

ОБЗОР

УДК 616.38-092

**НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ СПАЕЧНОМ ПРОЦЕССЕ
В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

**Сопуев А.А., Ормонов М.К., Кудаяров Э.Э., Мамбетов А.К.,
Ибраев Д.Ш., Джайнаков А.Ж.**

*Кыргызская государственная медицинская академия, Национальный хирургический центр,
Бишкек, e-mail: sopuev@gmail.com*

Послеоперационный спаечный процесс в брюшной полости представляет серьезную клиническую проблему. В представляемом обзоре даны современные данные о клеточных и гуморальных механизмах, лежащих в основе формирования адгезии, рассмотрены стратегии предотвращения спаечного процесса. В настоящее время известно, что биология восстановления брюшины включает в себя следующие элементы: химические посредники, цитокины, различные типы клеток, деградацию продуктов и протеаз. Хирургическая травматизация приводит к оголению перитонеальной поверхности, субмезотелиальному повреждению и повреждению кровеносных сосудов. При этом возникает одновременная активация коагуляционного каскада и отложение фибрина на перитонеальной поверхности. Гистамин и PGE₂ вызывают повышенную проницаемость кровеносных сосудов в травмированном участке. Серозный экссудат, возникающий вследствие этого, богат воспалительными клетками. Неактивный фибриноген превращается в липкий фибриновый матричный гель, который может развиваться между двумя несвязанными структурами. В нормальных условиях большинство фибриновых соединений лизируются в течение нескольких дней локально высвобождаемыми протеазами фибринолитической системы. Хирургическое вмешательство резко снижает фибринолитическую активность за счет повышения уровня PAI и снижения оксигенации тканей. В итоге, при отсутствии эффективного фибринолитического ответа, существует матрица фибринового геля, которая может служить каркасом для развития зрелой адгезии. Послеоперационный спаечный процесс в брюшной полости представляет собой важную проблему. Послеоперационная спаечная болезнь брюшной полости может оказывать значительный отрицательный эффект на качество жизни пациента, и это бремя он может нести в течение всей жизни. На настоящий момент более глубокое понимание многофакторной природы патогенеза спаечного процесса и растущие знания о влиянии клеточных и молекулярных медиаторов адгезии дают надежду на появление эффективной превентивной стратегии по отношению к спаечному процессу.

Ключевые слова: спаечный процесс, адгезия, брюшная полость, фибринолитическая активность, плазмин, барьерные препараты

**SOME MODERN REPRESENTATIONS ABOUT THE POSTOPERATIVE
ADHESIVE PROCESS IN THE ABDOMINAL CAVITY**

**Sopuev A.A., Ormonov M.K., Kudayarov E.E., Mambetov A.K.,
Ibraev D.Sh., Dzhaynakov A.Zh.**

Kyrgyz State Medical Academy, National Surgical Center, Bishkek, e-mail: sopuev@gmail.com

The postoperative adhesion process in the abdominal cavity is a serious clinical problem. In this review, modern data on the cellular and humoral mechanisms underlying the formation of adhesion are given, strategies for preventing adhesions are considered. Currently, it is known that the biology of peritoneal recovery includes the following elements: chemical mediators, cytokines, various types of cells, degradation of products and proteases. Surgical trauma leads to exposure of the peritoneal surface, submesothelial damage and damage to blood vessels. In this case, simultaneous activation of the coagulation cascade and deposition of fibrin on the peritoneal surface occur. Histamine and PGE₂ cause increased permeability of blood vessels in the injured area. The serous exudate resulting from this is rich in inflammatory cells. Inactive fibrinogen turns into a sticky fibrin matrix gel that can develop between two unrelated structures. Under normal conditions, most fibrinous compounds are lysed within a few days by locally released proteases of the fibrinolytic system. Surgery dramatically reduces fibrinolytic activity by increasing the level of PAI and reducing tissue oxygenation. As a result, in the absence of an effective fibrinolytic response, there is a matrix of fibrin gel, which can serve as a framework for the development of mature adhesion. The postoperative adhesion process in the abdominal cavity is an important problem. Postoperative adhesive disease of the abdominal cavity can have a significant negative effect on the quality of life of the patient and this burden he can bear throughout life. At the moment, a deeper understanding of the multifactorial nature of the pathogenesis of the adhesion process and growing knowledge of the effects of cellular and molecular adhesion mediators give hope for an effective preventive strategy in relation to the adhesion process.

Keywords: adhesion process, adhesion, abdominal cavity, fibrinolytic activity, plasmin, barrier preparations

Представляемый как последствие хирургических вмешательств послеоперационный спаечный процесс в брюшной полости продолжает оставаться сложной проблемой для хирургов и их пациентов.

Послеоперационный спаечный процесс развивается в абдоминальной и тазовой хирургии в ответ на травматизацию брюшины. При повторных хирургических вмешательствах почти всегда встречается

спаечный процесс в брюшной полости [1]. Это подтверждается в проспективном исследовании J.K. Marshall et al., в котором у 210 пациентов, перенесших лапаротомии при одной и более предыдущих абдоминальных операциях – в 93% случаях имелся спаечный процесс в брюшной полости, в отличие от 10,4% случаев спаечного процесса у пациентов без абдоминальных хирургических вмешательств в анамнезе [2].

Цель исследования: определение основных механизмов формирования спаечного процесса в брюшной полости для выбора приоритетных направлений в разработке методов его лечения.

Спектр и стоимость заболеваемости

По мере того как частота операций в брюшной полости во всем мире возрастает, увеличивается и процент спаечной болезни, также увеличивается количество релапаротомий. Учитывая небольшое количество когортных исследований по этой проблеме, в Великобритании сформировали группу Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) по изучению спаечной болезни. В одном из ретроспективных исследований, проведенных SCAR, из 29 970 пациентов в Великобритании через 10 лет после абдоминального хирургического вмешательства 34,6% больных повторно госпитализировались в среднем по 2,1 раза в связи с расстройствами, прямо или косвенно связанными со спаечной болезнью брюшной полости [3].

Наиболее серьезным осложнением спаечной болезни брюшной полости является кишечная непроходимость, составляющая более 40% от всех случаев кишечной непроходимости и 60–70% обструкций тонкой кишки [4]. Спаечный процесс может значительно осложнить безопасность лапаротомного доступа, увеличить риск кровотечений и повреждений тонкой кишки. Вдобавок спаечный процесс может нарушить адекватное хирургическое воздействие, требующее рассечения тканей, пролонгирует время операции [1], а в случаях лапароскопии – затрудняет перитонеальную инсуффляцию. Спаечный процесс также является частой причиной женского бесплодия и диспареунии [4] в дополнение к урологическим дисфункциям [1]. Боли в низу живота, в области таза также связаны со спаечным процессом [5]. Проблема развития спаечного процесса в брюшной полости приводит к масштабным финансовым затратам: в США только за один год по данному поводу было госпитализировано 303 836 пациентов, которые провели в стационаре 846 415 койко-дней. Расходы

на лечение этой группы больных составили 1,3 миллиарда долларов США [3].

Этиология и патогенез

Брюшина. В настоящее время известно, что биология восстановления брюшины включает в себя следующие элементы: химические посредники, цитокины, различные типы клеток, деградацию продуктов и протеаз. Гистологически брюшина состоит из двух слоев: мезотелий, толщиной в один слой клеток, и слой соединительной ткани [6]. Мезотелиальный слой хрупок. После повреждений он восстанавливается по типу одновременной и быстрой дифференцировки по поверхности, а не по типу центростремительной миграции из эпителиальных клеток кожи [7]. Подразумевается, что крупные дефекты заживают так же быстро, как и мелкие. Интересно, что мезотелиальный слой покрыт поверхностно-активным веществом «поверхностно-активный фосфолипид» (SAPL), которое теоретически служит «антипригарным покрытием» [3]. Нормальная брюшная жидкость также содержит многие из белков плазмы. Также имеет место большое количество химических посредников, таких как интерлейкины, интерферон- γ , TNF- α , TGF- β и VEGF [8].

В нормальной брюшной жидкости равным образом циркулируют макрофаги и другие иммунные клетки [9]. Заживление брюшины после хирургического травмирования может протекать по одному из двух сценариев [3]. Первый сценарий предполагает распространение и регенерацию клеток из мезотелиального слоя брюшины. Этот механизм ещё требует четкой конкретизации. То ли это происходит за счёт тотипотентов, лежащих в основе мезенхимальных клеток, или за счёт миграции клеток из другой основы (периферия повреждения, близлежащие участки или через трансформацию клеток в брюшной жидкости) [10]. Второй сценарий сосредоточен на трансформации фибринолиза, образовании перитонеального рубца и представляет интерес в контексте адгезиогенеза.

Роль фибрина. Многие считают, что переломным моментом в формировании адгезии является местный баланс между фибриногенезом и фибринолизом. Хирургическая травматизация или воспаление брюшины приводит к оголению перитонеальной поверхности, субмезотелиальному повреждению и повреждению кровеносных сосудов, тем самым вызывая воспалительный ответ [3; 11]. При этом возникает одновременная активация коагуляционного каскада и отложение фибрина на перитонеальной поверхности [9; 12], что является

дополнительным механизмом адгезиогенеза при любом кровотечении. Такие медиаторы, как гистамин и PGE_2 , вызывают повышенную проницаемость кровеносных сосудов в травмированном участке, также серозный экссудат, возникающий вследствие этого, богат воспалительными клетками [8; 13]. Экссудат также содержит такие субстраты, как фибронектин, гиалуроновая кислота, различные гликозаминогликаны (GAGs) и протеоглики (PGS). Неактивный фибриноген превращается в липкий фибриновый матричный гель, который может развиваться между двумя несвязанными структурами [1; 14].

В нормальных условиях большинство фибриновых соединений лизируются в течение нескольких дней локально высвобождаемыми протеазами фибринолитической системы [10; 15]. Предполагается, что если они сохраняются, фибробласты могут размножаться в матрице субстрата и устанавливать более постоянные связи. Физиологическая фибринолитическая последовательность обычно инициируется плазмином. Плазмин является полностью активной сериновой протеазой, которая происходит из плазминогена путем воздействия на него активаторов плазминогена (PAS) [3]. Один из PA, в частности тканевой активатор плазминогена (tPA), отвечает за выработку 95% плазмينا, генерируемого в ответ на повреждение брюшины [9; 16]. После хирургических вмешательств у мышей под воздействием tPA возрастает склонность к спайкообразованию [8; 17].

При патологических состояниях ингибиторы активаторов плазминогена (PAIs) противодействуют деятельности PA и выработке плазмينا, что в конечном итоге приводит к изменению способностей разлагаться продуктов расщепления фибрина (фибринолиз). При воспалении и повреждении брюшины существует два типа PAI: PAI-1 (основной фибринолитический ингибитор) и PAI-2 [7; 18]. PAI-1 конкретно предотвращает образование плазмينا путем связывания и ингибирования активности tPA и uPA (урокиназоподобного активатора плазминогена). Эти две сериновые протеазы являются основными активаторами фибринолиза, и, таким образом, ингибирование PAI-1 предотвращает деградацию фибрина. Хирургическое вмешательство резко снижает фибринолитическую активность за счет повышения уровня PAI и снижения оксигенации тканей [3; 19]. В итоге, при отсутствии эффективного фибринолитического ответа, существует матрица фибринового геля, которая может служить каркасом для развития зрелой адгезии.

Сотовые плееры. В течение 24 часов после травмы обнаруживаются первичные воспалительные клетки, преимущественно нейтрофилы, которые количественно характеризуются преобладанием макрофагов. Интересно, что макрофаги, обнаруженные в месте повреждения брюшины в момент хирургического вмешательства, отличаются от резидентных макрофагов. Эти постхирургические макрофаги выделяют циклооксигеназы, метаболиты липоксигеназы, активаторы плазминогена (PA), ингибиторы активаторов плазминогена (PAI), коллагеназу, эластазу, интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли (TNF), лейкотриен V_4 и простагландин E_2 [1; 3]. У них также есть возможность привлекать к месту повреждения новые мезотелиальные клетки [10; 20].

В частности, перитонеальные макрофаги были вовлечены в запуск иммунной реакции формирования адгезии. У них есть уникальная система аутокринной активации, благодаря которой хемокин (CCL1) и его рецептор (CCR8) высвобождаются в ответ на повреждение тканей. Миграция перитонеальных макрофагов (и развитие спаек) была прервана, а частота возникновения адгезии снижена за счет отмены взаимодействия CCL1 / CCR8 [9].

Есть некоторые доказательства того, что фибробласты играют основную роль в формировании адгезии. Содержание фибробластов увеличивается на второй неделе после травмы с последующим включением в процесс сосудистых структур и элементов соединительной ткани [7; 21; 22]. Через три недели развитие адгезии становится довольно заметным [6]. Для изучения этого явления фибробласты были изолированы от нормальной брюшины и спаек, при этом было обнаружено, что фибробласты заметно различались по своему фенотипу [3]. Были отмечены эффекты гипоксии и влияние трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β) на экспрессию некоторых из этих продуктов в фибробластах, что свидетельствует о некотором, но не исключительном, регуляторном влиянии их на этот путь [5].

Также были обнаружены более высокие уровни дегранулированных тучных клеток при наличии спаечного процесса у крыс [8; 20] и ранний выпуск тучными клетками сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые, как полагают, играют важную роль в развитии адгезии [3; 23]. Дальнейший анализ клеточных элементов спаечного процесса показал наличие инфилтратов макрофагов и T-клеток, количество которых не меняется в зависимости от зрелости адгезии [9; 24]. В этой характеристике процесса хронического воспаления

предполагается, что Т-клетки могут играть роль проводящих путей, которые поддерживают спайки, и позволяют рассматривать спаечный процесс как динамический процесс в ремоделировании тканей [8; 25]. Конечно, ясно, что спайки могут повторно формироваться после адгезиолиза [1; 3; 7].

Инфильтрация Т-клеток и закрепление хронического воспаления в брюшине протекают под влиянием многих посылов, включая стимулирующие эффекты ИЛ-6 и других цитокинов [3]. Т-клеточное истощение, а также эксперименты по адаптивному переносу подтвердили, что для формирования адгезии необходимо присутствие CD4⁺ альфа- и бета- Т-клеток и продукция противовоспалительных цитокинов, зависящая от Т-клеток (ИЛ-17 и др.) [5]. Поскольку многие нарушения формирования фиброзной ткани имеют общую этиологию Т-клеточных нарушений при защите хозяина, спайки представляют собой пример этого.

Гуморальные посредники. Иммунные ответы, в том числе клеточный трафик, осуществляются на клеточном уровне путем организованного высвобождения цитокинов и хемокинов. Представляет ли формирование адгезии аномальную или неупорядоченную версию заживления брюшины, можно рассмотреть, изучая роли различных сигнальных молекул, которые появляются по ходу процесса.

TGF-бета. Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) является наиболее изученным цитокином в патофизиологии развития адгезии и был предложен в качестве основного профибротического посредника процесса [8]. В эксперименте на животных было показано, что внутривентральное введение TGF- β приводит к прогрессированию спаечного процесса по сравнению с контрольной группой, где TGF- β не вводился. У животных, которым вводились нейтрализующие TGF- β антитела, отмечалось снижение спаечного процесса [3]. У людей эти процессы более противоречивы. *In vitro* TGF- β уменьшает фибринолитические свойства брюшины, важный элемент в расформировании ранних спаек [6]. Интересно, что это также наблюдалось в ткани брюшины человека в виде экспрессии TGF- β , коварирующей с PAI-1, который является основным фибринолитическим ингибитором. Пациенты с более обширным спаечным процессом имели более высокие концентрации TGF- β в брюшной полости [5].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) известен как мощный ангиогенный фактор и может играть роль в развитии спаечного процесса [1; 3]. Это фактор также

непосредственно вовлечен в ранние воспалительные процессы и заживление раны за счет функции фибробластов [3; 6]. В эксперименте на животных было показано, что интраперитонеальное введение антител к VEGF приводит к снижению частоты прогрессирующих спаек [3; 7].

Интерлейкины. Другие медиаторы, такие как интерлейкины, привлекают к себе внимание при учете их роли в развитии спаечного процесса. При сравнительном анализе уровня интерлейкина-1 (ИЛ-1) в сыворотке крови и брюшной жидкости обнаружено, что у послеоперационных пациентов концентрация интерлейкина в брюшной жидкости значительно возрастает, что указывает на возможное местное действие этого медиатора [6]. Экспериментальные крысы, получавшие до операции анти-ИЛ-1, имели меньше послеоперационных спаек, чем контрольные животные [7]. Основываясь на этих и других наблюдениях, вероятный механизм воздействия ИЛ-1 состоит в том, чтобы способствовать образованию адгезии путем увеличения отложений фибрина, уменьшения фибринолиза и стимулирования мезотелизации структуры [3].

Интерлейкин-6, интерлейкин-8 и интерлейкин-10 теоретически участвуют в модуляции клеточного ответа на повреждение брюшины, однако полная их роль в этом процессе все еще не ясна [3]. Основными клетками, секретирующими в брюшную полость ИЛ-6, являются мезотелиальные клетки, которые при наличии воспалительного процесса производят большое количество этого цитокина [1]. Интерлейкин-6 известен как агент, обладающий про- и противовоспалительным действием. В комплексе со своим рецептором (ИЛ-6/sIL-6R), обнаруженным на вторгающихся нейтрофилах, ИЛ-6 влияет на сдвиг от нарастания количества лейкоцитов в острой фазе воспаления до притока устойчивых мононуклеарных лейкоцитов [7]. Недавнее экспериментальное исследование на лабораторных мышах показало, что введение холодного солевого раствора в брюшную полость уменьшало интенсивность спаечного процесса, и это коррелировало с более низким сывороточным ИЛ-6 и повышенным ИЛ-10 [8]. Интраперитонеальное введение экзогенного ИЛ-10 может быть показано для уменьшения интенсивности послеоперационного спаечного процесса. Это было подтверждено в эксперименте на лабораторных мышах [9].

Фактор некроза опухолей-альфа. Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) способен стимулировать выработку интерлейкинов мезотелиальными клетками [9], и высокие уровни TNF- α в перитонеальной

жидкости и сыворотке крови после хирургического вмешательства коррелировали с тяжестью адгезии у крыс [3]. Тем не менее введение нейтрализующих антител против TNF- α не привело к снижению интенсивности спаечного процесса и требует дальнейшего изучения [7].

Матричные металлопротеиназные ферменты (ММР) и тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ (ТИМП) варьируют между индивидуумами. Более низкие уровни ТИМП-2 в перитонеальной жидкости и сыворотке являются защитными [3].

Профилактика

Огромные усилия предпринимались в поисках путей уменьшения интенсивности спаечного процесса как в лабораторных условиях, так и в операционных залах. Наиболее распространенными на современном этапе являются методы использования барьерных средств между или над поврежденными поверхностями, введение фармакологических агентов или их комбинация. Наше внимание в этот раз было сосредоточено на методах прерывания и модификации клеточного перитонеального заживления.

Барьеры. Предотвращение контакта двух травмированных поверхностей за счет механического барьера является постоянной темой усилий по снижению адгезии. Многие придерживаются мнения, что критические события в формировании адгезии происходят в течение первых 7 суток [4; 11; 12], поэтому, возможно, барьер должен присутствовать только во время раннего критического окна.

Мезотелиальноклеточный слой брюшины покрыт натуральным противоклейким покрытием – тонкой пленкой поверхностно-активного фосфолипида [10]. Экспериментальное применение экзогенных фосфолипидов было многообещающим; фосфатидилхолин, сфинголипид и галактолипид [5] сократили площади послеоперационной адгезии в исследованиях на животных. В нескольких исследованиях было показано, что фосфатидилхолин оказывает положительное влияние на уменьшение спаечного процесса у крыс [3]. Однако при более высоких концентрациях фосфатидилхолина имеет место побочный эффект в виде нарушений заживления кишечного анастомоза. Применение Полоксамера 407, являющегося гидрофильным полимером и неионным поверхностно-активным веществом, после адгезиотомии на экспериментальной модели животного снизило частоту повторного образования спаек. Это еще предстоит изучить на людях [1].

Гиалуроновая кислота, также называемая гиалуронатом или гиалуронатом, долгое время была объектом исследований как противоспаечное средство. Гиалуроновая кислота – естественный гликозаминогликан, образующий высоковязкий раствор для покрытия серозных поверхностей. В эксперименте при интраоперационном введении одной дозы этого препарата средняя площадь спаечного процесса уменьшалась на 84% по сравнению с контролем [4]. Другие исследования на животных показали, что при применении гиалуроновой кислоты уменьшается интенсивность спаечного процесса. Однако после разделения существующих спаек применение гиалуроновой кислоты не влияет на реформации в спаечном процессе [7].

Введение барьерных препаратов в общую клиническую практику было ограничено несколькими факторами. Хотя некоторые из барьерных препаратов коммерчески доступны, их недостатки включают в себя трудности в подготовке и применении, необходимость абсолютного гемостаза, недостаточную гибкость, сложные методы фиксации продукта и несовместимость с лапароскопическими хирургическими процедурами [3]. Без четкого понимания того, как эти агенты могут мешать нормальному внутрибрюшному заживлению ран, их использование заслуживает осторожности.

Фармакологические методы. С открытием новых компонентов формирования адгезии привлекательной перспективой становится манипулирование клеточной средой для нарушения адгезиогенеза и содействия нормальному брюшинному рассасыванию. Много различных препаратов было использовано в попытке остановить процесс спайкообразования или изменить баланс в пользу фибринолиза и адгезионной резорбции. Препараты могут вводиться системно или, в идеале, локально с минимальным системным эффектом. Брюшинная полость является эффективным пространством для поглощения больших молекул; даже частицы размером с клетку могут проходить через лимфатические лакуны, расположенные в субмезотелиальном слое.

Учитывая имеющуюся информацию о роли воспалительного компонента в патогенезе спайкообразования, было изучено влияние различных стероидных и противовоспалительных препаратов (аспирин, дексаметазон, метилпреднизолон, эстроген, прогестерон и будесонид). Однако эффективность этих агентов не была последовательной в экспериментальных моделях на животных и клинических испытаниях [7-9].

Гепарин был предложен с целью смягчить активацию каскада свертывания

и уменьшить осаждение фибрина, которые способствует процессу формирования адгезии. На экспериментальных моделях животных имели место некоторые свидетельства того, что местное внутрибрюшинное введение малых доз гепарина может привести к уменьшению спаек [3].

Применение трипсина, пепсина или папаина для удаления уже сформированного фибрина, а также механическое его удаление путем лаважа или вручную дало противоречивые и неподтвержденные результаты.

Помимо этого, для интенсификации фибринолиза применяли фибринолитические препараты и плазминоген-активизирующий фактор [13; 14; 17]. Они были эффективны в зависимости от дозировки [3], однако эти препараты ухудшают процесс заживления ран. Поскольку любые фибринолитические препараты могут спровоцировать кровотечение, маловероятно их использование в повседневной практике для предотвращения послеоперационных спаек.

Как противоспаечные препараты могут найти применение некоторые лекарственные средства, предназначенные для других целей, к примеру такие, как митомицин С, паклитаксел, сиролimus и тауролидин. Митомицин С является противоопухолевым антибиотиком, который имеет возможность ингибировать пролиферацию фибробластов в течение нескольких недель *in vitro*. В эксперименте на животной модели митомицин С в комбинации с гиалуроновым гидрогелем был успешно применен в целях снижения спаечного процесса. Также этот препарат был использован местно

в хирургии косоглазия для уменьшения послеоперационного спаечного процесса за счет своей антифибринолитической активности и противоспаечной активности, доказанной в эксперименте на лабораторных крысах. Антипролиферативные препараты, такие как паклитаксел и сиролimus, также могут найти многообещающее применение в девайсах для снижения адгезии. Пленка сшитой гиалуроновой кислоты с внедренным в нее паклитакселем снижала частоту адгезии в экспериментах на крысах. Сиролimus был успешно испытан в эксперименте на лабораторных животных при имплантации PTFE сосудистого трансплантата для снижения забрюшинных спаек. Тауролидин – это препарат с антимикробными и анти-липополисахаридными свойствами и с иммуномодулирующим эффектом через прайминг и активацию макрофагов. Этот препарат также был протестирован в эксперименте на лабораторных животных по части его антиспаечных свойств. Полученные результаты были противоречивы [1; 3; 5]. Резюме отдельных доклинических и клинических испытаний девайсов и лекарственных препаратов приводится в таблице. Учитывая местоположение лекарственной доставки и размещение барьера, есть очевидные последствия по биосовместимости и токсичности любого материала, используемого для предотвращения адгезии [3]. Будущее стратегии предотвращения спаечного процесса, вероятно, наиболее перспективно для девайсов, которые сочетают целевую фармакологию с барьерными функциями.

Избранные клинические и доклинические испытания барьерных и фармакологических методов профилактики спаечного процесса [3]

Название препарата	Ссылка	Модель
Барьерные методы		
Гель Aloe vera	Aysan et al., 2010	Крысы
Соевое масло	Aysan et al., 2010	Крысы
Октил метоксицицинамаг	Aysan et al., 2010	Крысы
Икодекстрин	Di Zerega et al., 2002	Клинические испытания
	Menzies et al., 2006	Клинические испытания
Фосфатидилхолин	Ar'Rajab et al., 1991	Крысы
	Roszga et al., 1990	Крысы
	Snoj et al., 1992, 1993	Крысы
	Treutner et al., 1995	Кролики
SprayGel	Ferland et al., 2001	Свиньи
Полоксамер 407	Steinleitner et al., 1991	Кролики
Interceed	DeLaco et al., 1998	Кролики
	Haney and Doty, 1992	Мыши
Хирургическая мембрана Gore-Tex	Haney and Doty, 1992	Мыши

Окончание таблицы		
Название препарата	Ссылка	Модель
Окисленная регенерированная целлюлоза	Haney and Doty, 1992	Мыши
Гиалуроновая кислота / гиалуронан / гиалуронат и сепрафилм	Многочисленные исследования	Модели включали мышей, крыс, кроликов, а также проводились клинические испытания
Фармакологические методы		
Аспирин	Golan et al., 1995	Крысы
Дексаметазон	Buckenmaier et al., 1999	Крысы
	Gazzaniga et al., 1975	Крысы
	Hockel et al., 1987	Крысы
	Kucukozkan et al., 2004	Кролики
Метилпреднизолон	Gazzaniga et al., 1975	Крысы
Эстроген	Bozkurt et al., 2009	Крысы
Прогестерон	Maurer and Bonaventura, 2003	Морские свинки
Будесонид	Yeo et al., 2003	Кролики
Гепарин	Bahadir et al., 2007	Мыши
	Fukasawa et al., 1991	Кролики
Тканевой активатор плазминогена	Buckenmaier et al., 1999 and others	Крысы
Streptokinase	Buckenmaier et al., 1999	Крысы
Urokinase	Buckenmaier et al., 1999	Крысы
Анкрод	Chowdhury and Hubbell, 1996	Крысы
Митомицин С	Cubukcu et al., 2001 and 2002,	Крысы
	Liu et al., 2005	Крысы
Паклитаксел	Jackson et al., 2002	Крысы
Траниласт	Petrilli et al., 2008	Кролики
Метиленовый синий краситель	Heydrick et al., 2007	Крысы
Тауролидин	Bahadir et al., 2007	Мыши
	Tarhan et al., 2008	Крысы
	Treutner et al., 1995	Кролики

Заключение

Послеоперационный спаечный процесс в брюшной полости в настоящее время представляет собой проблему перво-степенной важности. Послеоперационная спаечная болезнь брюшной полости может оказывать значительный отрицательный эффект на качество жизни пациента, и это бремя он может нести в течение всей жизни. На настоящий момент более глубокое понимание многофакторной природы патогенеза спаечного процесса и растущие знания о влиянии клеточных и молекулярных медиаторов адгезии дают надежду на появление эффективной превентивной стратегии по отношению к спаечному процессу.

Список литературы

1. Филенко Б.П., Земляной В.П., Борсак И.И., Иванов А.С. Спаечная болезнь: профилактика и лечение. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2013. 171 с.
2. Marshall J.K., Tait N., van der Linden J. Laparotomy causes loss of peritoneal mesothelium prevented by humidified CO₂ insufflation in rats. *J. Surg. Res.* 2017. № 220. P. 300–310. DOI: 10.1016/j.jss.2017.06.057.

3. Maciver A.H., McCall M., Shapiro A.M. J. Intra-abdominal adhesions: Cellular mechanisms and strategies for prevention. *International Journal of Surgery.* 2011. № 9. P. 589–594. DOI: 10.1016 / j.ijso.2011.08.008.

4. Адамян Л.В., Козаченко А.В., Кондратович Л.М. Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез // Проблемы репродукции. 2013. Т. 19. № 6. С. 7–13.

5. Дубровина С.О. Спаечный процесс. Ростов н/Д.: ООО «Компания БОГРЕС», 2015. 76 с.

6. Jin X., Ren S., Macarak E., Rosenbloom J. Pathobiological mechanisms of peritoneal adhesions: The mesenchymal transition of rat peritoneal mesothelial cells induced by TGF-β1 and IL-6 requires activation of Erk1/2 and Smad2 linker region phosphorylation. *Matrix Biol.* 2016. № 51. P. 55–64. DOI: 10.1016 / j.matbio.2016.01.017.

7. Torres-De La Roche L.A., Campo R., Devassy R., Di Spiezo Sardo A., Hooker A., Koninckx P., Urman B., Wallwiener M., De Wilde R.L. Adhesions and Anti-Adhesion Systems Highlights. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019. № 11 (2). P. 137–149.

8. Jin X., Ren S., Macarak E., Rosenbloom J. Pathobiological mechanisms of peritoneal adhesions: The mesenchymal transition of rat peritoneal mesothelial cells induced by TGF-β1 and IL-6 requires activation of Erk1/2 and Smad2 linker region phosphorylation. *Chirurgia (Bucur).* 2014. № 109 (3). P. 293–298. DOI: 10.1016 / j.matbio.2016.01.017.

9. van Baal J.O., Van de Vijver K.K., Nieuwland R., van Noorden C.J., van Driel W.J., Sturk A., Kenter G.G., Rikkers L.G., Lok C.A. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. № 500 (3). P. 783–789. DOI: 10.1016/j.tice.2016.11.004.
10. Buțureanu S.A., Buțureanu T.A. Pathophysiology of adhesions. *Tissue Cell.* 2017. № 49 (1). P. 95–105.
11. Сопуев А.А., Мамагов Н.Н., Кудаяров Э.Э., Ибраев Д.Ш., Сыдыков Н.Ж. Анализ активности различных антибактериальных средств на формирование спаечного процесса в брюшной полости // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017. № 4. С. 108–111.
12. Сопуев А.А., Ибраев Д.Ш., Мамагов Н.Н., Абдиев А.Ш. Оценка влияния антисептических средств на формирование спаечного процесса брюшной полости // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. Бишкек, 2016. № 3. С. 80–82.
13. Laukka M., Hoppela E., Salo J., Rantakari P., Gronroos T.J., Orte K., Auvinen K., Salmi M., Gerke H., Thol K., Peuhu E., Kauhanen S., Merilahti P., Hartiala P. Preperitoneal Fat Grafting Inhibits the Formation of Intra-abdominal Adhesions in Mice. *J. Gastrointest Surg.* 2019. № 10. DOI: 10.1007/s11605-019-04425-4.
14. Fu Y., Tsauo J., Sun Y., Wang Z., Kim K.Y., Lee S.H., Kim D.Y., Jing F., Lim D., Song H.Y., Hyun H., Choi E.Y. Developmental endothelial locus-1 prevents development of peritoneal adhesions in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. № 500 (3). P. 783–789. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.158.
15. Montalvo-Javé E.E., Mendoza-Barrera G.E., García-Pineda M.A., Jaime Limón Á.R., Montalvo-Arenas C., Castell Rodríguez A.E., Tapia Jurado J. Histological Analysis of Intra-Abdominal Adhesions Treated with Sodium Hyaluronate and Carboxymethylcellulose Gel. *J Invest Surg.* 2016. № 29 (2). P. 80–87. DOI: 10.3109/08941939.2015.1076911.
16. Wei G., Zhou C., Wang G., Fan L., Wang K., Li X. Keratinocyte Growth Factor Combined with a Sodium Hyaluronate Gel Inhibits Postoperative Intra-Abdominal Adhesions. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. № 17(10). pii: E1611. DOI: 10.3390/ijms17101611.
17. Chaturvedi A.A., Lomme R.M., Hendriks T., van Goor H. Ultrapure alginate gel reduces adhesion reformation after adhesiolysis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2014. № 29 (11). P. 1411–1416. DOI: 10.1007/s00384-014-2009-5.
18. Iwasaki K., Ahmadi A.R., Qi L., Chen M., Wang W., Katsumata K., Tsuchida A., Burdick J., Cameron A.M., Sun Z. Pharmacological Mobilization and Recruitment of Stem Cells in Rats Stops Abdominal Adhesions After Laparotomy. *Sci Rep.* 2019. № 9 (1). P. 7149. DOI: 10.1038/s41598-019-43734-1.
19. Hosseini A., Akhavan S., Menshaei M., Feizi A. Effects of Streptokinase and Normal Saline on the Incidence of Intra-abdominal Adhesion 1 Week and 1 Month after Laparotomy in Rats. *Adv Biomed Res.* 2018. № 7. P.16. DOI: 10.4103/abr_225_16.
20. Cassidy M.R., Sheldon H.K., Gainsbury M.L., Gillespie E., Kosaka H., Heydrick S., Stucchi A.F. The neurokinin 1 receptor regulates peritoneal fibrinolytic activity and postoperative adhesion formation. *J. Surg. Res.* 2014. № 191 (1). P. 12–18. DOI: 10.1016/j.jss.2014.04.030.
21. Tahmasebi S., Tahamtan M., Tahamtan Y. Prevention by rat amniotic fluid of adhesions after laparotomy in a rat model. *Int. J. Surg.* 2012. № 10 (1). P. 16–19. DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.11.003.
22. Okur M.H., Aydogdu B., Arslan M.S., Alabalik U., Arslan S., Kara İ., Canpolat F., Şahin A., Otcu S. Intra-peritoneal administration of Ecballium elaterium diminishes postoperative adhesions. *Acta Cir Bras.* 2014. № 29(10). P. 639–643.
23. Cassidy M.R., Sherburne A.C., Sheldon H.K., Gainsbury M.L., Heydrick S., Stucchi A.F. Histone deacetylase inhibitors decrease intra-abdominal adhesions with one intra-operative dose by reducing peritoneal fibrin deposition pathways. *Surgery.* 2014. № 155 (2). P. 234–244. DOI: 10.1016/j.surg.2013.08.018.
24. Macarak E.J., Lotto C.E., Koganti D., Jin X., Wermuth P.J., Olsson A.K., Montgomery M., Rosenbloom J. Trametinib prevents mesothelial-mesenchymal transition and ameliorates abdominal adhesion formation. *J. Surg. Res.* 2018. № 227. P. 198–210. DOI: 10.1016/j.jss.2018.02.012.
25. Kuckelman J.P., Kononchik J., Smith J., Kniery K.R., Kay J.T., Hoffer Z.S., Steele S.R., Sohn V. Human-Derived Amniotic Membrane Is Associated With Decreased Postoperative Intra-peritoneal Adhesions in a Rat Model. *Dis Colon Rectum.* 2018. № 61 (4). P. 484–490. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001037.