) больных;

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 3-4 стадиями 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: среди пациенток с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса в малом тазу наиболее часто выявлялся фенотип в виде повышенной диспластической стигматизации (около 70%). Это означает, что практически у каждой второй пациентки возможно было выявить от 3 до 5 признаков, свидетельствующих о дисфункции соединительной ткани. При этом ни в одном из случаев не было зафиксировано наличие элерсоподобного фенотипа. Среди пациенток с перитонеальными спайками 3-4 стадии распространения у каждой второй выявлялось более 6 фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, что позволило отнести их в группу «неклассифицируемого фенотипа». Элерсоподобный фенотип был выявлен в 9%.

Дерматоглифическое исследование было проведено 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 (ГС) sd и увеличении расстояния $d-c$ (мм) у пациенток с ТПС и бесплодием. При этом выявленные изменения наиболее выражены у пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса. Обращает также на себя внимание асимметрия показателя ГС sd 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 (ГС) 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 неизменным на протяжении всей жизни и фактически не подвержен влиянию внешней среды (Babler, W, 1991), его показатели могут быть учтены вне зависимости от возраста.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о вкладе наследственных факторов в генез тазовых перитонеальных спаек и о ряде особенностей больных с тазовыми перитонеальными спайками по сравнению с женщинами контрольной

группы: при увеличении распространенности спаечного процесса, увеличивается частота и выраженность фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани.

На любое повреждающее действие (хирургическая травма, воспаление, эндометриоз) брюшина реагирует воспалительной реакцией, стимулируются процессы неоангиогенеза. В процессах заживления брюшины в условиях воспаления наиболее активную роль играют перитонеальные лейкоциты и тканевые клетки репарации (мезотелиальные клетки) (Konincks P.R., 2010).

В образующихся спайках кровеносные сосуды обнаруживаются уже на 3 сутки после повреждения. Согласно задачам исследования, проведен анализ ангиогенной активности в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, а также пролиферативной активности в спайках малого таза у пациенток с ТПС и бесплодием.

Таблица 1

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

Исследуемый параметр		СЭФР-А	pСЭФР P1	pСЭФР P2	ФРФ-2, пг/мл	ФРГ, пг/мл
I 1-2 стадия спаек (n=60)	1	171,3±36,3	44,5±7,3	2132±612	5,6±3,1	638±154
II 3-4 стадия спаек (n=110)	2	346,5±45,7	85±16,8	3357±525	9,7±2,3	969,4±210
III Контрольная группа (n =35)	3	97,8±11,5	38,2±8,9	1890±997	4,1±1,1	621±151
p<0,05		3-1,2; 1-2	3-2; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-3	2-3; 1-2

Примечание: расчет статистических различий осуществлялся с помощью ANOVA.

Таблица 2

Системная и локальная ангиогенная активность в перитонеальной жидкости (пж) у больных со спаечным процессом в малом тазу (M±SD)

Исследуемый параметр		СЭФР-А	pСЭФР P1	pСЭФР P2	ФРФ-2, пг/мл	ФРГ, пг/мл
I 1-2 стадия спаек (n=60)	1	289±37	168±32	3356±359	46,7±7,8	1234±85
II 3-4 стадия спаек (n=110)	2	473±163	231±71	4634±832	88,2±11,7	1637±91
III Контрольная группа (n =35)	3	139±36	127±46	2775±438	54±8,3	1020±77
p<0,05		3-1,2;1-2	3-2; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-2

Примечание: расчет статистических различий осуществлялся с помощью ANOVA

В таблицах 1 и 2 представлены данные о системной ангиогенной активности в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных со спаечным процессом в малом тазу. Содержание СЭФР-А в сыворотке крови было достоверно выше в когорте с распространенным спаечным процессом, а наименьшей в контрольной группе. У больных с малыми формами спаечного процесса в малом тазу содержание СЭФР-А было достоверно выше, чем в контроле. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов при 3-4 стадии распространения спаечного процесса отмечены для pСЭФР P1, pСЭФР P2, ФРФ-2, ФРГ. Отмечается факт не пропорционального увеличения содержания pСЭФР P1 и pСЭФР P2 по отношению к СЭФР-А: если концентрация СЭФР-А увеличена в когорте больных с распространенным спаечным процессом по отношению к контрольной в 3,5 раза, то pСЭФР P1 в 2,2 раза и pСЭФР P2 в 1,8 раза. Возможно, это связано с несоответствием между ангиогенной и антиангиогенной активностью крови.

Содержание СЭФР-А в перитонеальной жидкости было достоверно больше у больных со спаечным процессом 3-4 стадии распространения, а наименьшей в контрольной группе. В когорте больных с 1-2 стадиями распространения содержание СЭФР-А было достоверно больше, чем в контроле, но меньше чем при 3-4 стадии спаечного процесса. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов во 2 группе отмечены для pСЭФР P1, pСЭФР P2, ФРФ-2, ФРГ. Обращает на себя внимание факт не пропорционального увеличения содержания pСЭФР P1 и pСЭФР P2 по отношению к СЭФР-А: если концентрация СЭФР-А увеличена у больных с распространенным спаечным процессом по отношению к контрольной

группе в 3,4 раза, то pСЭФР P1 в 1,8 раза и pСЭФР P2 в 1,6 раза. Эти отличия несомненно связаны с различными коэффициентами связывания pСЭФР P1 и pСЭФР P2 с СЭФР-А и, как следствие, – дисбалансом между про- и антиангиогенными факторами ПЖ. Отличия в содержании СЭФР-А, pСЭФР P1, ФРФ-2, ФРГ между сывороткой и перитонеальной жидкостью было значимой во всех группах в сторону увеличения в ПЖ, а для pСЭФР P2 только для больных с 3-4 стадиями спаечного процесса.

Пролиферативный индекс и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу представлены в таблице 3.

Таблица 3

Пролиферативный индекс и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу (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 1-2 стадия спаек (n=60)	0,49±0,08	78,2±8,2	1,3±0,02	0,88±0,1
II 3-4 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

Примечание: расчет статистических различий осуществлялся с помощью ANOVA.

Пролиферативный индекс в сосудах и плотность микрососудов в спайках малого таза достоверно выше у больных с 3-4 стадией распространения относительно больных с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса. Подобные изменения зарегистрированы при анализе экспрессии СЭФР-А в сосудах и ФРФ-2 в сосудах в спайках тазовой брюшины. Плотность микрососудов при спаечном процессе 3-4 стадии распространения была достоверно выше по отношению к данному показателю в группе с малыми формами спаечного процесса (в 2 раза).

Результаты исследования пролиферативной и ангиогенной активности в спайках малого таза, во-первых, доказывают, 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 плотности микрососудов. Во-вторых, наличие маркера пролиферации Ki67 в спайках малого таза и увеличение его экспрессии у пациенток с выраженным спаечным процессом практически в 1,5 раза по сравнению со спайками

малых форм распространения свидетельствует о том, что спайка не является инертной фиброзной тканью, а представляет собой активный сосудистый трансплантат.

С целью оценки эффективности методов диагностики спаечного процесса в малом тазу был проведен анализ результатов, полученных в ходе предоперационного УЗИ, и сравнение их с результатами лапароскопического заключения у пациенток обследованных групп, а также у пациенток группы контроля. Были апробированы следующие критерии диагностики: относительные («нечеткий контур», «фиксация», «расстояние») и абсолютные (наличие жидкостных образований, не связанных с яичником).

Результаты проведенного исследования показали низкую специфичность УЗИ при наличии спаечного процесса в малом тазу малых форм распространения. При наличии 1-2 стадии распространения спаечного процесса ни один из признаков в полной мере не позволяет прогнозировать наличие спаечного процесса. У пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса специфичность значительно выше, и достигает 83,9%. Чувствительность ультразвукового исследования составила 74,5%.

Предсказательная ценность положительного результата ультразвукового метода исследования на основании оценки признака «фиксации» - 70-80% у пациенток обеих групп. Такие характеристики как «нечеткий контур» и «расстояние» являются специфичными только при наличии спаечного процесса 3-4 стадии распространения. Наличие таких УЗИ маркеров как «нечеткий контур», «фиксация» и «расстояние» можно расценивать как косвенные признаки спаечного процесса в малом тазу и описывать как «относительные» критерии диагностики.

Специфичность наличия жидкостных образований в малом тазу как признака спаечного процесса 3-4 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 спаечного процесса. Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что 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%.

В соответствии с задачами исследования проведена также оценка клинической значимости результатов гистеросальпингографии (ГСГ) и гистеросальпингосонографии (ГССГ) при оценке спаечного процесса, а также состояния маточных труб у пациенток с бесплодием. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что чувствительность и специфичность методик ГСГ и ГССГ при оценке *проходимости маточных труб* сопоставимы. При этом чувствительность методов составляет 80,1% и 78,5%, соответственно. Таким образом, оба метода являются

высококочувствительными, и при отрицательном результате исключают заболевание. Специфичность методов не превышает 70%, что свидетельствует о том, что при положительном результате вероятность наличия нарушения проходимости маточных труб не превышает данную вероятность (70%). Наличие ложноотрицательных результатов, по всей вероятности, связано со спазмом истмического отдела маточных труб, либо нарушением техники выполнения данного исследования. Специфичность методов существенно повышается и достигает 90% в случае наличия двусторонней дистальной окклюзии маточных труб.

Проведена оценка информативности признаков *наличия перитубарных спаек* у пациенток с ТПС и бесплодием на основании анализа гистеросальпингограмм: «*атипичное (вертикальное) расположение маточной трубы*», «*конвуляция*», «*двойной контур*», «*локуляция*». Результаты проведенного исследования показали, что чувствительность и специфичность данных признаков составляет: «*атипичное расположение маточной трубы*» – 90,9 и 79,4%, соответственно; «*конвуляция*» - 83,6 и 54,1%, соответственно; «*двойной контур*» - 75,1 и 63,8%, соответственно; «*локуляция*» - 91,3 и 78,5%, соответственно. Анализ предложенных гистеросальпингографических критериев позволяет предположить наличие перитубарных спаек при свободно проходимых или проходимых с затруднением маточных труб (т.е. в том случае, когда хотя бы какое-то количество контрастного вещества изливается в малый таз). В случае дистальной окклюзии оценить гистеросальпингографические критерии перитубарных спаек за исключением «*атипичного расположения маточной трубы*» не представляется возможным.

Подобные критерии не могут быть использованы при проведении ГССГ.

Уникальность ГСГ заключается в том, что помимо оценки проходимости, а также наличия перитубарных спаек, с использованием этого метода исследования возможно предварительно оценить состояние слизистой оболочки маточных труб на основании учета признака «*булыжной мостовой*» и «*продольных полосок*». Чувствительность и специфичность ГСГ для оценки состояния слизистой оболочки маточных труб составила 69,5 % и 65,6%, соответственно. Общая диагностическая точность ГСГ составила 87%.

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.

На основании собственных данных о роли ангиогенеза и пролиферации в патогенезе спаечного процесса в малом тазу нами была разработана следующая схема патогенетической профилактики спаечного процесса в малом тазу.

Способ заключается в следующем:

Во время лапароскопии пациенткам со спаечным процессом в малом тазу:

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

б) В конце операции проводилась санация (обработка) органов малого таза 0,5% водным раствором метиленового синего и последующая аспирация введенного раствора. Условно данную 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 составил 100 мл. Приготовление раствора проводилось в аптеке, имеющей лицензию на приготовление стерильных растворов.

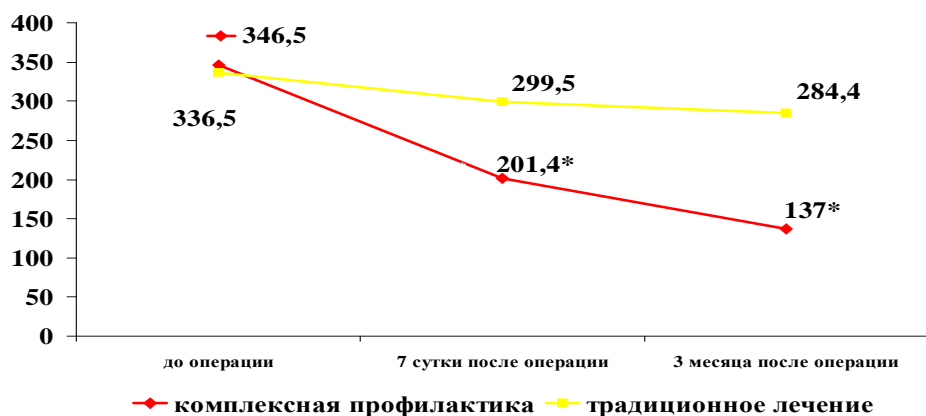
В исследование было включено 60 пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса в малом тазу согласно классификации Американского общества фертильности, 40 пациенткам проводилась антиангиогенная патогенетическая терапия с использованием метиленового синего. Группу контроля составили пациентки 3-4 стадией распространения спаечного процесса в малом тазу (n=20), которым проводилась традиционная санация брюшной полости нормальным физиологическим раствором. Всем пациенткам через 3 месяца проводилась контрольная лапароскопия для сравнительной оценки полученных результатов.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовалась шкала балльной системы для оценки послеоперационных спаек при контрольной лапароскопии и повторном чревосечении, предложенная Мынбаевым О.А. в 1997 году (Мынбаев О.А., 1998).

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 $10,3 \pm 0,6$ и $9,4 \pm 0,8$ баллов в основной и контрольной группах больных, соответственно. При контрольной лапароскопии плотность послеоперационных спаек составила $0,9 \pm 0,02$ у пациенток основной группы, и $3,1 \pm 0,1$ в группе контроля ($p < 0,05$).

Динамика содержания наиболее изученного маркера СЭФР-А при применении комплексной антиангиогенной терапии представлена на диаграмме 1:

Динамика содержания маркера СЭФР-А в послеоперационном периоде



* - $p < 0,05$ относительно первоначальных значений

Результаты показали, что при использовании антиангиогенной профилактики содержание СЭФР-А в сыворотке крови достоверно снижается на 7 суток после оперативного лечения и через 3 месяца достоверно не отличается от показателей контрольной группы, что доказывает патогенетические эффекты разработанной схемы.

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

В соответствии с поставленными задачами для оценки отдаленных результатов лечения был проведен анализ эффективности лечения бесплодия у 140 пациенток с ТПС и бесплодием. Все пациентки обратились в клинику с жалобами на бесплодие, из них 54 (38,5%) больных – с первичным бесплодием, 86 (61,5%) – с вторичным. Средняя длительность бесплодия у пациенток первичным бесплодием составила $3,6 \pm 0,2$ года, с вторичным – $3,2 \pm 0,3$ года ($p > 0,05$). Проведено стандартное обследование, был исключен мужской фактор бесплодия. Оценивалась частота наступления беременности после проведенного лечения в течение 24 месяцев.

Среди пациенток с бесплодием и ТПС у 33 (23,6%) был диагностирован спаечный процесс 1-2 стадии распространения (в соответствии с классификацией аднексальных спаек Американского общества фертильности – AFS), у 107 (76,4%) больных – 3-4 стадии распространения. Возраст обследованных женщин варьировал от 25 до 44 лет ($33,2 \pm 0,4$). Анализ анамнестических данных показал, что 109 (77,9%) пациенток ранее получали консервативную терапию по поводу бесплодия, которая, однако, не привела к наступлению беременности.

В ходе гистероскопии и последующего гистологического исследования образцов эндометрия было установлено, что частота внутриматочной патологии коррелирует со стадией спаечного процесса, диагностированного при проведении лапароскопии ($r=0,63$). Согласно полученным данным, частота внутриматочной патологии при тазовых перитонеальных спайках составляет 39,4% при спаечном процессе 1-2 стадии распространения и 71,9% при 3-4 стадии. Наиболее часто выявляются полипы и гиперплазия эндометрия, у 14% больных при 3-4 стадии распространения спаечного процесса диагностирован хронический эндометрит. Таким образом, у каждой 7 пациентки из десяти с распространенным спаечным процессом в малом тазу имеет место также маточный фактор бесплодия.

Результаты настоящего исследования доказали, что наиболее высокой является вероятность наступления маточной беременности через 6-12 месяцев послеоперационного периода (57,6% при малых формах распространения спаечного процесса, 23,4% - при 3-4 стадии распространения ($p<0,05$). Наиболее низкой – после года наблюдения, независимо от стадии спаечного процесса, диагностированного при лапароскопии. По всей вероятности, при отсутствии беременности в течение этого периода времени, пациентке должно быть рекомендовано использование вспомогательных репродуктивных технологий. Это согласуется с данными литературы о том, частота маточной беременности после сальпингоовариолизиса и фимбриопластики в программах ВРТ составляет 50-60% (Gomel V., 2006).

Неоднозначность факторов риска спайкообразования потребовала эпидемиологического подхода к их определению. Понятие информативности клинико-anamnestических и лабораторных показателей включало комплекс рассчитываемых с позиций доказательной медицины характеристик – относительного риска (IP-ratio, ОР), шансов (Ш), отношения шансов (ОШ), чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия (likelihood ratio, ОП). Общепринятым способом оценки клинической информативности диагностических тестов является ROC-анализ (P. Florio et al. 2006), для которого в настоящее время разработаны специальные компьютерные программы. В настоящем исследовании была использована программа MedCalc (9.1.0.1) для Windows.

Поскольку в клинической практике приходится рассматривать совокупное влияние факторов риска на возможность развития осложнений (спаечного процесса в малом тазу), основу для разработки балльной шкалы оценки факторов риска спайкообразования составил клинико-anamnestический подход, базирующийся на современных методах статистического анализа. На основании математического анализа были выявлены факторы, повышающие вероятность формирования спаечного процесса как экзогенные, так и эндогенные. 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 и балльных шкал.

Для выявления взаимосвязи между формированием спаечного процесса и данными критериями был использован корреляционный анализ, при котором мерой взаимосвязи служили коэффициент корреляции дихотомических величин Пирсона.

Проведенный анализ клинико-anamнестических и фенотипических особенностей пациенток с тазовыми перитонеальными спайками позволил выявить ряд особенностей. Так, например, при определении зависимости между особенностями репродуктивного анамнеза и различными стадиями распространения спаечного процесса установлена слабая зависимость ($\phi=0,229$, $p<0,01$); также установлена слабая зависимость между количеством эпизодов воспалительных заболеваний придатков матки и их давностью ($\phi=0,021$ и $\phi=0,112$, $p <0,01$, соответственно).

При анализе анамнестических данных положительную корреляционную связь показали следующие параметры: отягощенный аллергоанамнез ($\phi=0,434$, $p <0,01$), наличие спаечной болезни у родственников ($\phi=0,557$, $p <0,01$), опущение внутренних органов или грыжи у ближайших родственников ($\phi=0,312$, $p <0,01$). Была также выявлена положительная корреляционная связь между особенностями течения воспалительных заболеваний и стадией сформировавшегося спаечного процесса органов малого таза.

Было установлено, что значимым фактором для формирования распространенного спаечного процесса явился ряд дерматоглифических особенностей. Так, наиболее сильную связь удалось установить между уменьшением гребневого счета с-d менее 25 в сочетании с увеличением расстояния с-d более 52 мм ($\phi=0,556$, $p <0,01$). Менее сильную, но положительную показали также признаки наличия осевого трирадиуса и поперечной четырехпальцевой борозды. Были выявлены также фенотипические признаки, наличие которых достоверно взаимосвязано с выраженностью спаечного процесса.

Проведенное исследование оценки факторов риска и их влияния на формирование спаечного процесса позволило предложить шкалу факторов риска (таблица 4).

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

Таблица 4

Шкала 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 опущения внутренних органов у родственников, грыж	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	2,1	4,89	4,54	4
-Адгезиолизис	1,8	3,01	2,71	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
2 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
Инфекции неспецифической или неуточненной этиологии	1,21	1,26	1,19	1
Использование ВМС	1,33	2,15	2,07	2
2 и более самопроизвольных и/или аборт 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 с-d менее 25 в сочетании с увеличением расстояния с-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, легко ранимая 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 небо	2,1	3,98	3,81	4
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	1,29	2,41	4,67	4

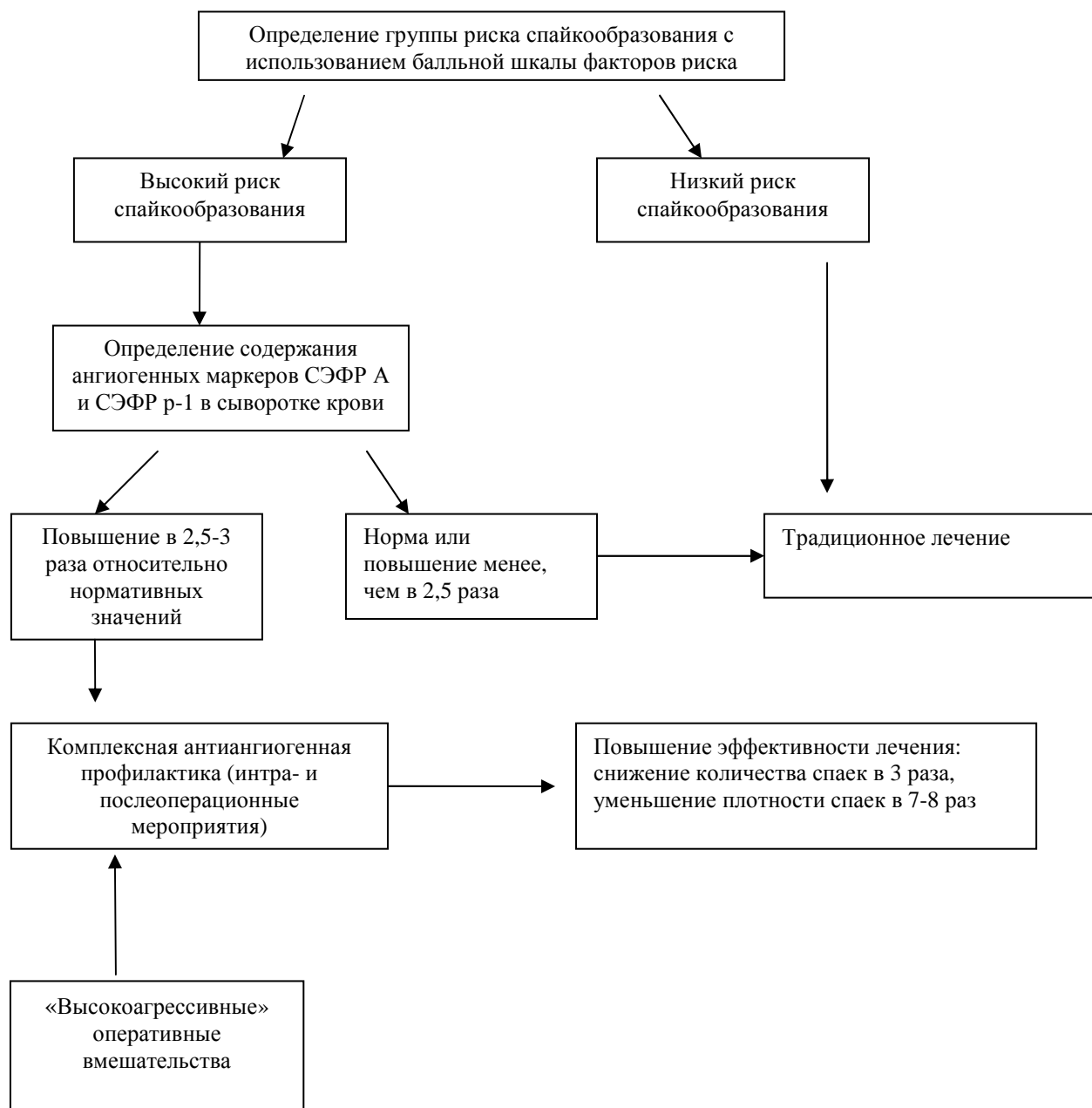
Примечание: ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов, ОП - отношение правдоподобия

Таким образом, при планировании оперативного вмешательства по поводу различных гинекологических заболеваний необходимо оценивать группу риска с учетом разработанной балльной шкалы факторов риска.

С учетом данных, полученных в ходе настоящего исследования, был предложен следующий *алгоритм дифференцированного ведения пациенток с перитонеальными спайками (рис.2)*:

Рис. 2

Алгоритм дифференцированного ведения пациенток с перитонеальными спайками



При составлении алгоритма 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».

Таким образом, проведенное исследование расширяет представления о патогенезе спаечного процесса в малом тазу, учитывая роль ангиогенно-пролиферативных нарушений как на системном, так и на локальном уровне, позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками (повысить качество предоперационной диагностики, повысить точность прогнозирования, снизить количество и тяжесть рецидивов, улучшить отдаленные результаты лечения).

ВЫВОДЫ

1. Частота спаечного процесса в малом тазу в структуре интраоперационных диагнозов больных, которые подверглись оперативному вмешательству различными доступами, составляет 75,2%, при этом доля этиологических причин достоверно не отличается (хирургическая травма-14,5%, воспалительные заболевания органов малого таза – 19,9%, эндометриоз-13,7%). Среди пациенток со спаечным процессом в малом тазу, верифицированным при лапароскопии, преобладают пациентки с распространенными формами (3-4 стадиями), независимо от этиологического фактора, а также их сочетания.

2. Экзогенными факторами риска спайкообразования являются: особенности хирургической травмы (лапаротомный доступ ($\varphi=0,439$, $p<0,01$), некоторые объемы оперативного вмешательства (миомэктомия ($\varphi=0,478$, $p<0,01$), адгезиолизис ($\varphi=0,455$, $p<0,01$), экстренность предшествующей операции ($\varphi=0,219$, $p<0,01$), дренирование брюшной полости ($\varphi=0,324$, $p<0,01$)), а также особенности предшествующих воспалительных заболеваний придатков матки (наличие специфических инфекций и их сочетаний ($\varphi=0,854$, $p<0,0001$), использование ВМС ($\varphi=0,337$, $p<0,01$), 2 и более аборт в анамнезе ($\varphi=0,432$, $p<0,01$), наличие осложнений предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями придатков матки ($\varphi=0,641$, $p<0,01$)).

3. Пациентки с различными стадиями распространения спаечного процесса сопоставимы по основным клиническим параметрам, однако с увеличением распространенности спаечного процесса происходит увеличение выраженности болевого синдрома, с преобладанием его сенсорного, а не аффективного компонентов.

У пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса имеют место более выраженные нарушения анатомии маточных труб за счет

«склеивания» в большем количестве случаев придатков матки с соседними органами малого таза (что не отражает классификация Американского общества фертильности, учитывающая только сращения маточных труб и яичников). В 48% случаев в спаечный процесс вовлекается кишечник и сальник.

4. Комплексная оценка состояния пациенток с тазовыми перитонеальными спайками демонстрирует наличие у них внешних фенотипических особенностей, связанных с дисфункцией соединительной ткани: повышенная диспластическая стигматизация – в 71,4% при 1-2 стадии распространения спаечного процесса, неклассифицируемый фенотип – в 70,5% при 3-4 стадии распространения спаечного процесса.

5. В патогенезе спаечного процесса в малом тазу существенную роль имеет проангиогенный сдвиг, наиболее выраженный при распространенном спаечном процессе в малом тазу (повышение СЭФР А в 3,5 раза, рСЭФР Р1 в 2,2 раза и рСЭФР Р2 в 1,8 раза в сыворотке крови; повышение СЭФР-А в 3,4 раза, рСЭФР Р1 в 1,8 раза и рСЭФР Р2 в 1,6 раза в перитонеальной жидкости). Пролиферативный индекс в сосудах и плотность микрососудов в спайках малого таза достоверно выше у больных с 3-4 стадией распространения относительно больных с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса.

6. Специфичность ультразвукового исследования при диагностике спаечного процесса в малом тазу на основании разработанных и апробированных критериев (относительных («нечеткий контур», «фиксация», «расстояние») и абсолютных (наличие жидкостных образований в малом тазу, не связанных с яичником)) составляет при 3-4 стадии распространения спаечного процесса 84-97,7%, при 1-2 стадии - 37,3%. Чувствительность УЗИ при наличии распространенных форм достигает 74,5%.

Гистеросальпингография позволяет оценить проходимость маточных труб (чувствительность–80,1%, специфичность–67,5%), наличие перитубарных спаек, а также оценить состояние слизистой оболочки маточной трубы. Гистеросальпингосонография дает информацию только о проходимости маточных труб (чувствительность - 78,5%, специфичность - 71,4%).

7. Частота наступления маточной беременности после лапароскопического адгезиолизиса у пациенток с ТПС и бесплодием при средних и тяжелых формах спаечного процесса составляет 23,4% в течение 24 месяцев наблюдения. В настоящее время лапароскопия у пациенток с ТПС и бесплодием в случае 3-4 стадии распространения спаечного процесса в малом тазу имеет преимущественно диагностический характер, позволяя выявлять тяжесть заболевания, а также прогнозировать вероятность наступления беременности. Наиболее высокой является частота восстановления фертильности в течение 6-12 месяцев послеоперационного периода.

8. Разработанная схема комплексной профилактики спаечного процесса в малом тазу с учетом патогенетической роли нарушения в системах ангиогенеза и пролиферации позволяет снизить спайкообразование после проведенного хирургического лечения в 3 раза и плотность реформированных спаек в 9 раз.

9. Балльная диагностическая шкала позволяет выделять группы риска спайкообразования на основании оценки экзогенных и эндогенных факторов, а предложенный алгоритм дифференцированного ведения пациенток с перитонеальными спайками, учитывающий степень нарушений в системах ангиогенеза и пролиферации, обосновывает необходимость комплексной антиангиогенной профилактики и повышает эффективность лечения.

Практические рекомендации

1. С целью определения группы риска спайкообразования необходимо использовать балльную шкалу оценки факторов риска. При индивидуальной оценке количество баллов 19 и более указывает на принадлежность к группе высокого риска и предполагает формирование спаечного процесса при воздействии хирургической травмы или воспалительного процесса.
2. При выполнении «высокоагрессивных» оперативных вмешательств: лапаротомический доступ, экстренные оперативные вмешательства, некоторые виды хирургического лечения (миомэктомия, адгезиолизис), дренирование брюшной полости, независимо от группы риска, показано проведение комплексной антиангиогенной профилактики.
3. Патогенетическая профилактика включает в себя интраоперационные мероприятия (санация брюшной полости 0,5% водным раствором метиленового синего в конце операции (100 мл) с последующей аспирацией).
4. Для обоснованности антиангиогенной терапии рекомендуется расширить стандартный набор обследования исследованиями системы ангиогенеза (определение содержания СЭФР-А, его рецептора СЭФР Р-1). При повышении содержания ангиогенных активаторов в 2,5-3 раза показано проведение патогенетической профилактики.
5. Использование алгоритма дифференцированного ведения пациенток с перитонеальными спайками позволяет повысить эффективность лечения (снижение количества спаек в 3 раза, уменьшение плотности спаек в 7-8 раз).
6. Пациентки группы низкого риска спайкообразования не нуждаются в профилактических мероприятиях.

7. Применение относительных ультразвуковых критериев позволяет диагностировать умеренные и тяжелые формы спаечного процесса в малом тазу (чувствительность – 74,5%, специфичность – 83,9%). Специфичность наличия жидкостных образований в малом тазу, не связанных с яичником, как признака спаечного процесса 3-4 стадии распространения составляет 97,7%. Отсутствие выделенных критериев при ультразвуковой оценке спаечного процесса в малом тазу может свидетельствовать как об отсутствии спаечного процесса, так и о наличии малых форм его распространения.
8. При исследовании состояния маточных труб и диагностике спаечного процесса предпочтительной является гистеросальпингография, поскольку этот метод исследования позволяет оценить проходимость маточных труб (чувствительность - 80,1%, специфичность – 70%), наличие перитубарных спаек (чувствительность – от 75,1% до 90,9%, специфичность – от 54,1% до 79,4% в зависимости от анализируемого признака), а также состояние слизистой оболочки маточной трубы (чувствительность – 69,5%, специфичность – 65,6%).
9. Лапароскопия у пациенток с ТПС и бесплодием в случае 3-4 стадии распространения спаечного процесса в малом тазу имеет преимущественно диагностический характер, позволяя выявлять тяжесть заболевания, а также прогнозировать вероятность наступления беременности. Этой когорте больных должно быть рекомендовано использование ВРТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики// Проблемы репродукции.- 2009.-№3.-с.36-44**
2. Dubinskaya E.D., Khilkevich E.G., Gasparov A.S., Titov D.S. Methylene blue is the effective predictor of pelvic adhesions reformation// Gynecological Surgery.- 2009.- V.6- Suppl.1.-p.149
3. Dubinskaya E.D., Khilkevich E.G., Gasparov A.S., Titov D.S. Prognostic value of microvessels densities in patients with pelvic adhesions// Gynecological Surgery.- 2009.- V.6- Suppl.1.-p.182
4. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Бурлев В.А. Тазовые перитонеальные спайки – сосудистый трансплантат (обзор литературы)// Проблемы репродукции.- 2010. специальный выпуск. IV международный конгресс по репродуктивной медицине - тезисы докладов - с.182
5. **Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Назаров С. К., Дорфман М.Ф. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием//Врач. -2010.-№7.-с.43-45**
6. **Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Ильясова Н.А. Антиангиогенная терапия и спаечный процесс в малом тазу:**

перспективы профилактики и лечения (обзор литературы)// Российский вестник акушера-гинеколога.- 2010.- №4.-с. 25-31

7. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Дерматоглифические особенности пациенток с тазовыми перитонеальными спайками// Вестник РУДН.- 2010.-№6.-с.158-165

8. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Барабанова О.Э., Товмасын В.М. Терапия неосложненных форм воспалительных заболеваний придатков матки//Врач.- 2010.-№6.-с.44-47

9. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Довлетханова Э.Р., Назаров С. Тазовая боль – возможности симптоматического лечения//Врач.- 2010.-№7.-с.30-33

10. Дубинская Е.Д. Клинико-эндоскопические корреляции при тазовых перитонеальных спайках//Врач.-2010.-№8.- с.43-45

11. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Назаров С. К., Дорфман М.Ф. Тазовые перитонеальные спайки (эндоскопическая характеристика)//Вестник РУДН.- 2010.-№6.-с.166-174

12. Dubinskaya E., Gasparov A., Varabanova O. Comparative study on dermatoglyphics in patients with pelvic peritoneal adhesions// Gynecological Surgery.- 2010.- V.7- Suppl.1.-p.168

13. Dubinskaya E., Gasparov A., Bourlev V. Correlation between pelvic peritoneal adhesions stage and pelvic pain// Gynecological Surgery.- 2010.- V.7- Suppl.1.-p.168

14. Dubinskaya E., Gasparov A., Bourlev V. Pelvic peritoneal adhesions – specificity of localization// Gynecological Surgery.- 2010.- V.7- Suppl.1.-p.167-168

15. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Бурлев В.А., Назаров С.К., Дорфман М.Ф. Отдаленные результаты лечения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием//Врач.- 2011.-№1-с. 53-56

16. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А. Гаспаров А.С. Воспалительно-ангиогенный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2011.-№10 (3).-с. 64-71

17. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А., Гаспаров А.С. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза// Проблемы репродукции.- 2011.-№4.-с.10-18

18. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Бурлев В.А. Патогенетическая профилактика рецидива спаечного процесса в малом тазу// Проблемы репродукции.- 2011.- №3.-с. 38-42

19. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Бурлев В.А., Дорфман М.Ф., Назаров С.К., Айрапетян А.С. Клинические маркеры рецидива спаечного процесса в малом тазу// Вестник РУДН.-2011.-№6-с. 186-192

20. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дорфман М.Ф., Назаров С.К., Айрапетян А.С. Спаечный процесс в малом тазу – профилактика и лечение//Вестник РУДН.-2011.-№6-с. 193-198

21. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Бурлев В.А. Клинические возможности прогнозирования рецидива спаечного процесса в малом тазу// Актуальные достижения европейской науки: материалы международной научно-практической конференции.- 2011.-т. 29.-с.3-8

22. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Бурлев В.А. Балльная система предоперационной оценки степени сложности оперативного вмешательства у пациенток со спаечным процессом в малом тазу// Актуальные проблемы современных наук: материалы международной научно-практической конференции.- 2011.-т.22.- с. 5-12

23. Dubinskaya E., Gasparov A., Bourlev V.A. Clinical markers for pelvic adhesions reformation// Gynecological Surgery.-2011.- №8.- Suppl. 1.-pp. 145

24. Dubinskaya E., Gasparov A., Babicheva I., Varabanova O. Preoperative evaluation of adhesiolysis technical difficulty (grade score system)// Gynecological Surgery.-2011/- №8.- Suppl. 1.-pp. 150

25. Дубинская Е.Д. Ультразвуковые критерии распространенности спаечного процесса в малом тазу// Достижения высшей школы:.- 2011.-т.24.- с. 5-11

26. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Хачатрян А.Н., Радькова М.В., Назаров С.К., Айрапетян А.С. Диагностические возможности эхографического исследования в определении распространенности спаечного процесса в малом тазу// Врач.- 2012.-№1-с. 84-87