

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЕЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О. Э. ЛУЦЕВИЧ, В. П. АКИМОВ, В. Г. ШИРИНСКИЙ, А. А. БИЧЕВ

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Послеоперационные спайки по-прежнему представляют собой нерешенную проблему. В настоящее время поиск надежных средств профилактики послеоперационного спаечного процесса движется по пути использования разнообразных барьерных противоспаечных средств, поскольку они обладают очевидными преимуществами перед лекарственными средствами. Однако, развитие спаечного процесса обусловлено множеством значимых этиологических и влияющих факторов, и барьерные средства способны лишь уменьшить действие некоторого ряда из них. Другим существенным препятствием в преодолении данной проблемы авторы считают отсутствие единой формальной системы оценки выраженности спаечной болезни брюшины, так как существующие индивидуальные оценочные подходы не позволяют сравнивать параметры эффективности между тем или иным способом предотвращения спаечного процесса. В представленном обзоре детально рассмотрены достоинства и недостатки некоторых используемых в практике барьерных средств. По мнению авторов, основа успешного решения проблемы спаек состоит в сочетании качественной хирургической техники вмешательства с методами предупреждения скрытых повреждений брюшины и интраоперационной инстилляцией поликомпонентного противоспаечного барьерного геля, выбор которого основан на доказанной в строгих клинических испытаниях эффективности.

Ключевые слова: спаечная болезнь, индекс перитонеальных спаек, противоспаечные барьерные средства.

SOME PATHOGENESIS ASPECTS OF PERITONEAL ADHESION FORMATION AND MODERN APPROACHES TO ITS PREVENTION. A SYSTEMATIC REVIEW

O. E. LUTSEVICH¹, V. P. AKIMOV², V. G. SHIRINSKIY¹, A. A. BICHEV¹

¹Eudokimov's Moscow Medical-Stomatological University, Moscow

²Mechnikov's North-West State Medical University, Saint-Petersburg

Postoperative peritoneal adhesions are unsolved problem still. Currently, a thorough search of reliable postoperative adhesion prevention measures is going on a way of various adhesion barrier application due to the obvious advantages of the latter versus drugs. However, the adhesion formation is conditioned by a multitude of significant etiological and influencing factors, and adhesion barriers are able to diminish only the effect of some of them. The authors consider the absence of the unified formal scale estimation system of adhesion extent classification as another essential obstacle to overcoming the present problem because the existing individual estimation methods do not admit the comparison of effectiveness indices between certain anti-adhesion methods. In the present review, advantages and limitations of some practically applied barriers were observed. According to the authors, the basis of the successful solution of the mentioned problem lies in the coupling of applied surgical intervention technique quality with anticipating methods of hidden peritoneum damages and with intraoperating poly-component anti-adhesion barrier gel instillation. The choice of that kind barrier gel is ought to be done on a base of rigorous clinical trials results of a high evidence level.

Key words: adhesions process, peritoneal adhesion index, anti-adhesion barriers.

Введение

Послеоперационный спаечный процесс является естественным следствием подавляющего большинства оперативных вмешательств на органах брюшной полости, поэтому при отсутствии предотвращающих мер вероятность его развития достигает 95% [114]. До 30% пациентов, перенесших операцию адгезиолизиса, требуют повторных вмеша-

тельств по причине рецидива спаечного процесса. Такого же уровня (в 30%) достигает смертность от последствий спаечной болезни в виде острой непроходимости тонкого кишечника (ОТКН) [53, 57, 116]. Несмотря на актуальность проблемы внутрибрюшных послеоперационных спаек и сопутствующих им осложнений, далеко не все хирурги принимают адекватные меры для их предотвращения.

Последствия спаечного процесса экономически весьма обременительны для здравоохранения любой страны. Так, например, уровень затрат на лечение осложнений, вызванных спайками, только в США составляет около 1,3 млрд. долларов в год, а число ежегодных госпитализаций для выполнения адгезиолиза превышает 303 тысячи [129]. Поэтому поиск эффективных методов предотвращения спаек для современного здравоохранения является одной из приоритетных задач.

Несмотря на разнообразные попытки решить проблему спаек, ни один из существующих в настоящее время подходов не позволяет получить полностью удовлетворяющий целям конечный результат. Решение проблемы послеоперационного спаечного процесса требует согласованных усилий со стороны всех специальностей медицинской науки и хирургии.

Патогенез формирования спаек

В соответствии с современной концепцией патогенеза под спайками следует понимать высококачественные, васкуляризованные, динамические тканевые структуры (фиброзные тяжи), формируемые *de novo* под влиянием сложных сигнальных путей в результате нарушения процесса заживления. Согласно мнению P.M. Lamont, A.F. Haney и E. Doty, формирование спаек типично для тех случаев, когда две поврежденные поверхности серозных оболочек находятся друг против друга [70, 95].

Ключевую основу патогенеза спаечного процесса составляет тканевая организация фибринового матрикса, возникающего в результате интраперитонеальной экссудации свободного фибрина из поврежденной серозной оболочки [52]. Если формирующийся фибриновый матрикс будет разрушен в первые три дня с момента своего формирования, то поврежденная зона брюшины будет покрыта нормальными мезотелиоцитами, а заживление повреждения произойдет без спаек. В противоположном случае, если фибринолиз на пятые сутки не происходит, образованный фибриновый матрикс заселяется активно пролиферирующими фибробластами. Одновременно происходит запуск ангиогенеза.

Последовательность этапов восстановления париетальной брюшины после травматического повреждения детально изложена в публикациях G. di Zerega и Raftery [46, 128]. Эта последовательность в современном международном сообществе признана основополагающей. Для выработки стратегии по выбору средств ограничения формирования спаек важно учитывать следующие обстоятельства:

- Регенерация поврежденной поверхности брюшины начинается уже через 30 минут после повреждающего воздействия [128], а через 12 часов наступает фаза активной экссудации фибрина.
- Через сутки после ранения брюшины набирает силу макрофагальная инфильтрация зоны повреждения. Ма-

крофаги используют нити фибрина как субстрат для своей миграции. Экссудация фибрина в это время продолжает нарастать и достигает своего максимума на 2е сутки.

- На 3е сутки экспрессия гена, ответственного за выработку TGF- β 1, и как следствие продукция этого белка резко возрастают [66, 152]. Поскольку белок TGF- β 1 ответственен за клеточный апоптоз и подавляет пролиферацию клеток, а количество фибробластов в это время в зоне повреждения еще достаточно мало, адгезиолизис путем фибринолиза для предотвращения будущих спаек в этот момент еще эффективен.

- На 4й день в зоне повреждения нарастает количество фибробластов [26]. Количество контактирующих через десмосомы мезотелиоцитов и тесное их взаимодействие уже таково, чтобы они уже способны закрыть основу раны. На этом этапе в зоне повреждения формируется базальная мембрана брюшины.

- Критичными являются 5-6 сутки после повреждения., В это время запускается процесс ангиогенеза, а количество макрофагов на поверхности раны, достигнув своего пика, начинает достоверно снижаться, поскольку большая часть зоны повреждения уже покрыта мезотелиоцитами. Уровни активного TGF- β 1 и VEGF в это время увеличиваются параллельно воспалительному ответу, связанному с тканевым ремоделированием, которое в свою очередь ведет к структурной стабилизации спайки [21].

На молекулярном уровне все факторы, определяющие пролиферацию клеток, их миграцию, дифференциацию, ангиогенез, апоптоз и местную защиту, могут быть инструментами влияния на формирование спаек. Диапазон целей для стратегического контроля этих процессов включает хемотаксис [24, 78] и тканевые металлопротеиназы [23, 26]. Хемотаксис запускает сигнальный каскад, который ответственен за присоединение лейкоцитов к специфическим местам в кровеносных сосудах и за экстравазацию в различные места тканей. Некоторые цитокины длительно производятся макрофагами и фибробластами, расположенными внутри фибринового матрикса [92, 154], в том числе TNF- α , IL-1, PDGF, EGF and MCP-1, которые, в свою очередь, вовлекают в процесс лейкоциты и обуславливают увеличение синтеза коллагена [91]. Чем дольше эти условия присутствуют, тем активнее формируются спайки.

Повреждение мезотелия, безусловно, играет значительную роль в образовании послеоперационных спаек, однако даже простое присутствие крови в полости уже является предрасполагающим фактором их развития [64]. Неизбежное при хирургии кровотечение создает в брюшной полости контролируемый ограниченный гемиперитонеум. В работе R.A. Bronson и E.E. Wallach показано, что 46% кровотечений из яичника, возникших вследствие разрыва последнего, оканчиваются спайками [19]. По мнению G.B. Ryan, J. Grob ty и G. Majno роль кровотечения как фактора раз-

вития спаек явно недооценивается хирургами. Установленный факт, что свежая кровь, введенная в животной модели в брюшную полость, оканчивается спайками на сальнике даже без повреждений брюшины [132].

Поверхность брюшины, как при открытом хирургическом доступе, так и при лапароскопии, неизбежно имеет зоны повреждений. В первом случае за счет иссушения, во втором – за счет иссушения и механического перерастяжения инсуффляционным газом [16]. Поскольку кровь содержит в себе фибриноген, факторы свертывания, тромбоциты и форменные элементы, она обладает потенциальной адгезиогенностью [4], и даже неповрежденные зоны перитонеума, которые имели контакт с кровью, благодаря этому приобретают состояние областей с повышенным риском спайкообразования. Сгустки крови со своей стороны действуют не только как инородные тела, но и как готовый фибриновый матрикс, пригодный для формирования спаечного тяжа.

Системы измерения степени спаечного процесса для формализации оценки эффективности лечения

Отсутствие внятных критериев оценки результатов в работах, посвященных попыткам уменьшения спаек, затрудняет решение проблемы поиска эффективного способа предупреждения развития спаек. Существенные различия в публикациях между схемами исследований и представляемыми результатами делают невозможным метаанализ существующих данных. Существующие сегодня международные соглашения между научными комитетами по использованию стандартизированных систем ранжирования степеней спаек [7, 9] пока не получили повсеместного признания. В контексте этого ключевым вопросом выступает выработка простой, информативной и исчерпывающей шкалы определения степени выраженности спаек.

Относительно недавно для того, чтобы независимый наблюдатель мог сопоставить свою оценку степени тяжести спаек с интерпретацией оперирующего хирурга, использовали в основном материалы видеофиксации [31, 44, 81]. В большинстве современных публикаций, посвященных вопросам эффективности отдельных противоспаечных средств, специалисты используют субъективно-описательные характеристики спаек: «более выражены», «менее выражены», «рыхлые», «более рыхлые», «заметные», «слабо заметные», «практически неотличимые» и т.п. Чтобы как-то с их помощью оценить результаты лечения, ряд из них используют методы, заимствованные из психологии, однако применяют их с грубыми ошибками [1, 3, 5]. Распространенная система ранжирования спаечного процесса органов малого таза по J. Hulka и H. Reich [79, 80], в которой специалисты различают 4 степени спаечного процесса в малом тазу и учитывают непроходимость маточных труб, также плохо пригодна для оценки эффективности лечебных меро-

приятий в силу своей субъективности. Ясно, что такие методические подходы не позволяют сравнивать с применением формальной статистики эффективность используемого лечения с другими методами.

Современные задачи борьбы со спаечной болезнью требуют использования более совершенной системы оценки спаек, обладающей следующими свойствами:

- наличие четких критериев сравнения;
- наличие своей формализованной шкалы;
- возможность оценки распространенности спаек в брюшной полости;
- простота применения к конкретному числу анатомических мест, в которых могут развиваться послеоперационные спайки.

Основой этой системы должны быть либо макроскопические особенности, либо физические измеряемые характеристики спаек: длина, толщина, площадь, плотность.

Существует несколько систем, соответствующих указанным требованиям, хотя некоторые разногласия в их применении не позволяют делать с их помощью точные сравнения результатов проводимого лечения [79, 100, 106].

В 1988 году Американское Общество Репродукции (в настоящее время - Американское Общество Репродуктивной Медицины, ASF/ASRM) опубликовало довольно удачную схему балльной классификации спаек придатков матки. Эта классификация, носящая имя разработавшей ее организации, широко используется в настоящее время специалистами [9]. Шкала баллов ASF-классификации привязана к типу спаек (пленочные или плотные) и степени их распространения (табл. 1). Суммарные значения баллов для каждого из придатков варьируют от 0 до 32. После суммирования обобщенных значений шкал, степень выраженности спайки классифицируется по баллам как минимальная (0÷5 баллов), умеренная (6÷10 баллов), средняя (11÷20 баллов) и грубая (21÷32 баллов).

Хотя эта система в применении ограничена областью яичников и труб, и каждый придаток рассматривается ею по отдельности, на ее основе можно делать осмысленные и уместные сравнения результатов применения конкретных лечебных мероприятий.

Специалисты из Всемирного общества экстренной хирургии (WSES) в 2013 году предложили использовать более совершенную систему оценки спаек на основе разработанного F. Coccolini с коллегами индекса PAI (peritoneal adhesion index) [38]. Индекс PAI задумывался разработчиками как способ интегральной характеристики внутриполостного распространения спаек с одновременной оценкой их выраженности по сумме баллов в каждом секторе брюшной полости [29]. В отличие от системы AFS/ASRM подход, принятый WSES, обладает определенным преимуществом, поскольку позволяет в баллах характеризовать спайки не только в области малого таза, но и во всей брюшной полости.

Таблица 1

**Классификация спаек придатков матки
Американского Общества Репродукции [9]**

	Характеристика спайки (тип)	Степень спайки		
		1/3 поверхности	До 2/3 поверхности	> 2/3 поверхности
Правый яичник	Пленочная	1	2	4
	Плотная	4	8	16
Правая труба	Пленочная	1	2	4
	Плотная	4	8	16
Левый яичник	Пленочная	1	2	4
	Плотная	4	8	16
Левая труба	Пленочная	1	2	4
	Плотная	4	8	16

Интересный методический подход с определением размерных характеристик спаек ранее был предложен А.А. Воробьевым с коллегами [2]. Однако, несмотря на свою информативность, этот метод не получил широкого распространения среди специалистов в силу его трудоемкости.

Стандартизованная классификация и численное (в баллах) ранжирование спаек позволяет специалистам статистически сравнивать результаты способов предупреждения спаек, что несомненно повышает эффективность поиска надежных средств предупреждения спаек.

Методы контроля спаек (предупреждения спаечной болезни)

Каждая неудачная попытка предотвращения послеоперационных спаек может приводить к повторным хирургическим вмешательствам. Однако, в каждом временном периоде хирургического лечения существует возможность контроля и минимизации формирования спаек, которые можно реализовать нижеследующими методами.

Хирургическая техника.

Современные подходы в хирургической технике с целью предупреждения спаек направлены на уменьшение травмы брюшины, связанной с вмешательством, путем минимизации манипуляций с тканями и выполнения тщательного гемостаза. Очаг персистирующего послеоперационного воспаления должен быть в свою очередь исключен через применение синтетического шовного материала и предупреждение бактериального загрязнения, а также через своевременное удаление сгустков крови или некротического материала из полости [89]. Любая техника или инструмент, сокращающие время вмешательства и объем кровопотери, снижают физиологическую травму брюшины у пациента и, как следствие, уменьшают выраженность спаечного процесса [36].

Выполнение тщательного гемостаза и предупреждение гемиперитонеума являются важными профилактически-

ми мероприятиями. Многие материалы, используемые для обеспечения гемостаза, сходны по составу со средствами профилактики/предотвращения спаек. Например, барьерное средство Interceed, как и гемостатик Surgicel (Johnson & Johnson, Somerville, N.J., USA), состоит из окисленной восстановленной целлюлозы [6]. Поэтому гемостатические средства местного применения могут играть положительную роль в уменьшении спаек [35, 71]. Согласно этой логике тромбин [22] и фибриновые сиаланты [105] местного применения, поскольку они имеют доказанный гемостатический эффект, могут считаться помощниками в стратегии уменьшения спаек.

Лапароскопический доступ.

Считается, что применение лапароскопического доступа помогает минимизировать развитие спаек [67]. В поддержку этого тезиса было представлено много доказательств на основе большого количества процедур [25, 61, 119, 133].

Лапароскопический доступ успешно решает проблему ограничения инфекции и эстетического послеоперационного состояния зоны доступа. Однако, при этом он существенно увеличивает время вмешательства с последующим скрытым повреждением мезотелия вследствие пневмоперитонеума [89, 117, 118], гипоксии и десикации [16]. Поэтому при прямом сравнении результатов лечения на сопоставимых группах пациентов существенных различий по частоте возникновения спаек, достигающей иногда до 80% случаев, между лапаротомией и лапароскопией нет. Так, например, при сравнительном метаанализе результатов адгезиолиза и вмешательств по поводу эндометриоза различие частот развития послеоперационных спаек при лапаротомии [12, 134] и лапароскопии [43, 113] не превышает статистической погрешности. Для преодоления негативного действия инсuffляционного газа специалисты на основе опытных данных рекомендуют в первую очередь увлажнение и согревание (или охлаждение) до 30°C нагнетаемой газовой смеси

[88] с уменьшением величины потока газа и давления ин-суффляции [54], а также замену чистого углекислого газа на смесь 86% CO₂ + 10% NO₂ + 4% O₂ [4, 87, 88].

Агенты, уменьшающие спайки

Агенты, уменьшающие спайки, могут быть в целом поделены на две крупные категории. Первая представлена фармакотерапией, назначаемой пациенту во время операции системно или местно (интраперитонеально). Вторая охватывает средства местного применения, используемых напрямую, интраперитонеально, в зоне хирургического вмешательства.

Фармакотерапия

С целью уменьшения спаек специалистами были испытаны многие лекарственные средства (ЛС) системного применения. Первыми испытывались стероидные препараты [74, 93], затем нестероидные противовоспалительные средства (толметин, ибупрофен) [34, 77, 103, 120]. Пробовались также и антигистаминные препараты – дифенилгидрамин, прометазин [11, 130]. Несколько позднее были испытаны антитела к про-воспалительным цитокинам (TGF-β1) [110], а также антиоксиданты, например, витамин Е [33], супероксиддисмутаза [127], метиленовый синий [112], поскольку во время хирургического повреждения в тканях драматически возрастает продукция активных форм кислорода [18]. Экспериментальные исследования хемокиновой блокады широкого спектра продемонстрировали уменьшение выраженности спаечной болезни в моделях на мышах [15]. Дальнейшее селективное ингибирование хемокинов, например, предотвращение взаимодействия лиганда Т-лимфоцитов CCL1 с хемокиновым рецептором CCR8 клеток иммунной системы [78], также было эффективным в экспериментальных моделях. Препараты, что показали себя эффективными в экспериментальных исследованиях на животных, удостоились впоследствии клинических испытаний [76, 130].

Некоторые из ЛС применяются также и местным образом, то есть непосредственно в брюшной полости в попытках усилить локальный эффект от системного применения других препаратов. Баланс между системными побочными эффектами и уменьшением спаек, как оказалось, трудно установить для данной группы агентов. Клиническое применение НПВС ограничено из-за риска кровотечения, а применение стероидов вызывает нарушение регенерации тканей оперированных органов. Несмотря на многообещающие результаты тестов на животных, ни один перечисленных агентов не нашел пока широкого клинического использования для предотвращения спаек.

Общий недостаток для всех фармпрепаратов, назначаемых интраперитонеально, состоит в их неизбежной быстрой абсорбции [58], что ограничивает любые положительные эффекты от их внутриполостного использования. Поэтому доказательства в пользу того, что добавление

фарм-агентов в перитонеальную жидкость ведет к достоверному уменьшению спаек, зачастую сомнительны.

Интересными могли бы быть подходы с управлением осаждения фибрина [28] и фибринолизом [76]. Однако, использование подобного подхода с целью уменьшения отложения фибрина не имеет достоверного эффекта на ограничение развития спаечной болезни.

Попытки уменьшить спайки через подавление пролиферации фибробластов с помощью митомицина С также не имели успеха из-за токсических побочных эффектов [32, 109]. Однако, использование для этих целей дексаметазона приносит достоверный успех [17] в силу того, что глюкокортикоиды способны подавлять развитие фиброза [45], и это делает местную гормональную терапию значимой в борьбе с развитием послеоперационных спаек.

Из-за того, что развитие спаек является полиэтиологичным процессом, зависящим от множества факторов, в том числе от ишемии поврежденных поверхностей брюшины и от барьерной роли фибрина, препятствующего доступу применяемых веществ к зонам повреждения, использование лекарственных средств позволяет лишь снизить вероятность спаек в узком ряде клинических случаев, однако не дает возможности успешно их контролировать [87]. Мы считаем, что средства местного применения, создающие механический барьер между соприкасающимися поверхностями брюшины, позволяют достичь этого результата проще и эффективнее.

Средства местного применения

Средства местного применения, используемые для предупреждения внутрибрюшных спаек, можно подразделить на две базовые категории.

Первая категория представлена жидкостями, которые инстиллируются в брюшную полость в конце операции. Эта категория средств действует по принципу гидрофлотации: петли кишечника оказываются разделенными окружающей жидкостью и как бы свободно плавают внутри брюшной полости. Простейший пример – использование раствора Рингера с лактатом или любого другого кристаллоидного раствора [147]. К сожалению, не существует достоверного доказательства эффективности такого метода относительно уменьшения спаек, поскольку, как сказано было выше, водный раствор достаточно быстро резорбируется из брюшной полости еще до момента заживления места повреждения. В качестве усовершенствования к жидкости добавляют растворимые вещества, снижающие скорость резорбции. В некоторых случаях (например, с икодекстрином) такой подход показывает обнадеживающие результаты в предупреждении спаек [49, 115].

Вторая категория средств локального использования представлена гелями и/или полимерными пленками. Базовый принцип действия этих средств состоит в механическом

разделении оперируемых поверхностей тканей устойчивым к резорбции барьером. Этот барьер может сохраняться в течение длительного (достаточного для заживления поврежденных тканей) периода времени, что в итоге препятствует образованию спаек. Поскольку побочные эффекты и негативные исходы его клинического применения считаются серьезной причиной для выведения материала из обращения [138, 146], барьерное средство должно обладать следующими свойствами. Во-первых, материал должен легко деградировать в организме без воспалительной реакции или эффекта инородного тела. Популярными агентами, удовлетворяющими этому требованию, состоят из вязких полисахаридов: модифицированной целлюлозы, хитозана [155], коллагена или гиалуроновой кислоты, а также из некоторых других полимеров (полиэтиленоксид/полиэтиленгликоль) [122]. Во-вторых, материал не должен нуждаться в дополнительной фиксации в месте приложения, поскольку иное создает трудности для лапароскопического использования. В случае плотных пленок или матриксов может потребоваться применение шовного материала, который сам по себе действует как источник образования спаек. В свою очередь для некоторых жидких материалов существует проблема удержания материала в брюшной полости без вытекания из места хирургического использования. В-третьих, непосредственное применение материала не должно требовать особых подготовительных условий (например, охлаждения или нагрева перед использованием). Для некоторых материалов требуются специализированные аппликаторы на основе сжатого газа, а также покупки специальных источников света с целью изменения вязкости при нанесении на поверхность.

Отдельно в этой категории стоит пленка из политетрафторэтилена (PTFE, Preclude, W. L. Gore & Associates, Inc.), устанавливаемая между поврежденными серозными поверхностями. Несмотря на публикации, описывающие обнадеживающие результаты использования PTFE-пленки [69, 90], применение неабсорбируемого барьерного средства с эффектом инородного тела внутри брюшной полости и трудностями с его надежной фиксацией для исключения миграции закономерно подвергается критике.

Не существует ни одного материала, доступного на сегодня для указанных целей, без своих определенных недостатков. Это могут быть гиперчувствительность к его компонентам у пациентов, как, например, в случае с Hyskon [126]. Или материал может усиливать риск несостоятельности анастомозов или незаживление раны, как в случаях с Intergel или Seprafilm. Хотя частота несостоятельности анастомозов в случаях применения Seprafilm относительно невелика [13], производители рекомендуют избегать обертывания этим противоспаечным материалом мест анастомозов.

Сегодня в практике представлено достаточно много барьерных гелей и пленок, уменьшающих проявление спаек. Рандомизированные контролируемые испытания по при-

менению некоторых из них показали статистически значимые положительные результаты в виде снижения развития спаек [13, 14, 30, 42, 56, 94, 111, 137, 139, 151]. Систематизированное резюме по обзору этих средств представлено в таблице 2 с указанием ссылок на их клиническую эффективность.

Характеристика некоторых известных противоспаечных материалов

Interceed®. Interceed® является простым и недорогим барьерным средством, родственным гемостатикам из окисленной целлюлозы (ОЦ). Помещенный во влажную среду, он формирует желатиноподобный защитный слой в течение 8 часов с момента аппликации, а затем полностью деградирует через абсорбцию макрофагами в течение 2 недель [55]. Первое официальное упоминание про Interceed® как противоспаечного средства с хорошим эффектом датировано 1989 годом [6].

Авторы первого метааналитического обзора по эффективности Interceed® заявили в 1999г. о минимум 24,2% случаев надежного предотвращения спаек с помощью этого барьерного средства. Однако Центр по обзорам и распространению (CRD, Йорк, Великобритания) высказался негативно по выводам, сделанным в обзоре, касательно явного конфликта интересов и низкого уровня доказательности [148]. Дальнейшие метааналитические обзоры также не удостоивались положительных оценок CRD из-за неясной надежности результатов, обусловленной ограниченностью доказательной базы по качеству, размерам и гетерогенности [140]. Эксперты Кокрейновского сотрудничества придерживаются мнения, что Interceed® не влияет на первичные проявления спаечного процесса в гинекологической хирургии (бесплодие, болевые синдромы), хотя в некоторой степени, наряду с другими материалами, может ограничивать развитие спаек [8].

Кроме противоречивых доказательств эффективности, Interceed® требует увеличения операционного времени на расправление влажного материала внутри брюшной полости при лапароскопической аппликации [143], что идет в разрез с Европейскими рекомендациями по качественной хирургии, в которых сокращение времени вмешательства названо важным фактором предупреждения спаек [36]. Он также создает риск травматизации хирургическим инструментом прилегающих к зоне аппликации серозных поверхностей при расправлении материала по зоне повреждения.

Применение Interceed® парадоксально увеличивает риск развития послеоперационных спаек [37, 68] в случаях, когда:

- смежные (близкорасположенные ткани: яичник и трубы) ткани и структуры сопряжены/объединены или одновременно покрыты данным материалом
- материал имеет складки, расплетки или уложен в несколько слоев

Таблица 2

Современные прогивоспаечные материалы (модификация С. I. Lauder и соавт., [99])

№	Торговая марка (Производитель)	Состав и свойства	Спорные вопросы	Доступность	Ссылки [...]	Патент	Принцип действия	Начало использования
1	Akcon-P (Cslabach, Inc./ Aap Implantae AG)	Желатин/протеоликан. Гидрофильный, биорезорбируемый	Продукты отозваны FDA	К 2003 выполнены только тесты на животных	123, 124	Нет	Барьерная пленка	2003
2	Aderit (Innovata/Baxter)	4% раствор икодектрина. Гидрофильный, переструктурирует в брюшной полости >4 суток	Прочность жидкости из хирургической раны. Перекартжение брюшной стенки, дискомфорта. Выпот в легкие.	Одобрена FDA для гинекологических лапароскопических процедур, продвигается в Европе для общей и гинекологической хирургии	49, 115	Грант США на диализный раствор	Гидрофлотация	2006
3	A-Part Gel (Aesculap)	Поливинилалкоголь + карбоксиметилцеллюлоза	Неоконченные клинические испытания (фаза II)	Продвижение для использования в общей хирургической практике	96, 97	Европейский грант на состав	Барьерная пленка	2010
4	Sorgel (Lifecore Biomedical)	Ди-гидроксифенил-связанная с тирамином тиауроновая кислота	Начало исследований	Только для исследовательских целей	27	Грант США на материал	Барьерная пленка	испытания
5	FloGel (Alliance Pham, Co.)	Полюксамер 407 (сурфактант). Гидрофильный, термоинверсионный, биорезорбируемый	Требует специального хранения в замороженном виде	Начало клинических испытаний	101, 136	Заявки на патенты	Барьерная пленка	1994
6	FocalGel (Focal)	Полизитилгликоль + полимер молочной кислоты. 0 Фотополимеризуемый, биорезорбируемый.	Для применения требует источник света определенной длины волны	Компания поглощена Sanofi-Senzyme	72	Нет	Барьерная пленка	1994
7	Hyskon (Medisan Pharmaceuticals)	32% раствор декстрана 70. Гидрофильный, биорезорбируемый	Местные и системные побочные эффекты из-за осмотических и ангиенных свойств (аллергические реакции). Нет достоверных доказательств клинической эффективности.	Разрешен для внутриматочного орошения	63, 98, 126, 135	Нет	Гидрофлотация	1970
22	Guardix-SOL / Антиадгезив (Hanni Medicare/Stada CIS)	Гиалуронат натрия, карбоксиметилцеллюлоза	Испытания ограничены отоларингологией	Продвижение для использования в общей хирургической практике	83	Нет	Барьерная пленка	2012
8	Incert (Anika Therapeutics)	Перекрестно связанная тиауроновая кислота. Гидрофильный, биорезорбируемый	Трудности при лапароскопическом нанесении. Пилотные клинические испытания ведутся в Великобритании с 2004	Разрешен для хирургии позвоночника	70	Грант США на материал	Барьерная пленка	1990
9	Integreed (Ethicon)	Окисленная восстановленная целлюлоза (трикогаж). Гидрофильный, абсорбируемый в течение 3-10 суток	Ограниченная эффективность в присутствии крови и перитонеальной жидкости	Продвижение для использования в общей хирургической практике	6, 106, 121	Грант США на использование материала	Барьерная пленка	1989
10	Integrel (Lifecore Biomedical)	0.5% гель связанной ионами железа тиауроновой кислоты. Гидрофильный, период полувыведения из брюшной полости 51 час	Клинические исследования остановлены из-за высокого риска осложнений в виде послеоперационного перитонита и анастомозной несостоятельности.	Клинические исследования прекращены. Продукт выведен из оборота	82, 138, 146	Заявки на патенты	Барьерная пленка	2001
19	Intergel/Oxiplex AP (ErioMed)	Микрофазоразделенный сополимер карбоксиметилцеллюлоза + полиэтиленоксид	Выполнены два клинических исследования. Процедура получения RMA FDA	Продвижение для использования в общей хирургической практике, в гинекологической хирургии	48, 111, 151	Грант США на состав материала	Барьерная пленка	2002
11	NOCC (Kytogenics)	N,O-карбоксиметил хитозан. Гидрофильный, биорезорбируемый	Пилотные клинические испытания показали отсутствие эффекта по сравнению с контрольной группой	Фаза III клинических испытаний остановлена в 2002	44, 84, 155	Грант США на материал	Барьерная пленка	1996
12	Preclude (W.L. Gore)	Растянутая политетрафторэтиленовая мембрана (PTFE, тефлон). Гидрофобный, нерезорбируемый	Требует прямой стерильности и фиксации; трудности при лапароскопическом использовании; стойкий эффект инородного тела в брюшной полости.	Продвижение для использования в гинекологической хирургии	69, 90	Грант США на использование материала	Барьерная пленка	1990
21	Proseal (LG LifeSciences)	Гиалуронат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, альгинат натрия	Показана умеренная эффективность при внутриматочном использовании	Продвижение для гинекологии в качестве средства профилактики эндометриоза. Ашгермана	85	Нет	Барьерная пленка	2014

№	Торговая марка (Производитель)	Состав и свойства	Спорные вопросы	Доступность	Ссылки [...]	Патент	Принцип действия	Начало использования
13	Repel (Life Medical Sciences)	Сополимерная мембрана из полиэтиленгликоля и полимера молочной кислоты. Биорезорбируемый	Требуется фиксация; трудности при лапароскопическом использовании	Repel-SV утвержден FDA в марте 2009 для кардиохирургии	122, 131	Грант США на использование материала	Барьерная пленка	2007
14	Seragel (Sanofi Genzyme)	Раствор гиалуроната натрия. Гидрофильный, время полувыведения из брюшной полости: 26 ч	Несостоятельные доказательства клинической эффективности, нежелательные последствия при эндометриозе и опухолевом процессе	Продвижение для общей хирургии в Европе (нет утверждения FDA)	40, 137, 142	Заявка на патенты	Барьерная пленка	1996
15	Serafilm (Sanofi Genzyme)	Мембрана из сополимера гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой / гидрофильный, абсорбируется в течение 2 недель	Требуется осторожного обращения при открытом доступе; труден в лапароскопическом использовании. Штрафы по иску от FDA за некорректное использование (при лапароскопическом доступе)	Продвижение для использования в общей хирургической практике	13, 14, 30, 39, 56, 94, 139, 144	Грант США на состав материала	Барьерная пленка	1996
16	Seragel (Sanofi Genzyme)	Гидрогель гиалуроновой кислоты в смеси с карбоксиметилцеллюлозой. Гидрофильный, биорезорбируемый	Клинические испытания Seragel прерваны в 2002	Рекомендован для ENT-хирургии как гель-наполнитель для полостей и синусов	101	Грант США на состав материала	Барьерная пленка	2001
17	SprayGel (Confluent surgical/Covidien)	Полимеризуемый (перекрестно-связанный) полиэтиленгликоль-гидрогель. Гидрофильный, биорезорбция в течение 6 дней	Требуется специальный аппликатор и компрессор для подачи воздуха	Продвижение для использования в общей хирургической практике	81, 145	Заявка на патенты	Барьерная пленка	2001
18	Surgivlar sheet (MAST Biosurgery)	Полилактидная мембрана (сополимер 70:30 Поли(L-лактид-ко-D,L-лактил)). Гидрофобный, биорезорбция в течение 24 недель	Требуется фиксации	Разрешение FDA от мая 2005. Продвижение для использования в общей хирургической практике на территории Европы	10	Грант США на мембрану из сополимера	Барьерная пленка	2001
20	Мезотель (ООО Линкаст)	Карбоксиметилцеллюлоза в физиологическом растворе	Низкий уровень доказательности отчетов о клинических испытаниях	Продвижение для использования в общей хирургической практике	5	Российский патент на способ производства	Гидрофлотация	2007

- до наложения материала не выполнен тщательный гемостаз (материал в этом случае накапливает фибрин, что усиливает спайкообразование).

В дополнение к сказанному ОЦ увеличивает экспрессию TGF- β 1 в клетках мезотелия (РНК-мессенджер TGF возрастает на 13%), а также коллагена I типа в мезотелии и нормальных перитонеальных фибробластах на 23 и 27% соответственно [60]. Чрезмерная экспрессия TGF- β 1, напрямую влияющая на скорость формирования спаек, также положительно влияет на работу ингибитора активации плазминогена 1-го типа [75]. Специальные добавки к ОЦ могли бы ограничить эти молекулярные ответы, однако на сегодня разработки в этом направлении не ведутся.

Карбоксиметилцеллюлоза. Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) является водорастворимым высокомолекулярным полусинтетическим анионным линейным полимером глюкозы, у которого CH_2COH -группы в глюкозных олигомерах заменены на эфирные соединения с метилгидроксильными окончаниями.

КМЦ была впервые использована в качестве противоспаечного средства еще в начале 80-х годов прошлого века как альтернатива распространенному тогда в практике полостной хирургии средства Hyskon (32% раствор декстрана-70). Первые наблюдения в моделях на животных показали способность 0,9-1% КМЦ ограничивать развитие спаек после открытого полостного вмешательства [50, 51]. Следующие модельные исследования выявили превосходство по эффективности противоспаечного действия КМЦ уже перед Hyskon, который на тот момент по своей эффективности уже не удовлетворял специалистов [42, 59]. Эти исследования также обнаружили обратную корреляцию между концентрацией используемого раствора КМЦ и степенью выраженности спаек: чем выше концентрация и чем выше объем применяемого раствора КМЦ, тем менее выражены послеоперационные спайки [41, 42]. То есть, наилучшие результаты были получены при использовании самой вязкой КМЦ самого большого объема. Другие исследователи показали на моделях, что применение КМЦ не влияет на процесс заживления кишечных анастомозов [149].

R. Leach с коллегами из Мичиганского Университета предположили, что покрытие поверхностей тканей КМЦ снижает их взаимный контакт, необходимый для формирования спайки [100]. На самом деле это не так. Благодаря своей анионной природе, КМЦ реагирует с белками, образуя с ними растворимые комплексы, стабильные в рН-диапазоне изоэлектрического равновесия от 3 до 5,5 и переходящие в нерастворимую фазу при других значениях рН [153]. Применительно к патогенезу спаек брюшины, КМЦ таким образом связывается со всеми белковыми компонентами экссудата, а также с коллагеном и фибронектином. Кроме того, КМЦ стимулирует клеточную миграцию [62]. Таким образом, КМЦ действует не как барьер, а как эмуль-

гатор фибрина и белковых факторов в зоне повреждения с понижением их локальной концентрации. Это больше соответствует гидрофлотационному эффекту, что в целом объясняет эмпирическую корреляцию «концентрация и количество раствора = уменьшение спаек» [41, 42].

Из-за того, что при монокомпонентном применении КМЦ показывала результаты хуже, чем в смеси с другими полимерами или дополнительными компонентами [86], разработчики противоспаечных средств пошли по пути поликомпонентных материалов, в которых недостатки одного из компонентов восполняются достоинствами другого компонента. В результате сегодня КМЦ используется как противоспаечное средство или в комбинации с rtPA (тканевым активатором плазминогена) [20], или в комплексе с гиалуроновой кислотой [83], или в комплексе с полиэтиленоксидом [47]. Как показывает анализ литературы, КМЦ в качестве монокомпонентного средства в странах Европы и Америки не используется, а в международных рецензируемых журналах результаты клинических испытаний чистой монокомпонентной карбоксиметилцеллюлозы не представлены [141]. Подавляющее большинство исследований, проводимых в России касательно эффективности КМЦ для предупреждения спаек, не соответствуют требованиям доказательной медицины, а также выполнены на основе субъективных оценок спаек без статистических расчетов и содержат ошибки интерпретации, поэтому уровень их доказательности следует признать крайне низким [1, 3, 5].

Intercoat™ (Oxiplex®/AP). Поскольку КМЦ не снижает тромбообразование в месте своего приложения, что может быть объяснено уже упомянутым взаимодействием с сывороточными белками, но при этом обладает высокой поверхностной адгезией, разработчики противоспаечных средств Liu Linshu и R.A. Berg из компании Fziomed (Калифорния, США) предложили использовать свойство КМЦ образовывать высокомолекулярные комплексы с полимерами по-другому: связать ее с материалом, который практически не взаимодействует с белками [108]. В качестве такого материала они выбрали полиэтиленоксид (ПЭО), неионный водорастворимый полимер, широко используемый для стабилизации коллоидных растворов, в качестве компонента лекарственных средств и как покрытие для многих материалов с целью ограничения их контакта с белками [65]. Фибрин, фибриновые матриксы и прекурсоры фибриновых мостиков крайне плохо взаимодействуют с ПЭО [48, 65]. Пространственные силы отталкивания между ПЭО и белками в водных растворах предотвращают связывание их, например, в комплекс ПЭО-фибрин [65, 108]. Более того, ПЭО эффективно препятствует агрегации тромбоцитов [102]. Однако, именно благодаря плохому связыванию с белками ПЭО не удерживается на поверхности серозы, что при монокомпонентном использовании проявляется его крайне незначительным противоспаечным эффектом [125, 140].

По замыслу разработчиков материала, объединение КМЦ и ПЭО позволяет взаимно компенсировать недостатки каждого из компонентов с тем, чтобы получить синергию полезных свойств [107, 108]. Связав вместе КМЦ и ПЭО, разработчики решили две важные задачи:

- Использовали высокие адгезивные свойства КМЦ для прикрепления ПЭО к поверхности серозы,
- Получили в виде ПЭО-пленки эффективный барьер для ограничения распространения фибрина и предупреждения образования белковых мостиков между поверхностями тканей.

Полученный в результате гидрогель под названием Intercoat™ (Oxiplex®/AP) представляет собой сложный двухкомпонентный сополимер в состоянии микрофазной сепарации, когда компоненты химически связаны между собой и структурно упакованы в жидком растворе [104]. Компоненты этого средства не смешиваются между собой на молекулярном уровне, а формируют сеть взаимопроникающих полимеров, находятся в равновесном состоянии и при аппликации на поверхность образуют устойчивое к растворению барьерное покрытие. Добавляемый в материал хлорид кальция создает ионный комплекс с ПЭО, повышает его вязкость и стабилизирует молекулярную структуру материала в целом [107].

Добавление ПЭО к карбоксиметилцеллюлозе позволило уйти от принципа гидрофлотации к принципу защитной гидрогелевой мембраны. При нанесении геля Intercoat™ (Oxiplex®/AP) на поверхность ткани ПЭО высвобождается из толщи геля, в результате чего создается двухслойная структура в виде оболочки из КМЦ, покрытой ПЭО, который в свою очередь играет роль ингибитора отложения тромбообразующих белков на поверхности тканей, тормозит реакцию «белок-белок» и исключает белковую преципитацию [111].

Как показали клинические испытания, гель Intercoat™ абсорбируется в течение 6 недель. В некоторых случаях, когда большой объем геля применяется в виде многослойной аппликации на место хирургического повреждения (или при эндометриозе IV ст.), возможны наблюдения желатиноподобного материала в зонах приложения геля или в естественных синусах брюшной полости [151]. В двух контролируемых рандомизированных слепых клинических испытаниях сополимера КМЦ-ПЭО у пациенток по поводу хирургии яичников было показано достоверное улучшение по шкале AFS/ASRM в испытываемой группе, хотя и не во всех клинических ситуациях. Из-за того, что гель Intercoat/Oxiplex не показал своих преимуществ у пациентов с IV стадией эндометриоза [111], эксперты Кокрейновского сотрудничества придерживаются сдержанной оценки эффективности гелей на основе сложной смеси КМЦ/ПЭО [73]. В то же время благодаря простоте способа доставки в зону операции Intercoat™ (Oxiplex®/AP) утвержден Европейской

Комиссией для применения в абдоминальной и гинекологической хирургии [143].

Выводы

Спаечный процесс представляет собой существенную клиническую проблему, создающей серьезную финансовую нагрузку на пациентов и здравоохранение. Хотя барьерные противоспаечные средства и могут эффективно снижать развитие постоперационных спаек, они не способны полностью компенсировать плохое выполнение хирургической техники и скрытые повреждения перитонеума. Как следует из вышесказанного, успех в преодолении проблемы спаек заключается в сочетании качественного выполнения хирургической техники вмешательства (в первую очередь – применение минимально травматичных хирургических методик) с интраоперационной истилляцией поликомпонентного противоспаечного барьерного геля, эффективность которого подтверждена строгими клиническими испытаниями высокого уровня доказательности.

На основе этой вполне очевидной истины Ph. Koninckx и Л.В. Адамян предлагают доступную для реализации стратегию эффективного предотвращения послеоперационных спаек:

I. Качественная хирургическая техника, в данном случае лапароскопическая;

II. Сбалансированное кондиционирование брюшной полости с помощью газовой смеси состава 86% CO₂ + 10% NO₂ + 4% O₂ с поддержанием температуры брюшины на уровне +30 °С;

III. Послеоперационный лаваж для увлажнения поверхности брюшины и удаления тканевых фрагментов, инфекционных загрязнений и сгустков крови;

IV. Интраперитонеальное применение дексаметазона для снижения пролиферации фибробластов;

V. Применение барьерного противоспаечного средства.

По их мнению, основанному на опытных данных, следование представленным рекомендациям обещает полную, сто процентную победу над спайками [89].

Продолжающиеся исследования обещают все более эффективные средства в борьбе со спайками. Противоспаечный эффект барьерных гелей и пленок может быть усилен включением в их структуру новых фармакологических агентов, что позволит и далее снижать вероятность спаечного процесса [150]. Гибридные решения такого рода способны создавать эффект синергии, однако они должны быть тщательно проверены на безопасность и клиническую эффективность.

По мере того, как текущие исследования продолжают раскрывать тайны спаечного процесса, все больше эффективных противоспаечных мероприятий и средств будут доступны для хирургии.

Список литературы

1. **Альев Ш.А., Сирматова Л.И., Кислицына Э.М., Шестакова И.М.** Новый подход к профилактике спаечного процесса в оперативной гинекологии. Материалы X юбилейного всероссийского форума «Мать и дитя»; 29 сентября – 2 октября, 2009; Москва. Доступно по: <http://www.mesogel.ru/surgeon/aluev2009.pdf>. Ссылка активна на 27.10.2016
2. **Воробьев А.А., Баринаева Е.А., Баринов А.С., Писарев В.Б., Москвичев С.М., Желтобрюхов В.Ф.** Патент на изобретение №2202279/ 23.05.2001. Бюл. №11. Способ оценки спаечного процесса. Доступно по: <http://bd.patent.su/2202000-2202999/pat/serv/servleta895.html>. Ссылка активна на 27.10.2016
3. **Крутова В.А., Макаренко Л.В., Авагимова О.В., Кравцов И.И., Кравцова Н.А.** Реабилитация больных бесплодием, перенесших хирургическое лечение генитального эндометриоза. Кубанский научный медицинский вестник. 2012, №4, стр. 60-64
4. **Маилова К.С., Осипова А.А., Корона Р. Бинда М., Конинкс Ф., Адамян Л.В.** Факторы, влияющие на образование спаек при лапароскопических операциях. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2012. № 4 (123). Выпуск 17. стр. 201-206
5. **Суковатых Б.С., Мясников А.Д., Бежин А.И., Лазаренко В.А., Липатов В.А., Дубонос А.А., Жуковский В.А., Вербицкий Д.А.** Эффективность антиспаечного средства с барьерным действием "Мезогель" после рассечения спаек у пациентов с острой спаечной кишечной непроходимостью. Вестник хирургии, 2008; т. 167, №5: стр. 29-32
6. **Adhesion Barrier Study Group.** Prevention of postsurgical adhesions by INTERCEED (TC7), an absorbable adhesion barrier: a prospective randomized multicenter clinical study. *Fertil. Steril.* 1989; 51(6): 933–938. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60721-5
7. **Adhesion Scoring Group.** Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring system. *Fertil. Steril.* 1994; 62(5): 984–988. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57062-9
8. **Ahmad G., O'Flynn H., Hindocha A., Watson A.** Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD000475, 2015. doi: 10.1002/14651858.cd000475.pub3
9. **American Fertility Society.** The AFS classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil. Steril.* 1988; 49(6): 944–955. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59942-7
10. **Avital S., Bollinger T.J., Wilkinson J.D., Marchetti F., Hellinger M.D., Sands L.R.** Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Dis. Colon. Rectum.* 2005; 48(1): 153–157. doi: 10.1007/s10350-004-0748-z
11. **Avsar F., Sahin M., Aksoy F., Avsar A.F., Aköz M., Hengirmen S., Bilici S.** Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am. J. Surg.* 2001; 181(6): 512–515. doi:10.1016/s0002-9610(01)00617-1
12. **Azziz R.** Microsurgery alone or with INTERCEED Absorbable Adhesion Barrier for pelvic sidewall adhesion re-formation. The INTERCEED (TC7) Adhesion Barrier Study Group II. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993; 177(2): 135-139. doi: no data.
13. **Beck D.E., Cohen Z., Fleshman J.W., Kaufman H.S., van Goor H., Wolff B.G.;** Adhesion Study Group Steering Committee. A prospective, randomised, multicenter, controlled study of the safety of seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis. Colon. Rectum* 2003; 46(10): 1310–1319. doi: 10.1007/s10350-004-6739-2
14. **Becker J.M., Dayton M.T., Fazio V.W., Beck D.E., Stryker S.J., Wexner S.D., Wolff B.G., Roberts P.L., Smith L.E., Sweeney S.A., Moore M.** Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate based bioresorbable membrane: a prospective, randomised, double-blind multicenter study. *J. Am. Coll. Surg.* 1996; 183(4): 297–306. doi:10.1016/s0090-3671(08)70461-0
15. **Berkkanoglu M., Zhang L., Ulukus M., Cakmak H., Kayisli U.A., Kursun S., Arici A.** Inhibition of chemokines prevents intraperitoneal adhesions in mice. *Hum. Reprod.* 2005; 20(11): 3047–3052. doi: 10.1093/humrep/dei182
16. **Binda M.M.** Humidification during laparoscopic surgery: overview of the clinical benefits of using humidified gas during laparoscopic surgery. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 292(5): 955-971. doi: 10.1007/s00404-015-3717-y
17. **Binda M.M., Molinas C.R., Bastidas A., Koninckx P.R.** Effect of reactive oxygen species scavengers, antiinflammatory drugs, and calcium-channel blockers on carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model. *Surg Endosc.* 2007; 21(10):1826-34. doi: 10.1007/s00464-007-9296-7
18. **Binda M.M., Molinas C.R., Koninckx P.R.** Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum. Reprod.* 2003; 18(12): 2503–2507. doi: 10.1093/humrep/deg481
19. **Bronson R.A., Wallach E.E.** Lysis of periadnexal adhesions for correction of infertility. *Fertil. Steril.* 1977; 28(6): 613-619. doi: no data.
20. **Buckenmaier C.C. 3rd, Pusateri A.E., Harris R.A., Hetz S.P.** Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. *Am. Surg.* 1999; 65(3): 274-282. doi: no data.
21. **Cahill R.A., Wang J.H., Soohkai S., Redmond H.P.** Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery* 2006; 140(1): 108–112. doi: 10.1016/j.surg.2006.01.020
22. **Chapman W.C., Lockstadt H., Singla N., Kafie F.E., Lawson J.H.** Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical evaluation of recombinant human thrombin in multiple surgical indications. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4(9): 2083–2085. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02067.x
23. **Chegini N., Kotseos K., Zhao Y., Ma C., McLean F., Diamond M.P., Holmdahl L., Burns J.** Peritoneal Healing and Adhesion Multiuniversity Study Group. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *Fertil. Steril.* 2001; 76(6): 1212–1219. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02875-8
24. **Chegini N., Rong H., Bennett B., Stone I.K.** Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1999; 6(3): 153–157. doi:10.1016/s1071-5576(99)00007-6
25. **Chen M.D., Teigen G.A., Reynolds H.T., Johnson P.R., Fowler J.M.** Laparoscopy versus laparotomy: an evaluation of adhesion formation after pelvic and paraaortic lymphadenectomy in a porcine model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178(3): 499–503. doi:10.1016/s0002-9378(98)70428-4
26. **Cheong Y.C., Laird S.M., Li T.C., Shelton J.B., Ledger W.L., Cooke I.D.** Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum. Reprod. Update* 2001; 7(6): 556–566. doi: 10.1093/humupd/7.6.556

27. **Chin L., Calabro A., Walker E., Derwin K.A.** Mechanical properties of tyramine substituted-hyaluronan enriched fascia extracellular matrix. *J. Biomed. Mater. Res.* 2012; 100(3): 786–793. doi: 10.1002/jbm.a.34025
28. **Chowdhury S.M., Hubbell J.A.** Adhesion prevention with anicrod released via a tissue-adherent hydrogel. *J. Surg. Res.* 1996; 61(1): 58–64. doi: 10.1006/jsre.1996.0081
29. **Coccolini F., Ansaloni L., Manfredi R., Campanati L., Poiasina E., Bertoli P., Capponi M.G., Sartelli M., Di Saverio S., Cucchi M., Lazzareschi D., Pisano M., Catena F.** Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery. *World J. Emerg. Surg.* 2013; 8(1): 6 P. 1-5. doi: 10.1186/1749-7922-8-6
30. **Cohen Z., Senagore A., Dayton M., Koruda M.J., Beck D.E., Wolff B.G., Fleshner P.R., Thirlby R.C., Ludwig K.A., Larach S.W., Weiss E.G., Bauer J.J., Holmdahl L.** Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol/sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: a prospective, randomised, evaluator-blinded multicenter study. *Dis. Colon Rectum* 2005; 48(6): 1130–1139. doi: 10.1016/s0090-3671(08)70461-0
31. **Corson S.L., Batzer F.R., Gocial B., Kelly M., Gutmann J.N., Maislin G.** Intraobserver and inter-observer variability in scoring laparoscopic diagnosis of pelvic adhesions. *Hum. Reprod.* 1995; 10(1): 161–164. doi: 10.1093/humrep/10.1.161
32. **Cubukcu A., Alponat A., Gonullu N., Ozkan S., Erçin C.** An experimental study evaluating the effect of Mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *J. Surg. Res.* 2001; 96(2): 163–166. doi: 10.1006/jsre.2000.6059
33. **de la Portilla F., Ynfante I., Bejarano D., Conde J., Fernández A., Ortega J.M., Carranza G.** Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis. Colon. Rectum* 2005; 47(12): 2157–2161. doi: 10.1007/s10350-004-0741-6
34. **De Leon F., Toledo A., Sanfilippo J., Yussman M.A.** The prevention of adhesion formation by nonsteroidal antiinflammatory drugs: an animal study comparing ibuprofen and indomethacin. *Fertil. Steril.* 1984; 41(4): 639–642. doi: 10.1016/s0015-0282(16)47792-7
35. **de Virgilio C., Elbassir M., Hidalgo A., Schaber B., French S., Amin S., Stabile B.E.** Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *Am. J. Surg.* 1999; 178(6): 577–80. doi: 10.1016/s0002-9610(99)00237-8
36. **De Wilde R.L., Brölmann H., Koninckx P.R., Lundorff P., Lower A.M., Wattiez A., Mara M., Wallwiener M.** The Anti-Adhesions in Gynecology Expert Panel (ANGEL). Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol. Surg.* 2012; 9(4): 365–368. doi: 10.1007/s10397-012-0764-2
37. **DeCherney A.H., diZerega G.S.** Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg. Clin. North. Am.* 1997; 77(3): 671–688. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70574-0
38. **Di Saverio S., Coccolini F., Galati M.;** Group of authors. 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; 8(1): 42. doi: 10.1186/1749-7922-8-42
39. **Diamond M.P.** Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Seprafilm Adhesion Study Group. Fertil. Steril.* 1996; 66(6): 904–910. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58716-0
40. **Diamond M.P.** Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. *The Sepracoat Adhesion Study Group. Fertil. Steril.* 1998; 69(6): 1067–1074. DOI:10.1016/S0015-0282(98)00057-0
41. **Diamond M.P., DeCherney A.H., Linsky C.B., Cunningham T., Constantine B.** Adhesion reformation in the rabbit uterine horn model. I. Reduction with carboxymethylcellulose. *Int. J. Fertil.* 1988; 33(5): 372–375. doi: no data.
42. **Diamond M.P., DeCherney A.H., Linsky C.B., Cunningham T., Constantine B.** Assessment of carboxymethylcellulose and 32% dextran 70 for prevention of adhesions in a rabbit uterine horn model. *Int. J. Fertil.* 1988; 33(4): 278–282. doi: no data.
43. **Diamond M.P., Daniell J.F., Johns D.A.** Operative Laparoscopy Study Group. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. *Fertil. Steril.* 1991; 55(4): 700–704. doi: no data.
44. **Diamond M.P., Luciano A., Johns D.A., Dunn R., Young P., Bieber E.** Reduction of postoperative adhesions by N,O-carboxymethylchitosan: a pilot study. *Fertil. Steril.* 2003; 80(3): 631–636. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00759-3
45. **Dik W., McAnulty R., Versnel M., Naber B., Zimmermann L., Laurent G., Mutsaers S.** Short course dexamethasone treatment following injury inhibits bleomycin induced fibrosis in rats. *Thorax.* 2003; 58(9): 765–771. doi:10.1136/thorax.58.9.765.
46. **diZerega G.S.** Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: *Peritoneal Surgery.* Springer Verlag, NY, 2000; pp 3-37. doi: 10.1007/978-1-4612-1194-5_1
47. **diZerega G.S., Coad J., Donnez J.** Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel. *Fertil. Steril.* 2007; 87(3): 485–489. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1505
48. **diZerega G.S., Cortese S., Rodgers K.E., Block K.M., Falcone S.J., Juarez T.G., Berg R.** A Modern Biomaterial for Adhesion Prevention. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2007; 81(1): 239–250. doi: 10.1002/jbm.b.30659
49. **diZerega G.S., Verco S.J., Young P., Kettel M., Kobak W., Martin D., Sanfilippo J., Peers E.M., Scrimgeour A., Brown C.B.** A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Hum. Reprod.* 2002; 17(4): 1031–1038. doi: 10.1093/humrep/17.4.1031
50. **Elkins T.E., Bury R.J., Ritter J.L., Ling F.W., Ahokas R.A., Homsey C.A., Malinak L.R.** Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. I. *Fertil. Steril.* 1984; 41(6): 926–928. doi:10.1016/s0015-0282(16)47909-4
51. **Elkins T.E., Ling F.W., Ahokas R.A., Abdella T.N., Homsey C.A., Malinak L.R.** Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. II. *Fertil. Steril.* 1984; 41(6): 929–932. doi: 10.1016/s0015-0282(16)47910-0
52. **Ellis H.** The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg. Gynecol.* 1971; 133(3): 497–511. doi: no data.
53. **Ellis H.** The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur. J. Surg. Suppl.* 1997; (577): 5–9. doi: no data.
54. **Farley D.R., Greenlee S.M., Larson D.R., Harrington J.R.** Double-blind, prospective, randomized study of warmed, humidified

carbon dioxide insufflation vs standard carbon dioxide for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Arch. Surg.* 2004; 139(7): 739–743; discussion 743–744. doi: 10.1001/archsurg.139.7.739

55. **Farquhar C., van de Kerckhove P., Watson A., Vail A., Wiseman D.** Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2002(4); P. 1-34. CD000475. doi: 10.1002/14651858.cd000475

56. **Fazio V.W., Cohen Z., Fleshman J.W.** Reduction in adhesive small-bowel obstruction by seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis. Colon. Rectum* 2006; 49(1): 1–11. doi: 10.1007/s10350-005-0268-5

57. **Fevang B.T.S., Fevang J., Lie S.A., Søreide O., Svanes K., Viste A.** Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction. *Ann. Surg.* 2004; 240(2): 193–201. doi: 10.1097/01.sla.0000132988.50122.de

58. **Flessner M.F.** The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005; 288(3): F433–F442. doi: 10.1152/ajprenal.00313.2004

59. **Fredericks C.M., Kotry I., Holtz G., Askalani A.H., Serour G.I.** Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155(3): 667–670. doi: 10.1016/0002-9378(86)90304-2

60. **Gago L.A., Saed G.M., Wang R.X., Kruger M., Diamond M.P.** Effects of oxidized regenerated cellulose on the expression of extracellular matrix and transforming growth factor-beta1 in human peritoneal fibroblasts and mesothelial cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189(6): 1620–1625; discussion 1625–6. doi: 10.1016/j.ajog.2003.08.018

61. **Garrard C.L., Clements R.H., Nanney L., Davidson J.M., Richards W.O.** Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 1999; 13(1): 10–13. doi: 10.1007/s004649900887

62. **Garrett Q., Simmons P.A., Xu S., Vehige J., Zhao Z., Ehrmann K., Willcox M.** Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48(4): 1559–1567. doi: 10.1167/iovs.06-0848

63. **Gauwerky J.F., Heinrich D., Kubli F.** Complications of intraperitoneal dextran application for prevention of adhesions. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* 1986; 7(3): 93–97. doi: no data.

64. **Golan A., Winston R.M.L.** Blood and intraperitoneal adhesion formation in the rat. *J. Obstet. Gynaec.*, 1989; 9(3): 248–252. doi: 10.3109/01443618909151053

65. **Golander C.G., Herron J.N., Claesson K.L., Stenius P., Andrade J.D.** Properties of immobilized PEG films and the interaction with proteins: experiments and modeling. In: Harris JM (editor). *Poly (ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*. New York: Plenum; 1992. pp 221–245.

66. **Gómez-Gil V., García-Honduvilla N., Pascual G., Rodríguez M., Buján J., Bellón J.M.** Peritoneal adhesion formation and reformation tracked by sequential laparoscopy: optimizing the time point for adhesiolysis. *Surgery.* 2010; 147(3): 378–91. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.011.

67. **Gutt C.N., Oniu T., Schemmer P., Mehrabi A., Büchler M.W.** Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg. Endosc.* 2004; 18(6): 898–906. doi: 10.1007/s00464-005-0718-0

68. **GYNECARE INTERCEED® ABSORBABLE ADHESION BARRIER.** Essential Product Information EPI CR Approved 2-25-09

69. **Haney A., Hesla J., Hurst B., Kettel L.M., Murphy A.A., Rock J.A., Rowe G., Schlaff W.D.** Expanded polytetrafluoroethylene

(Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil. Steril.* 1995; 63(5): 1021–1026. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57541-4

70. **Haney A.F., Doty E.** A barrier composed of chemically cross-linked hyaluronic acid (Incert) reduces postoperative adhesion formation. *Fertil. Steril.* 1998; 70(1): 145–151. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00116-2

71. **Hermans M.H., Brown L., Darmoc M.** Adhesion prevention in an intraperitoneal wound model: performance of two resorbable hemostats in a controlled study in rabbits. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2012; 100(6): 1621–1626. doi: 10.1002/jbm.b.32730

72. **Hill-West J.L., Chowdhury S.M., Sawhney A.S., Pathak C.P., Dunn R.C., Hubbell J.A.** Prevention of postoperative adhesions in the rat by in situ photopolymerization of bioresorbable hydrogel barriers. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83(1): 59–64. doi: 10.1073/pnas.91.13.5967

73. **Hindocha A., Beere L., Dias S., Watson A., Ahmad G.** Adhesion prevention agents for gynaecological surgery: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 1: CD011254. doi: 10.1002/14651858.cd011254

74. **Höckel M., Ott S., Siemann U., Kissel T.** Prevention of peritoneal adhesions in the rat with sustained intraperitoneal dexamethasone delivered by a novel therapeutic system. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1987; 76(6): 306–313. doi: no data.

75. **Holmdahl L., Kotseos K., Bergström M., Falk P., Ivarsson M.L., Chegini N.** Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with adhesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. *Surgery* 2001; 129(5): 626–32. doi: 10.1067/msy.2001.113039

76. **Holmdahl L.E., Al-Jabreen M., Risberg B.** Role of fibrinolysis in the formation of postoperative adhesions. *Wound. Repair. Regen.* 1994; 2(3): 171–176. doi: 10.1046/j.1524-475x.1994.20306.x

77. **Holtz G.** Failure of a nonsteroidal anti-inflammatory agent (ibuprofen) to inhibit peritoneal adhesion reformation after lysis. *Fertil. Steril.* 1982; 37(4): 582–583. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46171-6

78. **Hoshino A., Kawamura Y.I., Yasuhara M., Toyama-Sorimachi N., Yamamoto K., Matsukawa A., Lira S.A., Dohi T.** Inhibition of CCL1-CCR8 interaction prevents aggregation of macrophages and development of peritoneal adhesions. *J. Immunol.* 2007; 178(8): 5296–5304. doi: 10.1016/s0090-3671(08)79025-6

79. **Hulka J.F.** Adnexal adhesions, a prognostic staging and classification system based on a 5-year survey of fertility surgery results at Chapel Hill, North Carolina. *Am. J. Obstet. and Gynecol.* 1982; 144(2): 141–148. doi: 10.1016/0002-9378(82)90615-9

80. **Hulka J.F., Reich H.** *Text book of laparoscopy* Philadelphia: W. B. Saunders 1998; 548 p.

81. **Johns D.A., Ferland R., Dunn R.** Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2003; 10(3): 334–338. doi: 10.1016/s1074-3804(05)60257-5

82. **Johns D.B., Keyport G.M., Hoehler F., diZerega G.S.; Intergel Adhesion Prevention Study Group.** Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil. Steril.* 2001; 76(3): 595–604. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01954-9

83. **Kang B.W., Lee H.S., Oh H.J., Yoon K.C.** Clinical effect of a mixed solution of sodium hyaluronate and sodium carboxymethylcellulose during the transconjunctival approach for orbital wall reconstruction. *Chonnam. Med. J.* 2012; 48(2): 123–127. doi: 10.4068/cmj.2012.48.2.123

84. **Kennedy R., Costain D.J., McAlister V.C., Lee T.D.** Prevention of experimental postoperative peritoneal adhesions by N,O-carboxymethyl chitosan. *Surgery* 1996; 120(5): 866–870. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80096-1
85. **Kim T., Ahn K.H., Choi D.S., Hwang K.J., Lee B.I., Jung M.H., Kim J.W., Kim J.H., Cha S.H., Lee K.H., Lee K.S., Oh S.T., Cho C.H., Rhee J.H.** A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012; 19(6): 731–736. doi: 10.1016/j.jmig.2012.08.003.
86. **Kitano T., Zerwekh J.E., Edwards M.L., Usui Y., Allen M.D.** Viscous carboxymethylcellulose in the prevention of epidural scar formation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991; 16(7): 820–823. doi: 10.1097/00007632-199107000-00023
87. **Koninckx P.R., Binda M.M., Corona R., Molinas C.R.** Postoperative adhesions and their prevention. In: *Reconstructive and Reproductive Surgery in Gynecology* (ed. by Gomel V, Brill A). CRC Press. Informa Healthcare 2010, P. 8–17 doi: 10.3109/9781841847573-3
88. **Koninckx P.R., Corona R., Timmerman D., Verguts J., Adamyan L.** Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J. Ovarian. Res.* 2013; 6(1): 90. doi: 10.1186/1757-2215-6-90
89. **Koninckx P.R., Gomel V., Ussia A., Adamyan L.** Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue. *Fertil. Steril.* 2016; 106(5): 998–1010. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.012
90. **Korell M.** Reduction of adhesion by INTERCEED Barrier and Gortex Surgical Membrane after laparoscopic myomectomy. Presented at 'Möglichkeiten der Adhäsionsprophylaxe', Munich, April 1994.
91. **Kovacs E.J.** Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol. Today* 1991; 12(1): 17–23. doi: 10.1016/0167-5699(91)90107-5
92. **Kovacs E.J., DiPietro L.A.** Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J.* 1994; 8(11): 854–861. doi: no data.
93. **Kucukozkan T., Ersoy B., Uygur D., Gundogdu C.** Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. *ANZ J. Surg.* 2004; 74(12): 1111–1115. doi: 10.1111/j.1445-1433.2004.03261.x
94. **Kusunoki M., Ikeuchi H., Yanagi H., Noda M., Tonouchi H., Mohri Y., Uchida K., Inoue Y., Kobayashi M., Miki C., Yamamura T.** Bioresorbable hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane (Septrafilm) in surgery for rectal carcinoma: a prospective randomised clinical trial. *Surg. Today* 2005; 35(11): 940–945. doi: 10.1007/s00595-005-3061-0
95. **Lamont P.M., Menzies D., Ellis H.** Intra-abdominal adhesion formation between two adjacent deperitonealised surfaces. *Surg. Res. Commun.* 1992; 13(2): 127–130. doi: no data.
96. **Lang R., Baumann P., Jauch K.W., Schmoor C., Weis C., Odermatt E., Knaebel H.P.** A prospective, randomised, controlled, double-blind phase I-II clinical trial on the safety of A-Part Gel as adhesion prophylaxis after major abdominal surgery versus non-treated group. *BMC Surg.* 2010; 10:20. doi: 10.1186/1471-2482-10-20. doi: 10.1186/1471-2482-10-20
97. **Lang R., Baumann P., Schmoor C., Odermatt E.K., Wente M.N., Jauch K.W.** A-Part Gel, an adhesion prophylaxis for abdominal surgery: a randomized controlled phase I-II safety study. *Ann. Surg. Innov. Res.* 2015; 9:5. doi: 10.1186/s13022-015-0014-1.
98. **Larsson B., Lalos O., Marsk L., Tronstad S.E., Bygdeman M., Pehrson S., Joelsson I.** Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1985; 64(5): 437–441. doi: 10.3109/00016348509155163
99. **Lauder C.I., Garcea G., Strickland A., Maddern G.J.** Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject? *Dig. Surg.* 2010; 27(5): 347–358. doi: 10.1159/000314805
100. **Leach R.E., Burns J.W., Dawe E.J., SmithBarbour M.D., Diamond M.P.** Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertil. Steril.* 1998; 69(3): 415–418. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00573-6
101. **Leach R.E., Henry R.L.** Reduction of postoperative adhesions in the rat uterine horn model with poloxamer 407. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162(5): 1317–1319. doi: 10.1016/0002-9378(90)90044-8
102. **Lee J.H., Ju Y.M., Lee W.K., Park K.D., Kim Y.H.** Platelet adhesion onto segmented polyurethane surfaces modified by PEO- and sulfonated PEO-containing block copolymer additives. *J. Biomed. Mater. Res.* 1998; 40(2): 314–323. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(199805)40:2<314::aid-jbm17>3.0.co;2-l
103. **LeGrand E.K., Rodgers K.E., Girgis W., Struck K., Campeau J.D., diZerega G.S., Kiorpes T.C.** Efficacy of tolmetin sodium for adhesion prevention in rabbit and rat models. *J. Surg. Res.* 1994; 56(1): 67–71. doi: 10.1006/jsre.1994.1011
104. **Leibler L.** Theory of Microphase Separation in Block Copolymers. *Macromolecules* 1980; 13(6), P. 1602–1617. doi: 10.1021/ma60078a047
105. **Levy O., Martinowitz U., Oran A., Tauber C., Horoszowski H.** The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1999; 81(11): 1580–1588. doi: no data.
106. **Linsky C.B., Diamond M.P., Cunningham T., Constantine B., DeCherney A.H., diZerega G.S.** Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J. Reprod. Med.* 1987; 32(1): 17–20. doi: no data.
107. **Liu L.S., Berg R.** Chemically activated carboxypolysaccharides and methods for use to inhibit adhesion formation and promote hemostasis. US patent 6,923,961 B2, Aug. 2, 2005
108. **Liu L.S., Berg R.A.** Adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide composite gels. *J. Biomed. Mater. Res.* 2002; 63(3): 326–332. doi: 10.1002/jbm.10211
109. **Liu Y., Li H., Shu X.Z., Gray S.D., Prestwich G.D.** Crosslinked hyaluronan hydrogels containing mitomycin C reduce postoperative abdominal adhesions. *Fertil. Steril.* 2005; 83(suppl 1): 1275–1283. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.09.038
110. **Lucas P., Warejcka D., Young H., Lee B.Y.** Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factorbeta1. *J. Surg. Res.* 1996; 65(2): 135–138. doi: 10.1006/jsre.1996.0355
111. **Lundorff P., Donnez J., Korell M., Audebert A.J., Block K., diZerega G.S.** Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe. *Hum. Reprod.* 2005; 20(2): 514–520. doi: 10.1093/humrep/deh651
112. **Mahdy T., Mohamed G., Elhawary A.** Effect of methylene blue on intra-abdominal adhesion formation in rats. *Int. J. Surg.* 2008; 6(6): 452–455. doi: 10.1016/j.ijsu.2008.08.004

113. **Mais V., Ajossa S., Marongiu D., Peiretti R.F., Guerriero S., Melis G.B.** Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol.* 1995; 86(4 Pt 1): 512-515.
114. **Menzies D., Ellis H.** Intestinal obstruction from adhesions – how big is the problem? *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1990; 72(1): 60–63. doi: no data.
115. **Menzies D., Pascual M.H., Walz M.K., Duron J.J., Tonelli F., Crowe A., Knight A.;** ARIEL Registry. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2006; 88(4): 375–382. doi: 10.1308/003588406x114730
116. **Miller G., Boman J., Shrier I., Gordon P.H.** Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. *Br. J. Surg.* 2000; 87(9): 1240-1247. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01530.x
117. **Molinas C.R., Koninckx P.R.** Hypoxaemia induced by CO₂ or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits. *Hum. Reprod.* 2000; 15(8): 1758–1763. doi: 10.1093/humrep/15.8.1758
118. **Molinas C.R., Mynbaev O., Pauwels A., Novak P., Koninckx P.R.** Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil. Steril.* 2001; 76(3): 560–567. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01964-1
119. **Moore R.G., Partin A.W., Adams J.B., Kavoussi L.R.** Adhesion formation after transperitoneal nephrectomy: laparoscopic vs open approach. *J. Endourol.* 1995; 9(3): 277–280. doi: 10.1089/end.1995.9.277
120. **Nishimura K., Nakamura R., diZerega G.** Ibuprofen inhibition of postsurgical adhesion formation: a time and dose response biochemical evaluation in rabbits. *J. Surg. Res.* 1984; 36(2):115–124. doi: 10.1016/0022-4804(84)90076-3
121. **Nordic Adhesion Prevention Study Group.** The efficacy of Interceed (TC7) * for prevention of reformation of postoperative adhesions on ovaries, fallopian tubes, and fimbriae in microsurgical operations for fertility: a multicenter study. *Fertil. Steril.* 1995; 63(4): 709–714. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57470-6
122. **Okuyama N., Rodgers K.E., Wang C.Y., Girgis W., Oz M., St. Amand K., Pines E., DeCherney A.H., Rose E.A., Cohn D., diZerega G.S.** Prevention of retrosternal adhesion formation in a rabbit model using bioresorbable films of polyethylene glycol and polylactic acid. *J. Surg. Res.* 1998; 78(2): 118–122. doi: 10.1006/jsre.1998.5317
123. **Oncel M., Remzi F.H., Senagore A.J., Connor J.T., Fazio V.W.** Application of Adcon-P or Seprafilm in consecutive laparotomies using a murine model. *Am. J. Surg.* 2004; 187(2): 304–308. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.11.014
124. **Oncel M., Remzi F.H., Senagore A.J., Connor J.T., Fazio V.W.** Liquid antiadhesive product (Adcon-p) prevents post-operative adhesions within the intraabdominal organs in a rat model. *Int. J. Colorectal Dis.* 2003; 18(6): 514–517. doi: 10.1007/s00384-003-0489-9
125. **O'Sullivan D., O'Riordain M., O'Connell R.P., Dineen M., Brady M.P.** Peritoneal adhesion formation after lysis: Inhibition by polyethylene glycol 4000. *Br. J. Surg.* 1991; 78(4): 427-429. doi: 10.1002/bjs.1800780414
126. **Perlitz Y., Oettinger M., Karam K., Lipshitz B., Simon K.** Anaphylactic shock during hysteroscopy using Hyskon solution: case report and review of adverse reactions and their treatment. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1996; 41 (1): 67–69. doi: 10.1159/000292042
127. **Portz D., Elkins T., White R., Warren J., Adadevoh S., Randolph J.** Oxygen free radicals and pelvic adhesions formation: I. Blocking oxygen free radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *Int. J. Fertil.* 1991; 36(1): 39–42. doi: no data.
128. **Rafferty A.T.** Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J. Anat.* 1973; 115(Pt 3): 375-392. doi: 10.1002/bjs.1800601214
129. **Ray N.F., Denton W.G., Thamer M., Henderson S.C., Perry S.** Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J. Am. Coll. Surg.* 1998; 186(1): 1–9. doi: 10.1016/s1072-7515(97)00127-0
130. **Replogle R.L., Johnson R., Gross R.E.** Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: experimental and clinical studies. *Ann. Surg.* 1966; 163(4): 580–588. doi: 10.1016/0022-3468(66)90155-2
131. **Rodgers K., Cohn D., Hotovely A., Pines E., Diamond M.P., diZerega G.** Evaluation of polyethylene glycol/poly(lactic acid) films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models. *Fertil. Steril.* 1998; 69(3): 403–408. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00574-8
132. **Ryan G.B., Grobéty J., Majno G.** Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am. J. Pathol.* 1971; 65(1): 117-48. doi: no data.
133. **Schäfer M., Krähenb L., Büchler M.W.** Comparison of adhesion formation in open and laparoscopic surgery. *Dig. Surg.* 1998; 15(2): 148–152. doi: 10.1159/000018609
134. **Sekiba K.** Use of Interceed(TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. The Obstetrics and Gynecology Adhesion Prevention Committee. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79(4): 518-22. doi: no data.
135. **Sites C.K., Jensen B.A., Glock J.L., Blackman J.A., Badger G.J., Johnson J.V., Brumsted J.R.** Transvaginal ultrasonographic assessment of transvaginal ultrasonographic assessment of Hyskon or lactated Ringer's solution instillation after laparoscopy: randomized, controlled study. *J. Ultrasound Med.* 1997; 16(3): 195–199. doi: no data.
136. **Steinleitner A., Lambert H., Kazensky C., Cantor B.** Poloxamer 407 as an intraperitoneal barrier material for the prevention of postsurgical adhesion formation and reformation in rodent models for reproductive surgery. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77(1): 48–52. doi: no data.
137. **Tan B., Wang J.H., Wu Q.D., Kirwan W.O., Redmond H.P.** Sodium hyaluronate enhances colorectal tumour cell metastatic potential in vitro and in vivo. *British Journal of Surgery* 2001; 88(2): 246–250. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01664.x
138. **Tang C.L., Jayne D.G., Seow-Choen F., Ng Y.Y., Eu K.W., Mustapha N.** A randomised controlled trial of 0.5% ferric hyaluronate gel (Intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery. *Ann. Surg.* 2006; 243(3): 449–455. doi: 10.1016/s0090-3671(08)70215-5
139. **Tang C.L., Seow-Choen F., Fook-Chong S., Eu K.W.** Bioresorbable adhesion barrier facilitates early closure of the defunctioning ileostomy after rectal excision: a prospective, randomised trial. *Dis. Colon. Rectum.* 2003; 46(9): 1200–1207. doi: 10.1007/s10350-004-6716-9
140. **ten Broek R.P., Stommel M.W., Strik C., van Laarhoven C.J., Keus F., van Goor H.** Benefits and harms of adhesion barriers for

abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014; 383(9911): 48–59. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61687-6

141. **Tingstedt B., Isaksson K., Andersson E., Andersson R.** Prevention of abdominal adhesions-present state and what's beyond the horizon? *Eur. Surg. Res.* 2007; 39(5): 259–68. doi: 10.1159/000102591

142. **Toole B.P., Wight T.N., Tammi M.I.** Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(2): 4593–4596. doi: 10.1074/jbc.r100039200

143. **Trew G.S.** Postoperative adhesions and their prevention. *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice* 2006; 6(1): 47–56. doi: 10.1016/j.rigapp.2006.02.001

144. **Vrijland W.W., Tseng L.N.L., Eijkman H.J.M., Hop WC, Jakimowicz JJ, Leguit P, Stassen LP, Swank DJ, Haverlag R, Bonjer HJ, Jeekel H.** Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomised clinical trial. *Ann. Surg.* 2002; 235(2): 193–199. doi: 10.1097/00000658-200202000-00006

145. **Wilson M.S.** Practicalities and costs of adhesions. *Colorectal Dis.* 2007; 9(suppl 2): 60–65. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01360.x

146. **Wiseman D.M.** Possible intergel reaction syndrome (pIRS). *Ann. Surg.* 2006; 244(4): 630–632. doi: 10.1097/01.sla.0000239619.93579.ca

147. **Wiseman D.M., Trout J.R., Diamond M.P.** The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery. *Fertil. Steril.* 1998; 70(4): 702–711. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00270-2

148. **Wiseman D.M., Trout J.R., Franklin R.R., Diamond M.P.** Metaanalysis of the safety and efficacy of an adhesion barrier (Interceed TC7) in laparotomy. *J. Reprod. Med.* 1999; 44(4): 325–331. doi: no data.

149. **Wurster S.H., Bonet V., Mayberry A., Hoddinott M., Williams T., Chaudry I.H.** Intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose administration prevents reformation of peritoneal adhesions following surgical lysis. *J. Surg. Res.* 1995; 59(1): 97–102. doi: 10.1006/jsre.1995.1138

150. **Yeo Y., Ito T., Bellas E., Highley C.B., Marini R., Kohane D.S.** In situ cross-linkable hyaluronan hydrogels containing polymeric nanoparticles for preventing postsurgical adhesions. *Ann. Surg.* 2007; 245(5): 819–824. doi: 10.1097/01.sla.0000251519.49405.55

151. **Young P., Johns A., Templeman C., Witz C., Webster B., Ferland R., Diamond M.P., Block K., diZerega G.** Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: a pilot study. *Fertil. Steril.* 2005; 84(5): 1450–1456. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.04.055

152. **Yu S.L., Singh S., Chen H.W., Chen H.Y., Chen J.J., Chen W.J., Chen H.S., Chen S.C.** Intra-abdominal adhesion formation induces antioxidative injury, enhances cell proliferation, and prevents

complement-mediated lysis. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(3): 388–398. doi: 10.1111/j.1524-475x.2008.00378.x

153. **Zadow J.G., Hill R.D.** The precipitation of proteins by carboxymethyl cellulose. *J. Dairy Res.* 1975; 42(2): 267–75. doi: 10.1017/s0022029900015302

154. **Zeyneloglu H.B., Senturk L.M., Seli E., Oral E., Olive D.L., Arici A.** The role of monocyte chemotactic protein-1 in intraperitoneal adhesion formation. *Hum. Reprod.* 1998; 13(5): 1194–1199. doi: 10.1093/humrep/13.5.1194

155. **Zhou J., Elson C., Lee T.D.** Reduction in postoperative adhesion formation and re-formation after an abdominal operation with the use of N,O-carboxymethyl chitosan. *Surgery* 2004; 135(3): 307–312. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.005

Сведения об авторах

Луцевич Олег Эммануилович, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 ГБОУ БПО МГМСУ Росздрава, г. Москва, д.м.н., Заслуженный врач РФ, e-mail: oleglutsevich@gmail.com

Акимов Владимир Павлович, профессор, заведующий кафедрой хирургии им. Н.Д.Монастырского Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, д.м.н., e-mail: akimov.spbmapo@mail.ru

Ширинский Владислав Геннадьевич, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 ГБОУ БПО МГМСУ Росздрава, г. Москва, д.м.н., e-mail: vlad-liga@rambler.ru

Бичев Александр Алексеевич, консультант, кафедра факультетской хирургии № 1 ГБОУ БПО МГМСУ Росздрава Москва, к.м.н., e-mail: alexanderbichev@gmail.com

Information about the authors

Lutsevich Oleg Emmanuilovich, M.D., Ph.D., professor, Head of Department of Surgery #1, Eudokimov's Moscow Medical-Stomatological University, Moscow, Honored Doctor of Russian Federation, e-mail: oleglutsevich@gmail.com

Akimov Vladimir Pavlovich, M.D., Ph.D., professor, Head of Monastyrsky's Department of Surgery, Mechnikov's North-West State Medical University, Saint-Petersburg, e-mail: akimov.spbmapo@mail.ru

Shirinskiy Vladislav Gennadievich, M.D., Ph.D., professor, Department of Surgery #1, Moscow Medical-Stomatological University named after Eudokimov A.I., Moscow, e-mail: vlad-liga@rambler.ru

Bichev Alexander Alexeevich, Ph.D., consultant, Department of Surgery #1, Eudokimov's Moscow Medical-Stomatological University, Moscow, e-mail: alexanderbichev@gmail.com