



- гепатологии» 19-21 сентября 2007г., Санкт-Петербург, Россия. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – №12. – С. 110-112.
10. Резолюция Пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов (Тюмень). // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – №3. С. 138-140.
11. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей (руководство для врачей). – М.: Видар-М, 2006. – 586 с.
12. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х. Эхинококкоз: современный взгляд на состояние проблемы. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – №11(1). С. 111-117.
13. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Маады А.С. Сочетанное применение ретроградного и антеградного доступов при сложном холедохолитиазе. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013 - Т.18., №1. – С.59-62.

ПОСТУПИЛА 21.05.2014

УДК 616.381.007.274-089

А.А. Назаренко, В.П. Акимов

ПРЕОДОЛЕНИЕ АДГЕЗИОГЕНЕЗА

*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова,
Кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского.
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: hazapov@gmail.com*

Естественной реакцией брюшины в ответ на ее повреждение во время хирургических манипуляций является формирование спаек, которые могут стать причиной абдоминальных болей, женского бесплодия и кишечной непроходимости. Некоторые хирургические барьеры показали эффективность в профилактике формирования спаек. В данном обзоре рассмотрены барьерные средства, их эффективность и новые тенденции в лечении и профилактике адгезиогенеза в брюшной полости.

Ключевые слова: внутрибрюшные спайки, адгезиогенез, противоспаечный барьер.

A.A. Nazarenko, V.P. Akimov

OVERCOMING OF ADHESIOGENESIS

*North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov,
Department of Surgery named after N.D. Monastyrsky.
41 Kirochnaya st., Saint-Petersburg, 191015, Russia. E-mail: hazapov@gmail.com*

Adhesion formation in the peritoneal cavity due to surgical operating trauma may cause an infertility, abdominal pain and bowel obstruction. Nowadays the poor knowledge of the adhesion formation within abdominal cavity limits treatment methods for such patients. This review is dedicated to estimating of features of adhesion formation and implementation of methods of prevention and treatment strategy of adhesion formation during postoperative period in abdominal cavity.

Key words: abdominal adhesions, adhesiogenesis, adhesion barrier.



Введение

В настоящее время широко изучается и обсуждается формирование внутрибрюшных спаек. В большинстве статей, посвященных данной проблеме, отражены исследования гинекологической направленности. Однако не существует исследований, формулирующих рекомендации и стандарты в отношении пациентов, перенесших общехирургические абдоминальные операции. В данном обзоре отражены эпидемиология, патогенез, методы профилактики адгезиогенеза и их эффективность.

Определение, эпидемиология, патогенез

Внутрибрюшные спайки представляют собой фиброзные тяжи между органами брюшной полости, которые формируются вследствие механического, химического и термического повреждения брюшины, её высыхания во время хирургического вмешательства, инфекции, лучевой терапии, ишемии, реакции на инородное тело, эндометриоза. Также, вероятно, имеет значение генетическая предрасположенность [1-4].

Впервые внутрибрюшные спайки были описаны при аутопсии в 1836 году у пациента с туберкулёзом органов брюшной полости [1]. Наличие спаек у пациентов, перенесших лапаротомию, встречается в 63-97% случаев [1, 5-10]. По данным аутопсии частота выявления внутрибрюшных спаек у перенесших хирургическое вмешательство встречается в 67% случаев, у трупов без предшествующего хирургического вмешательства, имевших воспалительный или врождённый генез спаек – в 28% случаев [6].

Наиболее значимыми последствиями образования спаек являются кишечная непроходимость (32-85%) [1, 3, 6, 7, 9, 11-14], из общей доли которых на спаечную тонкокишечную непроходимость приходится 60-70% [3, 12-14], вторичное женское бесплодие (15-40%) [15], диспареуния и хронический абдоминальный болевой синдром (20-50%), кроме того спайки увеличивают время операции и риск ятрогении [2, 3].

Этиологически спайки можно классифицировать на врождённые и приобретенные (поствоспалительные и послеоперационные) [7]. Наиболее универсальной классификацией является Peritoneal Adhesion Index [7, 13] (спаечный индекс брюшины) – данная классификация основана на макроскопических характеристиках спаек и их расположении в брюшной полости.

Уникальной особенностью брюшины является её «структурная нежность»: гистологическое строение и контакты между мезотелиальными клетками и базальной мембраной обуславливают её лёгкую травматичность. Мезотелиальные клетки, покрывающие брюшину, являются естественным защитным барьером, предотвращающим адгезию смежных органов и поверхностей брюшной полости. Если упростить весь патогенез образования спаек, то его можно свести к следующей концепции: формирование спаек является результатом недостаточности фибринолитической активности и повышенного образования фибрина в ответ на повреждение брюшины [7, 15]. Альтерация мезотелиального покрова брюшины вызывает местный биологический ответ, направленный на восстановление поврежденной

поверхности: запускается каскад реакций межклеточной кооперации, которая начинается с активации стромальных тучных клеток [16], высвобождения гистамина и простагландина E2, трансформирующих факторов роста, цитокинов и хемоаттрактантов, в результате чего в процессе фиброза и регенерации мезотелия образуются спайки [8, 11, 17]. Изучая формирование спаек, индуцированных хирургическим вмешательством в экспериментах на человеческой и животной моделях, установлено, что среди всех факторов наиболее значимым является экспрессия TGF- β протеина (ключевой регулятор тканевого фиброза) мезотелиоцитом, а в случае с высоким уровнем его базальной экспрессии предрасположенность к спайкообразованию в результате повреждения брюшины возрастает [8, 9, 18].

В настоящее время тенденции в изучении патогенеза адгезиогенеза сконцентрированы в области биохимических и молекулярных механизмов перитонеальной фибринолитической активности, ведутся многочисленные экспериментальные исследования, появляются новые данные. Но, поскольку современные методы профилактики данной патологии требуют совершенствования и доработок, говорить о ключевых звеньях патогенеза всё же пока преждевременно.

Накопленный опыт и выводы многочисленных исследований указывают на то, что наличие и распространённость спаечного процесса в брюшной полости не обязательно коррелирует с наличием и интенсивностью клинических проявлений. Отсутствие этих проявлений у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости, требует длительного амбулаторного наблюдения, которое может длиться десятилетиями [14].

Кроме того, значимыми являются и экономические последствия, связанные с хирургическими и больничными расходами [8].

В формировании спаек имеет большое значение методика оперативного вмешательства – лапароскопический метод и открытый (лапаротомия). Использование лапароскопической методики снижает риск образования спаек, но не предотвращает их повторное формирование после адгезиолизиса [2], которое встречается, в среднем, в 85% случаев, независимо от оперативного метода и первичной причины их формирования [4].

Частота возникновения острой спаечной тонкокишечной непроходимости после открытой холецистэктомии встречается в 7,1% случаев, при лапароскопической – в 0,2%; при открытой гистеректомии – в 15,6% случаев, при лапароскопической – в 0,0%; при открытой операции на придатках – в 23,9% случаев, при лапароскопической – в 0,0%; при открытой аппендэктомии – в 1,4% случаев, при лапароскопической – в 1,3% случаев [12, 13].

Профилактика адгезиогенеза

С учётом того, что спайки образуются в зоне длительного контакта поврежденной брюшины, рекомендуется придерживаться определенных хирургических правил во время оперативного вмешательства, а также применять противoadгезивные компоненты, такие как: противовоспалительные средства, рассасывающиеся барьерные материалы, гели и растворы, антикоагулянты,



антиоксиданты и фибринолитические средства [19].

В различных исследованиях была оценена роль селективных и неселективных блокаторов циклооксигеназы [20], перитонеального лаважа с различными антибиотиками, Декстраном 70, физиологическим раствором и раствором Рингера-лактата с гепарином и кортикостероидами и без, с тканевым активатором плазминогена, но не была выявлена их эффективность в профилактике образования спаек: внутрибрюшная абсорбция препаратов наступает быстрее, чем развивается их эффект [2, 11]. Также с относительным успехом в экспериментах применяется местная молекулярная терапия, включающая рекомбинантные интерлейкины, местом приложения которых являются различные молекулярные составляющие адгезиогенеза. С недавних пор в качестве альтернативного метода профилактики в экспериментах изучается генная терапия для коррекции молекулярных aberrаций, спровоцированных хирургической травмой [7, 9].

Для предотвращения контакта повреждённых зон брюшины, в рамках различных экспериментальных и клинических исследований были использованы физические барьеры – биоразстворимые плёнки и гели, солидные мембраны и жидкие барьерные средства. Многочисленные исследования в этом направлении стремятся выявить наиболее эффективный и дешёвый способ.

В настоящее время не существует оптимального метода профилактики спаечной болезни: мононаправленные стратегии, как правило, малоэффективны в контексте многофакторной природы адгезиогенеза.

Лучше всего себя зарекомендовали барьерные средства профилактики, которые показали высокую эффективность в снижении частоты образования и распространённости спаек в брюшной полости. Наиболее часто они применяются в открытой хирургии, что же касается лапароскопической методики, то технические особенности в некотором роде ограничивают использование барьерных мембран: самыми простыми в этом случае для использования являются спреи, гели и жидкие барьеры [2]. Ещё один, требующий внимания, момент лапароскопической методики – это использование газовой смеси для формирования пневмоперитонеума. За последнее десятилетие в нескольких экспериментальных исследованиях была отмечена значимая роль углекислого газа в патогенезе спайкообразования [20]. В ходе дальнейших исследований учёными была предложена оптимальная газовая смесь, представленная следующими характеристиками: CO₂ – 86%, N₂O – 10% и O₂ – 4%, температура 31°C при давлении в 15 мм рт. ст., также газовая смесь была увлажнена раствором Рингера-лактата 2-3 мл/мин и Гепарином 1000 ед/л [2, 21]. В 2013г. Koninckx P.R. и соавторы в ходе рандомизированного клинического исследования впервые применили данную смесь при лапароскопических оперативных вмешательствах у женщин с эндометриозом со статистически значимым эффектом [21].

Физический барьер работает как разделитель между участками повреждённой брюшины в ближайшем послеоперационном периоде пока идёт процесс ремоделизации, длящийся около 3-7 дней [9]. В 2014 году, в NHS (National Institute for Health Research, Велико-

британия) [22] был проведён мета-анализ законченных рандомизированных контролируемых исследований, в рамках которых изучена эффективность противоспаечных барьеров. В исследования включены: окисленная восстановленная целлюлоза (Interceed), гиалуронат натрия и карбоксиметилцеллюлоза (Septrafilm), икодекстрин (Adept) и полиэтиленгликоль (Spraygel).

В выводах исследования отмечено следующее:

- окисленная восстановленная целлюлоза статистически значимо снижает появление спаек;
- гиалуронат натрия и карбоксиметилцеллюлоза статистически значимо снижает частоту повторных операций по поводу острой тонкокишечной непроходимости;
- икодекстрин – не выявлено статистически значимой разницы в группах пациентов перенесших повторные оперативные вмешательства по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости;
- полиэтиленгликоль – не выявлено статистически значимой разницы в появлении спаек в группах пациентов [22].

В 2011г. анонсировано начало применения нового рассасывающегося барьерного противоспаечного средства под названием CollaGUARD. Данный барьер представляет собой прозрачную биоразстворимую плёнку на 100% состоящую из коллагена 1 типа, которая имплантируется во время хирургического вмешательства и временно разделяет поврежденные зоны брюшины. По данным компании производителя, использование данного барьера уменьшает вероятность появления спаек в 6 раз и статистически значимо уменьшает их распространённость. Данный препарат относительно дешёвый, прост в обращении и не требует специальной техники по сравнению с композитным препаратом Prevadh KLF состоящим из двухсторонней плёнки (ателоколаген 1 типа + полиэтиленгликоль + глицерин) и двухкомпонентного клея. Также большим плюсом барьерного средства CollaGuard является возможность его лапароскопического применения.

Заключение

Одна из главных проблем получения клинических данных об эффективности противоадгезивных мер, применённых у человека, это контроль. Выполнение повторной лапаротомии или лапароскопии этически не оправдано, но, тем не менее, в ряде случаев при определённых обстоятельствах возможно. Поэтому данный вопрос открыт и требует обсуждения.

Перспективы развития профилактики спаечной болезни нам видятся в совершенствовании контроля формирования спаек вкупе с комплексным изучением интимных процессов систем воспаления, гемостаза и фибринолиза в междисциплинарных исследованиях, принятие единой клинической классификации для сравнения, унификации и концентрации данных различных исследований, создание рекомендаций по профилактике, основанных на многоцентровых исследованиях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Arung W., Meurisse M., Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 4545-4553.
2. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 17. – P. 4917-25.
3. Cheong Y., Laird S., Li T., et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation // *Hum Reprod Update.* – 2001. – Vol. 7. – P. 556-566.
4. Diamond M., Freeman M. Clinical implications of postsurgical adhesions // *Hum Reprod Update.* – 2001. – Vol. 7. – P. 567-576.
5. Wilson M. S., Ellis H., Menzies D., et al. A review of the management of small bowel obstruction. Members of the Surgical and Clinical Adhesions Research Study (SCAR). // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1999. – Vol. 81, № 5. – P. 320-8.
6. Menzies D., Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1990. – Vol. 72. – P. 60-63.
7. Coccolini F., Ansaloni L., Manfredi R., et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the «ignored iceberg» of medicine and surgery // *World Journal of Emergency Surgery.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 6.
8. Alonso J. D., Alves A. L., Watanabe M. J., et al. Peritoneal Response to Abdominal Surgery: The Role of Equine Abdominal Adhesions and Current Prophylactic Strategies // *Vet Med Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 279-730.
9. Atta M. Prevention of peritoneal adhesions: a promising role for gene therapy // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 5049-5058.
10. Aarons C., Cohen P., Gower A., et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 176-184.
11. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 99, № 6. – P. 1550-1555.
12. Catena F., Di Saverio S., Kelly M., et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2010 evidence-based guidelines of the world society of emergency surgery // *World J Emerg Surg.* – 2011. – Vol. 6. – P. 5.
13. Di Saverio S., Coccolini F., Galati M., et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group // *World Journal of Emergency Surgery.* – 2013. – Vol. 8. – P. 42.
14. Cahill R. A., Redmond H. P. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 31. – P. 4861-6.
15. Hellebrekers B., Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation // *Br J Surg.* – 2011. – Vol. 98. – P. 1503 - 1516.
16. Xu X., Rivkind A., Pappo O., Pikarsky A., Levi-Schaffer F. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 236, № 5. – P. 593-601.
17. Reed K. L., Fruin A. B., Gower A. C., et al. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2004. – Vol. 101, № 24. – P. 9115-9120.
18. Chagini N., Kotseos K., Zhao Y., et al. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions // *Hum Reprod.* – 2001. – Vol. 16. – P. 129 1300.
19. Wallwiener M., Koninckx P. R., Hackethal A., et al. A European survey on awareness of post-surgical adhesions among gynaecological surgeons // *Gynecol Surg.* – 2014. – Vol. 11. – P. 105-112.
20. Koninckx P. R., Binda M. M., Corona R., et al. Postoperative adhesions and their prevention // *Reconstructive and Reproductive Surgery in Gynecology*, 2010. – P. 8-17.
21. Koninckx P. R., Corona R., Timmerman D., et al. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery // *Journal of Ovarian Research.* – 2013. – Vol. 6. – P. 90.
22. ten Broek R. P., Stommel M. W., Strik C., et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9911. – P. 48-59.

ПОСТУПИЛА 31.06.2014