

УДК 616.33/.34-007.274-092-089-0.71



О. В. Голяновський, О. А. Потапов, А. Ю. Глаголева

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, Київ

## ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ ТА НАПРЯМИ ПРОФІЛАКТИКИ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОГО СПАЙКОУТВОРЕННЯ

Інтраабдомінальні спайки — поширене ускладнення після всіх видів оперативних втручань у черевній порожнині та малому тазу. Вони є причиною не лише кишкової непрохідності, а й таких ускладнень, як жіноче безпліддя та хронічний абдомінальний больовий синдром. Адгезіогенез у подальшому призводить до суттєвого погіршення якості життя пацієнтів і технічних труднощів при наступних інтервенціях. Патогенез цього процесу комплексний, взаємодію всіх його ланок вивчено недостатньо для розробки схеми ефективного терапевтичного впливу. Узагальнено сучасні погляди на патогенез захворювання. Наведено макро- та мікроскопічну класифікацію спайок, а також аналітичний огляд досліджень з використанням різних методів запобігання адгезіогенезу.

■ **Ключові слова:** спайкоутворення, кишкова непрохідність, фертильність, гіалуронова кислота, антиадгезивні бар'єри.

Проблема спайкоутворення є актуальною в хірургії ще з моменту виконання першої лікувальної лапаротомії. Незважаючи на те, що спайки, спричинені перитонітом, вперше були описані на початку XVIII ст., усвідомлення та дослідження проблеми спайкоутворення розпочалося лише після широкого впровадження анестезії в середині XIX ст., коли стало можливим виконувати великі за обсягом хірургічні процедури. Починаючи з 1880-х, у медичній літературі з'являються перші публікації про використання ад'ювантних засобів з антиадгезивною метою.

Незважаючи на прогрес у хірургічній техніці та розвиток матеріально-технічної бази, утворення інтраабдомінальних спайок створює тактичні та технічні труднощі навіть у відомих хірургічних центрах і має значний вплив не лише на результати оперативного втручання, а й на якість життя пацієнта.

У 67 публікаціях щодо спайкоутворення, доступних у мережі PubMed, не міститься жодного загальноприйнятого визначення спайок, а також визнаної стандартизованої класифікації для об'єктивної оцінки їх поширення і тяжкості. Відповідно, представлені результати часто є неточни-

ми або суб'єктивними, і не піддаються адекватній інтерпретації. З огляду на це, на сьогодні ще не розроблено єдиних клінічно орієнтованих принципів для діагностики, лікування та профілактики цього явища. Найдоцільніше класифікувати адгезії за макроскопічними характеристиками і гістологічними особливостями.

### МАКРОСКОПІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ

I ступінь адгезій — фібринові нашарування, тонкі (ниткоподібні) спайкові тяжі або м'які спайки на органах, які можуть бути розділені тупим інструментом.

II ступінь — спайкові тяжі, які можуть бути розділені тупим інструментом, а також частково ті, котрі можуть лізуватися гострими інструментами. У них можуть розвиватися тонкі судини.

III ступінь — спайки мають виражену васкуляризацію, масивні тяжі, які можуть бути розділені лише гострими інструментами.

IV ступінь — спайки щільні, поширені на великих ділянках органів, можуть бути розділені гострими інструментами, при їх розділенні завжди необхідне хірургічне відновлення пошкодженого органа.

Голяновський Олег Володимирович, д. мед. н., проф., зав. кафедри акушерства та гінекології  
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

© О. В. Голяновський, О. А. Потапов, А. Ю. Глаголева, 2016

### ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ

I ступінь — невелика кількість волокон фібрину та пухка сполучна тканина, яка містить клітини і тонкі ретикулінові волокна.

II ступінь — пухка сполучна тканина з клітинами та капілярами; визначаються колагенові волокна.

III ступінь — структура сполучної тканини щільніша; спостерігається зменшення кількості клітин та збільшення кількості кровоносних судин; визначаються поодинокі еластичні та гладеньком'язові волокна;

IV ступінь — спайки представлені старою рубцевою або кальозною тканиною; прилеглі серозні поверхні щільно з'єднані між собою; визначаються гладеньком'язові волокна.

Частота післяопераційного спайкоутворення становить від 67 до 93 % [22]. Незважаючи на те, що постійно розробляються та досліджуються способи запобігання цьому явищу, зазначений показник мало змінився. З поглибленням розуміння патофізіологічних механізмів формування спайок кількість потенційних мішеней впливу та відповідних превентивних засобів зростає, але ідеальну превентивну стратегію, яку б можна було навести в клінічних рекомендаціях на підставі високого ступеня доказовості, досі не визначено.

Утворення післяопераційних перитонеальних спайок — найчастіше ускладнення в абдомінальній хірургії, яке може призводити до розвитку загрозливих для життя станів, таких як кишкова непрохідність (смертність — від 4,3 до 13,0 %) [32] та хронічний больовий синдром [4]. Адгезіогенез унаслідок гістероскопічних оперативних втручань та операцій на органах малого таза призводить до суттєвого порушення фертильності (22 %). Частота формування тазових перитонеальних спайок у жінок досягає 97 % після відкритих гінекологічних операцій і 15—35 % при лапароскопічних втручаннях. Механічна блокада фалопієвих труб спайками порушує транспорт ооцитів та підвищує ризик ектопічної вагітності [43].

Щорічні витрати на госпіталізацію пацієнтів для хірургічного роз'єднання спайок (адгезіолізу) в США становлять близько 2,3 млрд дол. [38]. Окрім того, що післяопераційні спайки впливають на самопочуття пацієнта, вони також спричиняють технічні труднощі при наступних хірургічних втручаннях [20]. У деяких країнах Європи прямі витрати на лікування станів, пов'язаних з утворенням спайок, перевищують вартість оперативних втручань з приводу раку шлунка та приблизно дорівнюють витратам при лікуванні раку прямої кишки [41].

В огляді G. Varghadas та співавторів, який охоплював 446 331 абдомінальну операцію, загальна частота тонкокишкової обструкції становила 4,6 %. Ризик цього ускладнення залежав від типу втручання. При формуванні резервуарного ілеоанального анастомозу він був вищий і становив 19,3 %, тоді як при гінекологічних операціях —

11,1 %. Техніка процедури (відкрита або лапароскопічна) відіграла важливу роль. Так, частота виникнення тонкокишкової обструкції становила 7,1 % при відкритих холецистектоміях, 0,2 % — при лапароскопічних, 15,6 % — при відкритих тотальних абдомінальних гістеректоміях, 0,0 % — при лапароскопічних, 23,9 % — при відкритих аднексектоміях та 0,0 % — при лапароскопічних. Різниця між лапароскопічною та відкритою апендектомією щодо ризику тонкокишкової обструкції не виявлено (відповідно 1,4 та 1,3 %) [38].

Адгезіоліз тривалий час був одним із найпопулярніших технік лікування спайок. При аналізі 11 рандомізованих досліджень установлено, що спайки — найчастіша патологія у пацієнтів з хронічним тазовим болем [10]. Дослідження, проведене D. Swank та співавторами, продемонструвало, що 82 % пацієнтів з хронічним абдомінальним болем не мали жодних інших патологічних змін у черевній порожнині, окрім спайок. На тлі лапароскопічного адгезіолізу у 74 % з них спостерігали зниження або повне зникнення больового синдрому, що вказувало на роль адгезій як єдиної причини болю [31]. Цікаво, що навіть після відкритого адгезіолізу відзначено підвищення частоти вагітності до 52 % у раніше безплідних жінок [24]. Однак у близько 85 % пацієнтів незалежно від методу адгезіолізу або типу спайок спостерігається повторне спайкоутворення [9].

Роз'єднання спайок створює технічні труднощі, подовжуючи тривалість операції та підвищуючи ризик ускладнень як інтраопераційних (наприклад, кровотеча та пошкодження сечового міхура, кишки або сечоводів [6]), так і віддалених, зокрема через 10 років після операції [26, 34]. Випадкова ентєротомія як ускладнення абдомінальної хірургії недостатньо висвітлена в літературі. A. Krabben та співавтори [21] описали 19 % випадків випадкової ентєротомії при виконанні повторної лапаротомії. Автор зазначає, що ризик цього ускладнення при відкритій операції в 10 разів вищий у пацієнтів з 3 лапаротоміями та більше в анамнезі. H. van Goor [15] проаналізував вплив попередніх лапаротомій на ризик перфорації кишки на момент повторного втручання. За його даними, ризик перфорацій кишки, пов'язаних зі спайками, становив 20 %. У метааналізі виявлено збільшення тривалості операції на 15 хв у пацієнтів, яким раніше вже проводили хірургічні втручання, а також зменшення тривалості операції у випадках, коли застосовували антиадгезивні бар'єрні засоби [4].

B. Fevang та співавтори продемонстрували, що близько 30 % пацієнтів, яким було виконано адгезіоліз з приводу тонкокишкової непрохідності, потребували повторного втручання для лізису спайок, які утворилися знову. Ці дані підтверджують, що адгезіоліз індукує повторне спайкоутворення приблизно з такою ж частотою, як і первинна операція. З огляду на те, що дві третини всіх випадків тонко-

кишкової непрохідності розвиваються протягом перших 5 років, близько чверті ускладнень непрохідності виникає через 10 років після первинної операції. Протягом 20 років після епізоду тонкокишкової непрохідності існує значний ризик розвитку цього стану, що дає підставу віднести спайкоутворення до категорії віддалених ускладнень [12].

#### **ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОУТВОРЕННЯ**

Спайки утворюються між деперитонезованими поверхніми органів, брижі та черевною стінкою. Найчастішим місцем адгезіогенезу є великий чепець та передня черевна стінка [32].

Очеревина утворена єдиним шаром мезотеліоцитів та субсерозною строю, вона є високочутливим до травматизації органом через нещільні сполучення між мезотеліоцитами [29]. Пошкодження очеревини може відбуватися внаслідок ендо- або екзогенних чинників. До внутрішньочеревних запальних процесів належать запалення органів таза, апендицит, гострий холецистит, гострий дивертикуліт тощо. Під час оперативного втручання очеревина пошкоджується внаслідок механічної травми, ішемії, інфекції, потрапляння на неї кишкового вмісту або чужорідних тіл (наприклад, тальку з рукавичок, волокна із серветок) [24]. Чинниками потенціювання спайкоутворення є тривалість операції, умови зовнішнього середовища в операційній, такі як температура та вологість повітря, обсяг травмування очеревини, супутні захворювання (наприклад, цукровий діабет), знижений нутритивний статус, чужорідні тіла в черевній порожнині (зокрема, сітчасті імплантати), надмірна коагуляція зі значною некротизацією та карбонізацією тканин, механічна травма сухими серветками, супутні бактеріальні інфекції, дегідратація через високий тиск інсуфльованого газу, застосування сухого газу, освітлення та теплового впливу (при лапароскопії) тощо.

#### *Фактори, що потенціюють виникнення інтраперитонеальних адгезій (за D.Brüggmann та співавт.)*

- Складність оперативного втручання
- Ступінь травми очеревини
- Супутні захворювання
- Поганий нутритивний статус
- Наявність сторонніх тіл (протези, імплантати)
- Надмірне використання електрокоагуляції з утворенням некротизованих тканин
- Приєднання бактеріальної інфекції
- Лапароскопія:
  - дегідратація, зумовлена високим тиском інсуфльованого газу та компресією капілярного кровообігу;
  - застосування сухого газу;
  - мезотеліальна гіпоксія, викликана введенням CO<sub>2</sub>

- Лапаротомія:
  - дегідратація під впливом світла та тепла від джерела світла;
  - експозиція чужорідних тіл, зокрема тальк від рукавичок;
  - дегідратація мезотелію та його абразія від використання сухих серветок.

Протягом останніх десятиліть накопичено достатньо доказів на користь гіпотези про те, що гіпоксія в результаті пошкодження тканин — це чинник, що ініціює спайкоутворення. Гіпоксія запускає критичні адаптаційні механізми для забезпечення виживання клітин, зокрема пригнічення апоптозу, зміщення метаболізму глюкози в бік анаеробного окиснення та посилення ангиогенезу [14, 37]. Гіпоксія та подальший оксидантний стрес призводять до загибелі мезотеліоцитів або їх дисфункції та фіброзу. Уже протягом перших 5 хв ішемії виробляється значна кількість вільних радикалів завдяки підвищенню рівня активних форм кисню або через зниження кількості акцепторів вільних радикалів. Унаслідок оксидантного стресу посилюється експресія цитокінів, факторів росту та екстрацелюлярного матриксу [30], а також пошкоджується ген НАДФН-оксидази (відновлена форма нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату).

При травматизації очеревини запускається каскад коагуляції через пошкодження мікросудин та вивільнення тканинного тромбопластину із загиблих мезотеліоцитів. При цьому частина мезотеліоцитів, у яких не виникли явища некрозу або апоптозу, підлягають епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ). Ці клітини мають змінений фенотип, який характеризується зниженою експресією E-кадгерину та цитокератину, при цьому спостерігається зростання рівня HIF-1 $\alpha$ , що спричиняє індукцію транскрипційного фактора Snail-1, металопротеїнази MMP-2 та фактора росту VEGF.

Каскад коагуляції передбачає активацію низки проферментів, у результаті чого утворюється зсідок. Внутрішній та зовнішній шляхи призводять до активації X фактора, який запускає перетворення протромбіну на тромбін (фактор IIa). Тромбін є останнім ферментом цього каскаду і перетворює фібриноген на фібрин-мономери, які полімеризуються з формуванням нерозчинного фібринового зсідка [17]. Роль фібрину в процесі загоєння має бути тимчасовою як захисний механізм для запобігання мікробній інвазії через ранову поверхню, надалі система фібринолізу (кінцевою ланкою якої є плазмін) забезпечує його деградацію. Основні активатори перетворення плазміногену на плазмін — тканинний та урокіназний активатори плазміногену (tPA і uPA). Останні можуть пригнічуватися інгібітором активатора плазміногену-1 (PAI-1), рівень якого зростає при запаленні під впливом HIF-1 $\alpha$ , білків системи комплементу ендотоксинів, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та фактора некрозу пухлин  $\beta$  (ФНП- $\beta$ ). PAI-1 є одним із білків

гострої фази запалення [2]. Безпосередньо плазмін може інгібуватися  $\alpha_2$ -антиплазміном, що призводить до зниження деградації фібрину. При гіпоксії відзначають виражене зниження експресії мРНК гена тканинного активатора плазміногену [36], отже, при травмі очеревини спостерігається значне зменшення фібринолітичної активності. У подальшому відбувається міграція фібробластів (перетворених з мезенхімальних клітин, які утворилися внаслідок ЕМТ або диференціювалися із стовбурових клітин) у фібринову масу. У відповідь на гіпоксію мезенхімальні клітини починають інтенсивно продукувати екстрацелюлярний матрикс (колаген I, III та IV типу, фібронектин, еластин) та експресувати молекули адгезії (ICAM, VCAM, E-кадгерини). На тлі підвищеної експресії HIF-1 $\alpha$  та ФНП- $\beta$  зростають рівні судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). Останній стимулює утворення нових кровоносних судин у ділянках пошкодження очеревини, а на початкових етапах підвищує проникність судин із забезпеченням екстравазації плазми із запальними компонентами. Надалі лише підтримується процес хронічного запалення, про що свідчить зростання рівнів IL-1, ФНП- $\beta$  та С-реактивного білка, і відбувається розширення спайкоутворення [18]. Гіпоксія також інгібує матриксні металопротеїнази MMP-1 та MMP-9 та стимулює експресію тканинного інгібітора металопротеїназ TIMP-1, що призводить до посиленої продукції екстрацелюлярного матриксу і зниження його деградації. В цілому запальні процеси в очеревині є одним із найважливіших чинників, які визначають тривалість та ступінь дисбалансу між утворенням і деградацією фібрину та, відповідно, впливають на час збереження депозитів фібрину, що безпосередньо корелює з утворенням спайок.

Однак, незважаючи на поширення та прийняття «класичної теорії зниження фібринолізу» як механізму спайкоутворення, вона надто спрощена, не пояснює всіх аспектів цього процесу та не розкриває можливих мішеней впливу. Зокрема при аналізі біоптатів очеревини в експерименті на щурах спостерігали зниження вмісту активаторів плазміногену, дослідження перитонеальної рідини виявило значне підвищення фібринолітичної активності [19].

Незважаючи на зусилля в боротьбі з адгезіогенезом у рамках зазначених механізмів, цей процес залишається однією з основних проблем в сучасній медицині, тому необхідно шукати інші шляхи запобігання спайкоутворенню. Цікавою опцією, яка потенційно об'єднує протизапальну, антикоагуляційну та профібринолітичну можливості, є використання інгібіторів 3-гідроксил-3-метил-глутарил-КоА редуктази (статинів). Окрім зниження рівня холестерину, ці препарати згідно з доказовою базою ефективно знижують рівень С-реактивного білка у плазмі, забезпечуючи

потужний протизапальний ефект, а також стимулюють фібринолітичну активність, підвищуючи виділення tPA та PAI-1 в експериментальних дослідженнях.

#### **ІСТОРИЯ РОЗВИТКУ ТА ВИДИ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ЯК БАР'ЄРНІ МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ АДГЕЗІОГЕНЕЗУ**

Для запобігання розвитку інтраперитонеальних спайок застосовували амніотичну рідину, сліпу кишку бика, м'язову та серозну оболонку кишки бика, очеревину акули, міхур риби, склисте тіло ока теляти, різні гуми, мастила, рідини, гелі, полімери тощо. Сучасні стратегії профілактики адгезій ґрунтуються на шадній хірургічній тактиці в поєднанні з використанням фізичних бар'єрів та гелів.

Перші фабричні бар'єрні протиспайкові засоби з'явилися на ринку близько 1904 р., коли компанія Johnson & Johnson випустила препарат, який являв собою мембрану, виготовлену з очеревини данського бика — Cargile membrane [8]. Її використовували до початку 1990-х. Пізніше на ринку з'явилася велика кількість антиадгезивних засобів на основі синтетичних матеріалів.

Механічні (рідкі або тверді) бар'єри можуть запобігати післяопераційному спайкоутворенню, утримуючи поверхні очеревини роз'єднаними протягом 5—7 діб, що є однією з необхідних умов для перитонеальної реепітелізації, на підставі даних про те, що в нормальних умовах мезотелій, який вистеляє поверхню очеревини, досить повільно регенерує, за одиницю часу близько 0,2—0,5 % клітин входять у мітоз. Апікальні структури мезотелію складаються з великої кількості мікроворсин, вкритих глікопротеїнами із залишками гіалуронової кислоти. Така структура, а також наявність очеревинної рідини забезпечують вільний рух органів черевної порожнини в межах живота.

Ідеальний бар'єр має підлягати біодеградації, бути безпечним, неімунотоксичним, не спричиняти запалення, зберігати свої функції протягом фази реепітелізації, залишатися на місці без фіксації швами або скобами, не інактивуватися при контакті з кров'ю та легко застосовуватися [10]. Також бар'єр не має заважати загоєнню, спричиняти розвиток інфекції та спайкоутворення. Такі рідини, як кристалоїди, декстран, cross-linked-гіалуронова кислота, ікодекстрин, здатні розділяти пошкоджені поверхні очеревини за рахунок явища «гідрофлотатії». Сольові розчини, такі як «Рінгер-Лактат» занадто швидко всмоктуються. Гіпертонічний 32 % розчин декстрану 70 спричиняє серйозні ускладнення [10].

Обнадійливі результати в експериментальних та клінічних дослідженнях показали препарати гіалуронової кислоти (Sepracoat, Genzyme Corporation, США), cross-linked-гіалуронової кислоти (Intergel Hyalobarrier gel; Baxter, Італія) та ікодекстрину (Adept, Baxter Healthcare Corporation,

США) [10]. Окрім них, активно використовують окиснену відновлену целюлозу (Interceed, Johnson & Johnson Medical, США), політетрафлуоретилен (Preclude Peritoneal Membrane, W. L. Gore and Associates Inc., США), який не розсмоктується та потребує повторної операції для його видалення, гіалуронову кислоту з карбоксиметилцелюлозою (Seprafilm, Genzyme Biosurgery, США) та поліетиленгліколь (SprayGel, Confluent Surgical Inc., США). Проспективні рандомізовані контрольовані дослідження довели ефективність Seprafilm щодо зниження ризику виникнення та поширення післяопераційних спайок [11, 25]. Інше експериментальне дослідження продемонструвало, що прикриття парієтальної очеревини автологічним трансплантатом, отриманим мікрохірургічним шляхом, може повністю запобігти формуванню спайок. Однак перевагою синтетичних бар'єрів є те, що матеріал не треба отримувати інвазивним способом, а потрібний розмір можна змоделювати до розміщення в черевній порожнині, при цьому немає необхідності у фіксації швами [24].

Гіалуронова кислота — водорозчинний полісахарид, який складається з великої кількості дисахаридних одиниць глюконової кислоти та N-ацетилглюкозаміну, зв'язаних  $\beta$ -1—3-глюкозидним зв'язком. Розчини гіалуронової кислоти мають цікаві в'язкоеластичні властивості. Сама речовина швидко проникає в системний кровотік та елімінується шляхами катаболізму. Хімічно модифіковані похідні гіалуронової кислоти (самоперехрещений полісахарид-АСР) позбавлені зазначених недоліків. Вони мають ковалентні ефірні зв'язки між гідроксильною та карбоксильною групами гіалуронової кислоти. Ступінь «самоперехрещення» визначає в'язкість АСР-гелю [35].

Важлива властивість гіалуронової кислоти — її взаємодія з CD44, VCAM1/VLA4, ІЛ-6, ІЛ-8, фібронектином, матриксними металопротеїназами MMP-9 та MMP-13. Завдяки утворенню зв'язків з ними вірогідно зменшуються міграція лейкоцитів (насамперед нейтрофілів), їх активація, гострофазна відповідь, міжклітинна адгезія, опсонізація та інші процеси, залучені у підтримання запалення. Встановлено вплив гіалуронової кислоти на потенціювання синтезу MMP-9, яка відіграє провідну роль при місцевому протеолізі позаклітинного матриксу, розщеплюючи колаген IV і V типу та фібронектин [46].

Антиадгезивними властивостями володіє також бурштинова кислота, враховуючи її взаємодію із HIF-1 (hypoxia inducible factor 1 — фактор, який індукуює гіпоксію), що можна чітко прослідкувати на наведеній схемі. Сукцинати є інгібіторами вільнорадикальних процесів — мембранопротекторами, які чинять антигіпоксичну та стресопротекторну дію. Механізм їх дії зумовлений антиоксидантними властивостями за рахунок пригнічення перекисного окиснення ліпідів, підвищення активності

супероксидоксидази. Речовина також модулює активність рецепторних комплексів, посилює компенсаторну активацію аеробного гліколізу та знижує ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії зі збільшенням кількості АТФ і креатинфосфату, а також активує енергосинтезувальну функцію мітохондрій.

Гіалуронат карбоксиметилцелюлоза — солідний антиадгезивний бар'єрний засіб, що являє собою тонку напівпрозору мембрану. Остання добре фіксується на вологих поверхнях тканин та перетворюється на в'язкий гель через 1—2 дні. За 7 днів бар'єрний засіб розсмоктується та метаболізується через нирки максимум через 28 днів [5]. Гіалуронат карбоксиметилцелюлоза суттєво знижує ризик повторних операцій з приводу спайкової тонкокишкової непрохідності в колоректальній хірургії (відносний ризик (ВР) — 0,51, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,31—0,86). Різниця в реінтервенції через спайкову кишкову непрохідність при операціях на печінці та шлунку несуттєва (ВР — 0,13, 95 % ДІ 0,01—2,95 та 0,35, 95 % ДІ 0,01—8,50 відповідно). Також при застосуванні гіалуронату карбоксиметилцелюлози скорочується тривалість операції. Встановлено, що при використанні гелю гіалуронат + карбоксиметилцелюлоза кількість спайок найменша ( $p = 0,028$ ) з найнижчим обсягом та глибиною фіброзу; при цьому спостерігали суттєве зниження рівня запальних клітин (нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, гігантських та опасистих клітин) менше 10 у полі зору [45]. За результатами метааналізу G. Ahmad та співавторів (2015), комбінація гіалуронату натрію з карбоксиметилцелюлозою знижує ризик формування масивних спайок порівняно з контрольною групою без лікування (різниця середніх значень — 0,49, 95 % ДІ 0,53—0,45, одне дослідження, 127 учасників, середній рівень доказів) [1]. В одному з досліджень (19 жінок), введеному в метааналіз, встановлено статистично значущу різницю щодо середнього ступеня спайок при повторній гістероскопії через 3 міс у жінок, яким проводили реінтервенцію з приводу внутрішньоматкових спайок із застосуванням гелю auto-cross-linked гіалуронової кислоти порівняно з оперативною гістероскопією (різниця середніх значень — 3,30, 95 % ДІ 3,17—3,43,  $p < 0,00001$ ). У жінок, прооперованих з приводу фіброїдів, ендометріальних поліпів або внутрішньоматкових перегородок при second-look гістероскопії відзначено меншу інтенсивність спайкоутворення на тлі застосування зазначеного бар'єрного гелю (різниця середніх значень — 1,44, 95 % ДІ 1,05—1,83,  $p < 0,00001$ , одне дослідження, 24 жінки) [3]. Метааналіз 4 рандомізованих контрольованих досліджень (одне присвячене лапароскопічній міомектомії, решта — різним операціям з лапаротомним доступом у гінекології) продемонстрував значне зниження інтенсивності спайкоутворення (ВР — 0,31, 95 % ДІ 0,19—0,51) у групі

використання гелю з похідними гіалуронової кислоти порівняно з групою плацебо [29].

Метааналіз 5 рандомізованих контрольованих досліджень показав статистично значуще зниження кількості внутрішньоматкових адгезій після гістероскопічних процедур (ВР — 0,41, 95 % ДІ 0,22—0,77) та інтраперитонеальних спайок після лапароскопічних втручань (ВР — 0,248, 95 % ДІ 0,09—0,63) при використанні гелю на основі гіалуронової кислоти [27].

У проспективному рандомізованому мультицентровому подвійному сліпому дослідженні за участю 183 пацієнтів, які перенесли проктоколектомію з анастомозом та виведенням петльової ілеостоми, виявлено, що спайки виникали рідше та були менш серйозними при застосуванні Seprafilm, ніж у контрольній групі, при цьому значущого підвищення рівня ускладнень не спостерігали [22].

Окиснена відновлена целюлоза знижує ризик виникнення адгезій (ВР — 0,51, 95 % ДІ 0,31—0,86). Є дані про те, що комбінація гіалуронату з карбоксиметилцелюлозою знижує ризик повторних інтервенцій з приводу спайкової тонкокишкової непрохідності (ВР — 0,49, 95 % ДІ 0,28—0,88). Щодо ікодекстрину значущих відмінностей між групами стосовно спайкової тонкокишкової непрохідності не виявлено (ВР — 0,33, 95 % ДІ 0,03—3,11). Застосування жодного з бар'єрних гелів не було пов'язане з підвищенням ризику розвитку серйозних побічних ефектів. В експериментальному дослідженні на щурах застосування цинк-модифікованої карбоксиметилцелюлози натрію ( $Zn^{2+}$ -SCMC) виявилось ефективнішим щодо запобігання виникненню внутрішньоочеревинних спайок, ніж використання гіалуронатів [44].

Ікодекстрин — водорозчинний полімер глюкози, який отримують з крохмалу. Це рідкий антиадгезивний бар'єрний засіб, який являє собою 4 % розчин. Перед тим, як ікодекстрин розкладеться до олігосахаридів та метаболізується, колоїдний осмотичний тиск забезпечує утримання рідини в черевній порожнині протягом 3—5 днів. Ікодекстрин суттєво знижує частоту розвитку тонкокишкової непрохідності з різних причин (ВР — 0,20, 95 % ДІ 0,04—0,88). Даних щодо виникнення спайок, характерних для певних локалізацій, немає, і значущої різниці щодо загальної кількості спайок (у балах) не виявлено (стандартизована різниця середніх — 0,29, 95 % ДІ 2,97—2,31).

Поліетиленгліколь як антиадгезивний бар'єр складається з двох рідких розчинів-прекурсорів, між якими одразу після вприскування в живіт швидко відбувається реакція з формуванням гідрогелю. Один із прекурсорів містить невелику кількість метиленового синього, що дає змогу побачити площу, вкриту гелем, і товщину шару гідрогелю під час лапароскопії. Гель біодеградує шляхом гідролізу та виводиться нирками через 7—8 днів.

Дія хімічних агентів (бар'єрів) ґрунтується на пригніченні проліферації фібробластів. Були спроби застосовувати для цього нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди, блокатори кальцієвих каналів, антагоністи гістаміну, антибіотики, фібринолітичні засоби, антикоагулянти, антиоксиданти, гормони, вітаміни, колхіцин та селективні імуносупресори [35]. НПЗП (німесулід) знижували адгезіогенез у тваринних моделях через пригнічення синтезу простагландинів і тромбоксану, зменшення судинної проникності, функції інгібіторів плазміну, агрегації тромбоцитів, коагуляції та активації функції макрофагів [16].

Фібринолітики — tPA (Actilyse, Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Німеччина), фондапарин (Arixtra, GlaxoSmithKline, Франція) та активований дротрекогін- $\alpha$  (Xigris, Elli Lilly and Co., DSM Pharmaceuticals, Inc. США) в дослідженні ефективно знижували утворення спайок порівняно з контрольною групою [42]. Однак через обмежену кількість вірогідних даних щодо запобігання спайкоутворенню та значну кількість побічних ефектів зазначені препарати не слід використовувати як антиадгезивні засоби.

Вітамін Е — найбільш вивчений вітамін, який завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, антикоагулянтним та антифібробластним властивостям може знижувати продукцію колагену. F. Cognales та співавтори виявили, що вітамін Е при внутрішньоочеревинному введенні має таку саму ефективність, як і карбоксиметилцелюлоза щодо запобігання спайкоутворенню, чого не спостерігається при його внутрішньом'язовому введенні [7].

Місцеві анестетики в дослідженнях на тваринах демонструють певну протизапальну дію через інгібування нейтрофілів, активацію фібринолізу, зниження рівня фактора VIII, підвищення концентрації плазміногену та  $\alpha_2$ -антиплазміну, пригнічення агрегації тромбоцитів зі зниженням адгезіогенезу без порушення загоєння рани [47].

Очеревина секретує ламелярні тільця, які містять гранули сурфактанту, такі як у легенях. Вони на 90 % є сумішшю ліпідів (фосфатидилхоліну) та на 10 % — білків (білки сурфактанту A-D) [28]. Введення фосfolіпідів щурам лінії Wistar в експерименті зменшувало вираженість та площу внутрішньоочеревинних спайок ( $p < 0,001$ ) і рівень цитокінів плазми (IL-1 $\beta$ , IL-6, PDGF-1, TGF1 $\beta$ ) порівняно з контрольною групою. Завдяки зниженню рівня TGF1 $\beta$  відбувалося пригнічення міграції міофібробластів та синтезу колагену [13].

#### ВИСНОВКИ

Для оперативних втручань з високим ризиком утворення спайок, зокрема при операціях на кишці, матці та придатках, необхідно намагатися мінімізувати вплив ятрогенних тригерів, а також

використовувати комерційно доступні бар'єрні препарати, які з найвищим ступенем статистичної значущості діють ефективно та безпечно, обмежуючи адгезіогенез.

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Юрія-Фарм».

Участь авторів: збір матеріалу — А. Г., О. П.; опрацювання матеріалу, написання тексту — О. Г., А. Г., О. П.; редагування тексту — О. Г.

Необхідно провести додаткові дослідження в цьому напрямі, зокрема детально вивчити молекулярні та генетичні механізми профілактики спайкоутворення.

## Література

- Ahmad G., O'Flynn H., Hindocha A., Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2015. — N 4. — P. 1–18.
- De Boer J. P., Abbink J. J., Brouwer M. C. et al. PAI-1 synthesis in the human hepatoma cell line HepG2 is increased by cytokines — evidence that the liver contributes to acute phase behaviour of PAI-1 // *Thromb. Haemost.* — 1991. — N 65. — P. 181–185.
- Bosteel J., Weyers S., Mol B. W. J., D'Hooghe T. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Surg.* — 2014. — N 11. — P. 113–127.
- Broek R. P. G., Issa Y., van Santbrink E. J. P. et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* — 2013. — N 347. — P. 55–88.
- Burns J. W., Colt M. J., Burgees L. S., Skinner K. C. Preclinical evaluation of Sefrafilm bioresorbable membrane // *Eur. J. Surg. Suppl.* — 1997. — N 577. — P. 40–48.
- Cheong Y. C., Laird S. M., Li T. C. et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation // *Human Reproduction Update.* — 2001. — Vol. 7, N 6. — P. 556–566.
- Corrales F., Corrales M., Schirmer C. C. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats // *Acta Cir. Bras.* — 2008. — N 23. — P. 41.
- Craig A. B., Aller E. G. An experimental and histological study of cargile membrane: with reference to (1) its efficacy in preventing adhesion in the abdominal and cranial cavities and around nerves and tendons, and (2) its ultimate fate in the tissues // *Ann. Surg.* — 1905. — Vol. 41, N 6. — P. 801–822.
- Diamond M. P., Freeman M. L. Clinical implications of postsurgical adhesions // *Hum. Reprod. Update.* — 2001. — N 7. — P. 567–576.
- DiZerega G. S. Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery // *Peritoneal Surgery.* — New York; Springer-Verlag, 2000. — P. 379.
- Ersoy E., Ozturk V., Yazgan A. et al. Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats // *J. Gastrointest. Surg.* — 2009. — N 13. — P. 282–286.
- Fevang B. T., Fevang J., Lie S. A. et al. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 240, N 2. — P. 193–201.
- Fotiadis K., Filidou E., Arvanitidis K. et al. Intraperitoneal application of phospholipids for the prevention of postoperative adhesions: a possible role of myofibroblasts // *J. Surg. Res.* — earch. — 2015. — N 197. — P. 291–300.
- Fruehauf J. P., Meyskens F. L. Reactive oxygen species: a breath of life or death? // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13, N 3. — P. 789–794.
- Goor H. International Society of University Colon and Rectal Surgeons Presented at: XVIIIth Biennial Congress; June 7–11, 1998. — Malmö, Sweden.
- Guvenal T., Cetin A., Ozdemir H. et al. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor // *Hum. Reprod.* — 2001. — N 16. — P. 1732–1735.
- Hellebrekers B. W. J., Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation // *Br. J. Surg.* — 2011. — Vol. 98, N 11. — P. 1503–1516.
- Hellebrekers B. W. J. et al. Preoperative predictors of postsurgical adhesion formation and the Prevention of Adhesions with Plasminogen Activator (PAPA-study): results of a clinical pilot study // *Fertility and Sterility.* — 2008. — Vol. 91, N 4. — P. 1204–1214.
- Hellebrekers B. W., Trimbos-Kemper G. C., Bakum E. A. et al. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation // *Thromb. Haemost.* — 2000. — N 84. — P. 876–881.
- Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation // *Eur. J. Surg. Suppl.* — 1997. — N 577. — P. 24–31.
- Krabben A. A. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87, N 4. — P. 467–471.
- Kusunoki M., Ikeuchi H., Yanagi H. et al. Bioresorbable hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane (Sefrafilm) in surgery for rectal carcinoma: A prospective randomized clinical trial // *Surgery Today.* — 2005. — Vol. 35, N 11. — P. 940–945.
- Leung T. T., Dixon E., Gill M. et al. Bowel obstruction following appendectomy: What is the true incidence? // *Ann. Surg.* — 2009. — N 250. — P. 51–53.
- Liakakos T., Thomakos N., Fine P. M. et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance // *Dig. Surg.* — 2001. — N 18. — P. 260–273.
- Lim R., Morrill J. M., Lynch R. C. et al. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions // *J. Gastrointest. Surg.* — 2009. — N 13. — P. 35–42.
- Lower A. M., Hawthorn R. J. S., Clark D. et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24,046 patients // *Hum. Reprod.* — 2004. — N 8. — P. 1877–1885.
- Mais V., Cirronis M. G., Peiretti M. et al. Efficacy of auto-cross-linked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2012. — N 160. — P. 1–5.
- Mason R. J., Greene K., Voelker D. R. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. 1–13.
- Metwally M., Watson A., Lilford R., Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — N 2. — P. 1–58.
- Mutsaers S. E., Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells // *Cancer Treat Res.* — 2007. — N 134. — P. 1–19.
- Nezhat F. R., Crystal R. A., Nezhat C. H., Nezhat C. R. Laparoscopic adhesiolysis and relief of chronic pelvic pain // *J. Soc. Laparoendoscop. Surg.* — 2000. — Vol. 4, N 4. — P. 281–285.
- Nieuwenhuijzen M., Reijnen M. M., Kuijpers J. H., van Goor H. Small bowel obstruction after total or subtotal colectomy: a 10-year retrospective review // *Br. J. Surg.* — 1998. — N 8. — P. 1242–1245.
- Nunobe S., Hiki N., Fukunaga T. et al. Previous laparotomy is not a contraindication to laparoscopy-assisted gastrectomy for early gastric cancer // *World J. Surg.* — 2008. — N 32. — P. 1466–1472.
- Parker M. C., Ellis H., Moran B. J. et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery // *Dis. Colon. Rectum.* — 2001. — Vol. 44, N 6. — P. 822–829.
- Renier D., Bellato P. A., Bellini D. et al. Pharmacokinetic behaviour of ACP gel, an autocrosslinked hyaluronan derivative, after intraperitoneal administration // *Biomaterials.* — 2005. — N 26. — P. 58–5374.
- Risberg B. Adhesions: preventive strategies // *Eur. J. Surg. Suppl.* — 1997. — N 577. — P. 32–41.
- Saed G. M., Collins K. L., Diamond M. P. Transforming growth factors beta1, beta2 and beta3 and their receptors are differentially expressed in human peritoneal fibroblasts in response to hypoxia // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2002. — Vol. 48, N 6. — P. 387–393.
- Schnüriger B., Barmparas G., Branco B. C. et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature // *Am. J. Surg.* — 2011. — N 201. — P. 111–121.

39. Sikirica V., Bapat B., Candrilli S. D. et al. The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US // *BMC Surg.* — 2011. — N 11. — P. 13–21.
40. Swank D. J., Swank-Bordewijk S. C., Hop W. C. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial // *Lancet.* — 2003. — N 1. — P. 1247–1251.
41. Tingstedt B., Johansson J., Nehez L., Andersson R. Late abdominal complaints after appendectomy-readmissions during long-term follow-up // *Dig. Surg.* — 2004. — N 21. — P. 23–27.
42. Topal E., Ozturk E., Sen G. et al. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions // *Acta Chir. Belg.* — 2010. — N 110. — P. 71–75.
43. Trimpos-Kemper T. C., Trimpos J. B., van Hall E. V. Adhesion formation after tubal surgery: results of the eight day laparoscopy in 188 patients // *Fertil. Steril.* — 1985. — N 43. — P. 5–400.
44. Xiaohong Du, Guanghui Hong, Pinghui Sun, Guohui Liu. Zn<sup>2+</sup>-SCMC Versus HA for Preventing Intraperitoneal Adhesions: A Rat Model Study // *Int. J. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 9, N 6. — P. 467–471.
45. Yong Il Kim. Comparative study for preventive effects of intra-abdominal adhesion using cyclo-oxygenase-2 enzyme (COX-2) Inhibitor, low molecular weight heparin (LMWH), and synthetic barrier // *Yonsei Med. J.* — 2013. — Vol. 54, N 6. — P. 1491–1497.
46. Yong N., Guoping C. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 dependent on hyaluronan synthesis after sciatic nerve injury // *Neurosci. Lett.* — 2008. — Vol. 444. — N 3. — P. 259–263.
47. Yuzbasioglu M. F., Ezberci F., Senoglu N. et al. Intraperitoneal EMLA (lidocaine/prilocaine) to prevent abdominal adhesion formation in a rat peritonitis model // *Bratisl. Lek. Listy.* — 2008. — N 109. — P. 537–543.

**О. В. Голяновський, О. А. Потапов, А. Ю. Глаголева**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

## ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ

Интраабдоминальные спайки — распространенное осложнение после всех видов оперативных вмешательств на брюшной полости и малом тазу. Они являются причиной не только кишечной непроходимости, но и таких осложнений, как женское бесплодие и хронический абдоминальный болевой синдром. Адгезиогенез в дальнейшем приводит к существенному ухудшению качества жизни пациентов и техническим трудностям при последующих интервенциях. Патогенез данного процесса комплексный, взаимодействие всех звеньев изучено недостаточно для разработки схемы эффективного терапевтического воздействия. Приведена макро- и микроскопическая классификация спаек, а также аналитический обзор исследований с использованием различных методов предупреждения адгезиогенеза. Обобщены современные взгляды на патогенез заболевания.

**Ключевые слова:** спайкообразование, кишечная непроходимость, фертильность, гиалуроновая кислота, антиадгезивные барьеры.

**O. V. Golianovsky, O. A. Potapov, A. Yu. Glagolieva**

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## PATHOGENESIS, CLASSIFICATION AND APPROACHES TO INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS PREVENTION

Intraabdominal adhesions are a widespread complication after all surgical interventions in the abdominal cavity and small pelvis. This process does not only cause bowel obstruction, but also such complications as female infertility and chronic abdominal pain. Adhesiogenesis further leads to a significant impairment of patient's quality of life and technical difficulties during the next surgeries. The pathogenesis of the mentioned process is complex, interactions of all pathological pathways have not been comprehensively studied yet to develop an effective therapeutic measures algorithm. The present paper contains a macro- and microscopic classification of adhesions, modern opinions regarding the pathogenesis of the disease, an analytic review of the studies evaluating different methods of adhesion preventions.

**Key words:** adhesion, bowel obstruction, fertility, hyaluronan, anti-adhesion barriers. □