

<https://doi.org/10.17116/hirurgia201710100-108>

Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение

Д.м.н., проф. О.Э. ЛУЦЕВИЧ^{1*}, д.м.н., проф. В.П. АКИМОВ², к.м.н. В.Г. ШИРИНСКИЙ¹, А.А. БИЧЕВ^{1**}

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия;

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

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

Adhesive disease of the peritoneum: modern view at pathogenesis and treatment

O.E. LUTSEVICH, V.P. AKIMOV, V.G. SHIRINSKY, A.A. BICHEV

Evdokimov's Moscow Medical-Stomatological University, Moscow, Russia; Mechnikov's North-West State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Keywords: adhesive disease, peritoneal adhesions, index, antiadhesive devices.

Введение

Спаечный процесс является естественным следствием абсолютного большинства оперативных вмешательств на органах брюшной полости, возникающим с вероятностью 95% [79]. До 30% пациентов, перенесших операции по рассечению спаек, нуждаются в повторных вмешательствах по причине рецидива спаечного процесса, а смертность от последствий спаечной болезни в виде острой тонкокишечной непроходимости достигает 30% [33, 36, 81]. Несмотря на актуальность проблемы внутрибрюшных спаек и сопутствующих им осложнений, далеко не все хирурги предпринимают меры для их предотвращения.

Последствия спаечного процесса экономически высокочрезвычайно затратны для здравоохранения. Уровень затрат на лечение осложнений, вызванных спайками, только в США составляет около 1,3 млрд. долларов в год, а число ежегодных госпитализаций для выполнения адгезиолизиса превышает 303 тыс. [90]. Игнорирование этой проблемы или отказ от поиска новых методов, направленных на предотвращение спаек, для современного здравоохранения уже неприемлем.

Несмотря на разнообразные попытки хирургов уменьшить образование спаек, ни один из существующих в настоящее время подходов не позволяет получить удовлетворяющий целям конечный результат. Решение проблемы спайкообразования требует согласованных усилий всех специалистов медицинской науки и хирургии.

Патогенез формирования спаек

В современной концепции патогенеза специалисты под спайками понимают высококачественные, васкуляризо-

ванные и динамические тканевые структуры (фиброзные тяжи), формируемые *de novo* под влиянием сложных сигнальных путей в результате нарушения процесса заживления. Согласно мнению A. Haney и E. Doty [48], формирование спаек типично происходит в случае, если две поврежденные серозные оболочки находятся друг против друга. Последовательность этапов восстановления париетальной брюшины после травматического повреждения детально изложена в публикациях G. di Zerega и A. Raftery [29, 89]. Эта последовательность в современном международном сообществе признана основополагающей.

Ключевую основу патогенеза спаечного процесса составляет тканевая организация фибринового матрикса, сформированного в результате интраперитонеальной экссудации свободного фибрина [89], активная фаза которой начинается уже через 12 ч после повреждения брюшины. Если фибриновый матрикс разрушен в первые 3 дня с момента своего формирования, когда уровень TGF- β 1, ответственного за клеточный апоптоз и подавление пролиферации клеток, высок [44, 101], то поврежденная зона брюшины покрывается нормальными мезотелиоцитами и заживление происходит без спаек. Критическими являются 5–6-е сутки после повреждения, когда запускается процесс ангиогенеза, а количество макрофагов, достигнув пика, начинает явно снижаться на поверхности раны, поскольку большая часть места повреждения уже покрыта мезотелиоцитами. Уровни активного TGF- β 1 и VEGF в это время повышаются параллельно воспалительному ответу, связанному с тканевым ремоделированием, которое ведет к структурной стабилизации спайки [16]. Для понимания стратегии выбора средств ограничения формирования спаек эти аспекты важно учитывать.

Классификация спаек придатков матки Американского общества репродукции [8]

Локализация спаек	Характеристика спайки (тип)	Степень спайки		
		$1/3$ поверхности	до $2/3$ поверхности	более $2/3$ 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

На молекулярном уровне все факторы, определяющие пролиферацию клеток, их миграцию, дифференциацию, ангиогенез, апоптоз и местную защиту, могут быть инструментами влияния на формирование спаек. Цели для стратегического контроля этих процессов включают хемокинез [55] и тканевые металлопротеиназы [18]. Некоторые цитокины длительно производятся макрофагами и фибробластами, расположенными внутри фибринового матрикса [66, 103], в том числе TNF, IL-1, PDGF, EGF и MCP-1, которые в свою очередь вовлекают в процесс лейкоциты и обуславливают увеличение синтеза коллагена [65]. Чем длиннее эти условия присутствуют, тем активнее формируются спайки.

Поверхность брюшины и при открытом хирургическом доступе, и при лапароскопии неизбежно имеет зоны повреждений за счет иссушения и перерастяжения инсuffляционным газом [12]. При этом даже простое присутствие крови в брюшной полости уже является predisposing фактором развития спаек [42]. Поскольку кровь содержит в себе фибриноген, факторы свертывания, тромбоциты и форменные элементы, она обладает потенциальной адгезиогенностью [3], и даже неповрежденные зоны брюшины, которые имели контакт с кровью, благодаря этому приобретают состояние областей с повышенным риском спайкообразования [14, 92]. Сгустки крови со своей стороны действуют не только как инородные тела, но и как готовый фибриновый матрикс, пригодный для организации и формирования спаечного тяжа.

Системы измерения спаечного процесса для формализации оценки эффективности лечения

Решение проблемы поиска эффективного способа предупреждения развития спаек затруднено из-за отсутствия внятных критериев оценки результатов при попытках уменьшения спаек. Существенные различия между схемами исследований и представляемыми результатами делают невозможным метаанализ существующих данных. В контексте этого необходимость информативной и исчерпывающей шкалы определения степени выраженности спаек является ключевым вопросом.

Относительно недавно, чтобы независимый наблюдатель мог сопоставить степени тяжести спаек с интерпретацией оперирующего хирурга, использовали в основном материалы видеофиксации [58]. До настоящего времени в большинстве 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 по-

мощью оценить результаты лечения, используют методы, заимствованные из психологии, однако применяют их с грубыми ошибками [1, 2, 5]. Такие методические подходы не позволяют объективно оценивать результаты применения противоспаечного лечения, а также сравнивать его эффективность с результатами применения других методов с помощью формальной статистики.

Распространенная система ранжирования спаечного процесса органов малого таза по J. Hulka и H. Reich [56, 57], в которой специалисты различают 4 степени спаечного процесса в малом тазу и учитывают непроходимость маточных труб, плохо пригодна для оценки эффективности лечебных мероприятий, поскольку в силу субъективности не позволяет осуществлять статистическое сравнение получаемых результатов.

Современные задачи борьбы со спаечной болезнью требуют использования более совершенной системы оценки спаек. Эта система должна включать следующее:

- четкие критерии сравнения и свою формализованную шкалу;
- быть легко применимой к конкретному числу анатомических мест, в которых могут развиваться послеоперационные спайки;
- основываться либо на макроскопических особенностях, либо на физических измеряемых характеристиках спаек (длина, толщина, площадь, плотность);
- давать возможность оценки распространенности спаек в брюшной полости.

В 1988 г. Американское общество репродукции (в настоящее время — Американское общество репродуктивной медицины — ASRM) опубликовало схему балльной классификации спаек придатков матки, которая в настоящее время широко используется специалистами под именем этой организации [8]. Шкала баллов привязана к типу спаек (пленочные или плотные) и степени их распространения (см. таблицу). Суммарные значения баллов для каждого из придатков варьируют от 0 до 32.

Хотя использование этой системы ограничено областью яичников и труб и каждый придаток рассматривается ею по отдельности, на ее основе можно делать осмысленные и уместные интерпретации клинических исходов в результате применения конкретных лечебных мероприятий. В настоящее время эта система активно используется хирургами-гинекологами.

Специалисты Всемирного общества экстренной хирургии (WSES) в 2013 г. предложили более совершенную систему оценки спаек на основе индекса PAI (peritoneal adhesion index), разработанную F. Coccolini [26]. Индекс PAI задумывался как способ интегральной характеристики распространенности спаек одновременно с оценкой их

выраженности по сумме баллов в каждом секторе брюшной полости. По этой причине система WSES обладает явным преимуществом перед системой AFS/ASRM, поскольку с ее помощью можно формализованно характеризовать спайки не только в области малого таза, но и по всей брюшной полости [21].

Интересный методический подход с определением размерных характеристик спаек ранее был предложен А.А. Воробьевым с коллегами [4]. Однако, несмотря на информативность, этот метод пока не получил широкого распространения среди специалистов в силу его трудоемкости.

Методы контроля спаек (предупреждения спаечного процесса)

Процесс формирования спаек имеет циклический возвращающийся характер, поскольку каждая неудачная попытка их предотвращения может приводить к повторным хирургическим вмешательствам. В каждой точке такого цикла существует возможность минимизации формирования спаек, которую можно реализовать, следуя описанной ниже стратегии.

Хирургическая техника

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. Любая техника или инструмент, сокращающий длительность вмешательства и объем кровопотери, снижает физиологическую травму брюшины у пациента и, как следствие, уменьшает выраженность спаечного процесса [24]. Очаг персистирующего послеоперационного воспаления должен быть в свою очередь исключен с помощью применения синтетического шовного материала, а также своевременного удаления сгустков крови или некротизированного материала из полости [63].

Выполнение тщательного гемостаза и предупреждение гемиперитонеума являются важными профилактическими мероприятиями [49]. Тромбин [17] и фибриновые сикланты [72] местного применения дают доказанный гемостатический эффект и могут считаться помощниками в стратегии уменьшения спаек.

Лапароскопический доступ

Применение лапароскопического доступа помогает минимизировать развитие спаек [45]. В поддержку этого тезиса получено много убедительных доказательств на основе большого количества процедур [19, 40]. Конечно, у лапароскопической процедуры есть определенные недостатки, например увеличенная длительность вмешательства с последующим скрытым повреждением мезотелия вследствие пневмоперитонеума [63, 82, 83], гипоксии и десикации [12]. Для эффективного преодоления негативного действия инсuffляционного газа на основе опытных данных рекомендованы в первую очередь увлажнение и согревание или охлаждение до +30 °С нагнетаемой газовой смеси [62] с уменьшением уровня потока газа и давления инсuffляции [34], а также замена чистого углекислого газа на смесь 86% CO₂ + 10% NO₂ + 4% O₂ [3, 61].

Агенты, уменьшающие развитие спаек

Агенты, уменьшающие спайки, могут быть в целом поделены на две крупные категории: первая представлена фармакотерапией, назначаемой пациенту во время опера-

ции системно или местно, вторая охватывает средства местного применения, используемые напрямую в зоне хирургического вмешательства.

Фармакотерапия

С целью уменьшения образования спаек специалистами были испытаны сначала стероидные препараты [51], затем нестероидные противовоспалительные средства (толметин, ибупрофен) [54, 70]. Пробовались также антигистаминные препараты — дифенилгидрамин, прометазин [9, 91]. Несколько позднее были испытаны антитела к провоспалительным цитокинам (TGF-β1) [76] и антиоксиданты: витамин E [23], супероксиддисмутаза [88], метиленовый синий [78], поскольку во время хирургического повреждения в тканях драматически возрастает продукция активных форм кислорода [13]. Экспериментальные исследования хемокиновой блокады широкого спектра продемонстрировали снижение выраженности спаечной болезни в моделях на мышах [11]. Дальнейшее селективное ингибирование хемокинов, например предотвращение взаимодействия лиганда Т-лимфоцитов CCL1 с хемокиновым рецептором CCR8 клеток иммунной системы [55], также было эффективным в экспериментальных моделях. Препараты, показавшие себя эффективными в экспериментах на животных, прошли впоследствии клинические испытания [53, 91].

Некоторые лекарственные средства применяются и местным образом непосредственно с целью усилить локальный эффект системного применения других препаратов. Баланс между системными побочными эффектами и уменьшением спаек, как оказалось, трудноустановим для данной группы агентов. Клиническое применение нестероидных противовоспалительных средств ограничено из-за риска кровотечения, а внутрисполостное применение стероидов вызывает нарушение регенерации тканей оперированных органов. Более того, общий недостаток всех фармакологических препаратов, назначаемых интраперитонеально, состоит в их неизбежной быстрой абсорбции [37], что ограничивает любые положительные эффекты от их внутрисполостного использования. Несмотря на многообещающие результаты тестов на животных, по указанным выше причинам ни один из перечисленных агентов не нашел пока широкого клинического применения для предотвращения спаек.

Использование подходов с целью уменьшения отложения фибрина с управлением его осаждения [20] и фибринолизом [53] не дает достоверного эффекта.

Попытки уменьшить образование спаек путем подавления пролиферации фибробластов с помощью митомидина С также не имели успеха из-за токсических побочных эффектов [75].

Развитие спаек является полиэтиологичным процессом, зависящим от множества факторов, поэтому использование лекарственных средств позволяет лишь снизить вероятность спаек в узком ряде клинических случаев, однако не дает возможности успешно предотвращать их развитие [61]. Мы считаем, что с помощью средств местного применения, создающих механический барьер между соприкасающимися поверхностями брюшины, можно достичь этого результата проще и эффективнее.

Средства местного применения

Средства местного использования, применяемые для предупреждения образования 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 [29]. К сожалению, не существует достоверного доказательства эффективности такого метода из-за довольно быстрой резорбции жидкостей из брюшной полости еще до момента заживления места повреждения. В качестве усовершенствования к жидкостям добавляют растворимые вещества, снижающие скорость резорбции. В некоторых случаях (например, с икодекстрином) такой подход показывает обнадеживающие результаты в предупреждении спаек [80].

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. Поскольку побочные эффекты и негативные исходы во время клинического применения считаются серьезной причиной для выведения материала из обращения [96], используемое барьерное средство должно обладать рядом определенных свойств. Во-первых, материал должен легко деградировать в организме без воспалительной реакции или эффекта инородного тела. Популярные агенты, удовлетворяющие этому требованию, состоят из вязких полисахаридов: модифицированной целлюлозы, хитозана [104] или гиалуроновой кислоты, а также из некоторых других полимеров (полиэтиленоксид/полиэтиленгликоль) [85]. Во-вторых, материал не должен нуждаться в дополнительной фиксации в месте приложения, поскольку иное создает трудности для лапароскопического использования. В случае плотных пленок или матриц может потребоваться применение шовного материала, который сам по себе действует как источник образования спаек. В свою очередь для жидких материалов существует проблема удержания материала в брюшной полости от вытекания из места хирургического использования. В-третьих, непосредственное применение материала не должно требовать особых условий и оборудования (например, охлаждения или нагрева перед использованием, аппликации сжатым воздухом и облучения светом с целью изменения их вязкости при нанесении на поверхность).

Отдельно в этой категории стоит пленка из политетрафторэтилена (PTFE, Preclude, W.L. Gore & Associates, Inc). Несмотря на публикации, представляющие обнадеживающие результаты использования PTFE-пленки [47, 64], применение неабсорбируемого барьерного средства с эффектом инородного тела внутри брюшной полости и трудностями с его надежной фиксацией для исключения миграции справедливо подвергается критике.

Не существует ни одного материала, доступного на сегодня, без определенных недостатков. Это могут быть гиперчувствительность к его компонентам у пациентов (Hyskon) [87], или усиление риска несостоятельности анастомозов или незаживление раны (Intergel или Seprafilm) [10].

Сегодня хирургам предоставлено много барьерных гелей и пленок, уменьшающих проявление спаек. Рандомизированные контролируемые испытания по применению некоторых из них показали статистически значимые

положительные результаты в виде уменьшения развития спаек [10, 22, 31, 47, 67, 77, 100].

Характеристика некоторых известных противоспаечных материалов

Interceed является простым и недорогим барьерным средством, родственным гемостатикам из окисленной целлюлозы (ОЦ) [84]. Помещенный во влажную среду, он формирует желатиноподобный защитный слой в течение 8 ч с момента аппликации, а затем полностью абсорбируется макрофагами в течение 2 нед [35]. Первое официальное упоминание об *Interceed* как о противоспаечном средстве с хорошим эффектом датировано 1989 г. [6].

Авторы первого метааналитического обзора, посвященного эффективности *Interceed*, заявили в 1999 г. о минимум 24,2% случаев надежного предотвращения развития спаек с помощью этого барьерного средства. Однако Центр по обзорам и распространению (CRD, Йорк, Великобритания) высказался негативно относительно сделанных в обзоре выводов, касающихся явного конфликта интересов и низкого уровня доказательности [97]. Дальнейшие метааналитические обзоры также не получали положительных оценок CRD из-за неясной надежности результатов, обусловленной ограниченностью доказательной базы по качеству, размерам и гетерогенности [93]. Эксперты Кокрейновского сотрудничества придерживаются мнения, что *Interceed* не влияет на первичные проявления спаечного процесса в гинекологической хирургии (бесплодие, болевые синдромы), хотя наряду с другими материалами определенно может ограничивать развитие спаек [7].

Кроме противоречивых доказательств эффективности, *Interceed* характеризуется и другими недостатками. Он требует увеличения операционного времени на внутриполостное расправление влажного материала при лапароскопической аппликации [95], что идет вразрез с Европейскими рекомендациями по качественной хирургии, в которых сокращение длительности вмешательства названо важным фактором предупреждения спаек [24]; создает риск травматизации хирургическим инструментом прилегающих к зоне аппликации серозных поверхностей при расправлении материала по зоне повреждения; парадоксально увеличивает риск развития послеоперационных спаек [25, 46] в следующих случаях:

- когда смежные ткани и структуры (близко расположенные ткани — яичник и трубы) сопряжены/объединены или одновременно покрыты этим материалом;
- если материал имеет складки, расплетки или уложен в несколько слоев;
- или до его наложения 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 синтез коллагена I типа в мезотелии и нормальных перитонеальных фибробластах на 23 и 27% соответственно [39]. Чрезмерная экспрессия TGF- β 1, напрямую воздействующая на скорость формирования спаек, также положительно влияет на функцию ингибитора активации плазминогена I типа [52]. Специальные добавки к ОЦ могли бы ограничить эти молекулярные ответы, однако в настоящее время разработки в этом направлении не ведутся.

Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) является водорастворимым высокомолекулярным полусинтетическим анионным линейным полимером глюкозы, у которого CH_2CONH -группы в глюкозных олигомерах заменены на эфирные соединения с метилгидроксильными окончаниями.

КМЦ была впервые использована в качестве противовоспалительного средства еще в начале 80-х годов прошлого века как более эффективная альтернатива распространенному тогда в практике полостной хирургии средства Nyskon (32% раствор декстрана-70) [28, 32, 38]. Первые наблюдения в моделях на животных показали способность 0,9–1% раствора КМЦ ограничивать развитие спаек после открытого полостного вмешательства [27, 28] без ухудшения заживления кишечных анастомозов [98].

R. Leach и соавт. [68] из Мичиганского университета предположили, что покрытие поверхностей тканей КМЦ снижает их взаимный контакт, необходимый для формирования спаек. На самом деле это не так. Благодаря своей анионной природе КМЦ реагирует с белками, образуя с ними растворимые комплексы, стабильные в pH-диапазоне изoeлектрического равновесия от 3,0 до 5,5 и переходящие в нерастворимую фазу при других значениях pH [102]. 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 [41]. Таким образом, КМЦ действует не как барьер, а как эмульгатор фибрина и белковых факторов в зоне повреждения с понижением их локальной концентрации и среда для миграции фибробластов. Это больше соответствует гидрофлотационному эффекту, что в целом объясняет прямую зависимость противовоспалительного эффекта КМЦ от ее объемного количества и вязкости ее раствора [27, 28].

Из-за того, что при монокомпонентном применении КМЦ показывала результаты хуже, чем в смеси с другими полимерами или дополнительными компонентами [60], разработчики противовоспалительных средств пошли по пути поликомпонентных материалов, в которых недостатки одного из компонентов восполняются достоинствами другого компонента. В результате сегодня КМЦ используется только в комбинации или с rtPA (тканевым активатором плазминогена) [15], или с гиалуроновой кислотой [59], или с полиэтиленоксидом [30]. 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 КМЦ не представлены [94]. Большинство проводимых в России исследований, касающихся эффективности КМЦ для предупреждения спаек, не соответствует требованиям доказательной медицины, а также выполнены на основе субъективных оценок спаек без статистических расчетов, поэтому уровень их доказательности следует признать крайне низким [1, 2, 5].

Intercoat. Поскольку КМЦ не снижает тромбообразование в месте своего приложения, что объясняется уже упомянутым взаимодействием с сывороточными белками, но при этом обладает высокой поверхностной адгезией, L. Liu и R. Berg [74] из компании «Fziomed» (Калифорния, США) предложили использовать свойство КМЦ образовывать высокомолекулярные комплексы с полимерами по-другому: связать с материалом, который практически не взаимодействует с белками. В качестве такого материала они выбрали полиэтиленоксид (ПЭО), неионный био-

совместимый водорастворимый полимер. Фибрин, фибриновые матрицы и прекурсоры фибриновых мостиков плохо взаимодействуют с ПЭО [31, 43]. Пространственные силы отталкивания между ПЭО и белками в водных растворах предотвращают связывание их, например, в комплекс ПЭО-фибрин [43, 74]. Более того, ПЭО эффективно препятствует агрегации тромбоцитов [69]. Однако именно вследствие плохого связывания с белками ПЭО не удерживается на поверхности серозной оболочки, что при монокомпонентном использовании проявляется его крайне незначительным противовоспалительным эффектом [86, 93].

По замыслу разработчиков материала, объединение КМЦ и ПЭО позволяет взаимно компенсировать недостатки каждого из компонентов с тем, чтобы получить синергию полезных свойств [73, 74]. Связав вместе КМЦ и ПЭО, разработчики решили две важные задачи: 1) использовали высокие адгезивные свойства КМЦ для прикрепления ПЭО к поверхности серозной оболочки; 2) получили в виде ПЭО-пленки эффективный барьер для ограничения распространения фибрина и предупреждения образования белковых мостиков между поверхностями тканей.

Полученный в результате материал под названием Intercoat (Oxiplex/AP) представляет собой двухкомпонентный сополимер в состоянии микрофазной сепарации, когда молекулы компонентов вещества соединены между собой водородными связями и структурно упакованы в жидком растворе [71]. Компоненты этого средства не смешиваются между собой на молекулярном уровне, а формируют сеть взаимопроникающих цепей, находятся в равновесном состоянии и при аппликации на поверхность образуют устойчивое к растворению покрытие. Добавляемый в материал хлорид кальция создает ионный комплекс с ПЭО, повышает его вязкость и стабилизирует молекулярную структуру материала [73]. Одним из ключевых свойств полученного двухкомпонентного гидрогеля стало уменьшение тромбогенности и накопления фибрина между противостоящими друг другу тканями.

Добавление ПЭО к КМЦ 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 из слоя КМЦ, покрытого ПЭО, который в свою очередь играет роль ингибитора отложения тромбообразующих белков на поверхности тканей, тормозит реакцию белок—белок и исключает белковую преципитацию [77].

В двух контролируемых рандомизированных слепых клинических испытаниях сополимера КМЦ—ПЭО в группе пациенток, которым проводилось хирургическое лечение по поводу трубной непроходимости и эндометриоза, было показано достоверное улучшение по шкале AFS (ASRM), хотя и не во всех клинических ситуациях. Однако из-за того, что гель Intercoat/Oxiplex не показал своих преимуществ при эндометриозе IV стадии [77], эксперты Кокрейновского сотрудничества сдержанно оценивают эффективность гелей на основе смеси КМЦ—ПЭО [50]. В то же время благодаря простоте использования Intercoat (Oxiplex/AP) в лапароскопической хирургии утвержден Европейской комиссией для применения в абдоминальной и гинекологической хирургической практике [95].

Таким образом, ни один противовоспалительный материал или лекарственное средство не способно заменить каче-

ственно выполненной хирургической техники, и лучшим подходом в борьбе со спайками может быть только комбинация технических мероприятий, направленных на минимизацию спайкоформирующих процессов с самого начала хирургического вмешательства. Успех в преодолении проблемы спаек заключается только в сочетании качественно выполненной хирургической техники вмешательства (в первую очередь применение минимально травматичных хирургических методик) с мероприятиями по уменьшению десикации и ишемии перитонеума вкпе с интраоперационной истиляцией поликомпонентного противоспаечного барьерного геля, эффективность которого подтверждена строгими клиническими испытаниями высокого уровня доказательности. По мнению Р. Копинкx и Л.В. Адамян [63], именно такое сочетание обеспечит полную, стопроцентную победу над спайками.

Продолжающиеся исследования обещают все более эффективные средства в борьбе со спайками. Противоспаечный эффект барьерных гелей и пленок может быть усилен с помощью включения в их структуру новых фармакологических агентов, что позволит и далее снижать вероятность спаечного процесса [99]. 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 механизмов спаечного процесса, все больше эффективных противоспаечных мероприятий и средств будут доступны для использования при хирургическом лечении больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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; М. Ссылка активна на 27.10.16. Доступно по: <http://www.mesogel.ru/surgeon/aluev2009.pdf> [Aluev ShA, Sirmatova LI, Kislitzyna EM, Shestakova IM. *Novy podkhod k profilaktike spaechnogo processa v operativnoi ginekologii*. Materialy X yubileynogo vserossiyskogo foruma «Mat' i Ditya». September 29 — October 2, 2009. M. Accessed October 27, 2016. Available at: <http://www.mesogel.ru/surgeon/aluev2009.pdf> (In Russ.)].
- Крутова В.А., Макаренко Л.В., Авагимова О.В., Кравцов И.И., Кравцова Н.А., Мелконянц Т.Г., Титова А.Н., Гютюнникова Н.С., Сторожук А.П. Реабилитация больных бесплодием, перенесших хирургическое лечение генитального эндометриоза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;4:60-64. [Krutova VA, Makarenko LV, Avagimova OV, Kravtsov II, Kravtsova NA, Melkoniantz TG, Titova AN, Tyutyunnikova NS, Storozhuk AP. The rehabilitation of infertile women with external genital endometriosis after surgical treatment. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2012;4:60-64. (In Russ.)].
- Маилова К.С., Осипова А.А., Корона Р., Бинда М., Конинкx Ф., Адамян Л.В. Факторы, влияющие на образование спаек при лапароскопических операциях. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2012;17(4):201-206. [Mailova KS, Osipova AA, Korona R, Binda M, Koninckx F, Adamian LV. Faktory, vliyayushie na obrazovanie spaikek pri laparoskopicheskikh operatsiyah. *Nauchnye vedomosti. Seria Meditsina. Farmacia*. 2012;17(4):201-206. (In Russ.)].
- 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*. Ссылка активна на 27.10.16. Доступно по: <http://bd.patent.su/2202000-2202999/pat/servl/servleta895.html> [Vorobiev AA, Barinova EA, Barinov AS, Pisarev VB, Moskvichev SM, Zheltobriukhov VF. Russianpatent №2202279/23.05.2001. Bull. №11. *Sposob otzhenki spaechnogo processa*. Accessed October 27, 2016. Ref: <http://bd.patent.su/2202000-2202999/pat/servl/servleta895.html> (In Russ.)].
- 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;167(5):29-32. [Sukovatykh BS, Myasnikov AD, Bezhin AI, Lazarenko VA, Lipatov VA, Dubonos AA, Zhukovskiy VA, Verbitskiy DA. The efficiency of antiadhesive means with «mezogel» having a barrier effect after dissection of the adhesions in patients with acute adhesive intestinal obstruction. *Vestnik khirurgii*, 2008;167(5):29-32. (In Russ.)].
- 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. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)60721-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)60721-5)
- Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. CD000475. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000475.pub3>
- 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. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59942-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59942-7)
- Avsar F, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, 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. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00617-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00617-1)
- Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG. Adhesion Study Group Steering Committee. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):1310-1319. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6739-2>
- Berkkanoglu M, Zhang L, Ulukus M, Cakmak H, Kayisli UA, Kursun S, Arici A. Inhibition of chemokines prevents intraperitoneal adhesions in mice. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3047-3052. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei182>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3717-y>
- Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Hum Reprod*. 2003;18(12):2503-2507. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg481>
- Bronson RA, Wallach EE. Lysis of periadnexal adhesions for correction of infertility. *Fertil Steril*. 1977;28(6):613-619.
- Buckenmaier CC 3rd, Pusateri AE, Harris RA, Hetz SP. Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. *Am Surg*. 1999;65(3):274-282.
- Cahill RA, Wang JH, Soohkai S, Redmond HP. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery* 2006;140(1):108-112. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.01.020>
- Chapman WC, Lockstadt H, Singla N, Kafie FE, Lawson JH. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02067.x>

18. Chegini N, Kotsios K, Zhao Y, Ma C, McLean F, Diamond MP, 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. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02875-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02875-8)
19. Chen MD, Teigen GA, Reynolds HT, Johnson PR, Fowler JM. 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. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70428-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70428-4)
20. Chowdhury SM, Hubbell JA. Adhesion prevention with ancrod released via a tissue-adherent hydrogel. *J Surg Res*. 1996;61(1):58-64. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0081>
21. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, Capponi MG, 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):6:1-5. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-6>
22. Cohen Z, Senagore A, Dayton M, Koruda MJ, Beck DE, Wolff BG, Fleshner PR, Thirlby RC, Ludwig KA, Larach SW, Weiss EG, Bauer JJ, 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. [https://doi.org/10.1016/s0090-3671\(08\)70461-0](https://doi.org/10.1016/s0090-3671(08)70461-0)
23. de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernández A, Ortega JM, 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. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0741-6>
24. De Wilde RL, Brölmann H, Koninckx PR, Lundorff P, Lower AM, 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. <https://doi.org/10.1007/s10397-012-0764-2>
25. DeCherney AH, diZerega GS. 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. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70574-0](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70574-0)
26. 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. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-42>
27. Diamond MP, DeCherney AH, Linsky CB, Cunningham T, Constantine B. Adhesion reformation in the rabbit uterine horn model. I. Reduction with carboxymethylcellulose. *Int J Fertil*. 1988;33(5):372-375.
28. Diamond MP, DeCherney AH, Linsky CB, 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.
29. di Zerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: *Peritoneal Surgery*. Springer Verlag, NY. 2000;3-37. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1194-5_1
30. diZerega GS, 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1505>
31. di Zerega GS, Cortese S, Rodgers KE, Block KM, Falcone SJ, Juarez TG, Berg R. A Modern Biomaterial for Adhesion Prevention. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;81(1):239-250. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30659>
32. Elkins TE, Bury RJ, Ritter JL, Ling FW, Ahokas RA, Homsey CA, Malinak LR. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. I. *Fertil Steril*. 1984;41(6):926-928. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)47909-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)47909-4)
33. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl*. 1997;(577):5-9.
34. Farley DR, Greenlee SM, Larson DR, Harrington JR. 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. <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.7.739>
35. 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;4:1-34:CD000475. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000475>
36. Fevang BTS, Fevang J, Lie SA, Søreide O, Svanes K, Viste A. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction. *Ann Surg*. 2004;240(2):193-201. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000132988.50122.de>
37. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(3):433-442. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00313.2004>
38. Fredericks CM, Kotry I, Holtz G, Askalani AH, Serour GI. Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(3):667-670. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90304-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90304-2)
39. Gago LA, Saed GM, Wang RX, Kruger M, Diamond MP. 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 1625-1626. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.08.018>
40. Garrard CL, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 1999;13(1):10-13. <https://doi.org/10.1007/s004649900887>
41. Garrett Q, Simmons PA, 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. <https://doi.org/10.1167/iov.06-0848>
42. Golan A, Winston RML. Blood and intraperitoneal adhesion formation in the rat. *J Obstet Gynaecol*. 1989;9(3):248-252. <https://doi.org/10.3109/01443618909151053>
43. Golander CG, Herron JN, Claesson KL, Stenius P, Andrade JD. Properties of immobilized PEG films and the interaction with proteins: experiments and modeling. In: Harris JM (ed). *Poly (ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*. New York, NY: Plenum; 1992.
44. Gómez-Gil V, García-Honduvilla N, Pascual G, Rodríguez M, Buján J, Bellón JM. Peritoneal adhesion formation and reformation tracked by sequential laparoscopy: optimizing the time point for adhesiolysis. *Surgery*. 2010;147(3):378-391. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.011>
45. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Büchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc*. 2004;18(6):898-906. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0718-0>
46. Gynecare Interceed absorbable adhesion barrier. *Essential Product Information EPI CR Approved 2-25-09*. Accessed October 27, 2016. Available at: https://www.ethicon.com/sites/default/files/managed-documents/044412-151208_franklin_gynecare_interceed_clinical_summary_ca.pdf
47. Haney A, Hesla J, Hurst B, Kettel LM, Murphy AA, Rock JA, Rowe G, Schlaff WD. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril*. 1995;63(5):1021-1026. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57541-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57541-4)
48. Haney AF, Doty E. A barrier composed of chemically cross-linked hyaluronic acid (Incert) reduces postoperative adhesion formation. *Fertil Steril*. 1998;70(1):145-151. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00116-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00116-2)
49. Hermans MH, 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. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32730>

50. 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011254>
51. 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.
52. Holmdahl L, Kotseos K, Bergström M, Falk P, Ivarsson ML, Chegini N. Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with adhesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. *Surgery*. 2001;129(5):626-632. <https://doi.org/10.1067/msy.2001.113039>
53. Holmdahl LE, Al-Jabreen M, Risberg B. Role of fibrinolysis in the formation of postoperative adhesions. *Wound Repair Regen*. 1994;2(3):171-176. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.1994.20306.x>
54. Holtz G. Failure of a nonsteroidal anti-inflammatory agent (ibuprofen) to inhibit peritoneal adhesion reformation after lysis. *Fertil Steril*. 1982;37(4):582-583. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)46171-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)46171-6)
55. Hoshino A, Kawamura YI, Yasuhara M, Toyama-Sorimachi N, Yamamoto K, Matsukawa A, Lira SA, Dohi T. Inhibition of CCL1-CCR8 interaction prevents aggregation of macrophages and development of peritoneal adhesions. *J Immunol*. 2007;178(8):5296-5304. [https://doi.org/10.1016/s0090-3671\(08\)79025-6](https://doi.org/10.1016/s0090-3671(08)79025-6)
56. Hulka JF. 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. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90615-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90615-9)
57. Hulka JF, Reich H. *Text book of laparoscopy*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998.
58. Johns DA, 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. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60257-5](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60257-5)
59. Kang BW, Lee HS, Oh HJ, Yoon KC. 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. <https://doi.org/10.4068/cmj.2012.48.2.123>
60. Kitano T, Zerwekh JE, Edwards ML, Usui Y, Allen MD. Viscous carboxymethylcellulose in the prevention of epidural scar formation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991;16(7):820-823. <https://doi.org/10.1097/00007632-199107000-00023>
61. Koninckx PR, Binda MM, Corona R, Molinas CR. Postoperative adhesions and their prevention. In: *Reconstructive and Reproductive Surgery in Gynecology* (ed. by) Gomel V., Brill A. (eds). CRC Press. Informa Healthcare. 2010;8-17. <https://doi.org/10.3109/9781841847573-3>
62. Koninckx PR, 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. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-6-90>
63. Koninckx PR, 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.012>
64. Korell M. Adhesion prophylaxis in Gynecology. In: *Peritoneal Adhesions*. Treutner K.-H., Schumpelick V. (eds) Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag; 1997.
65. Kovacs EJ. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol Today*. 1991;12(1):17-23. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(91\)90107-5](https://doi.org/10.1016/0167-5699(91)90107-5)
66. Kovacs EJ, DiPietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J*. 1994;8(11):854-861.
67. 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. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3061-0>
68. Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, Smith Barbour MD, Diamond MP. Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. *Fertil Steril*. 1998;69(3):415-418. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00573-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00573-6)
69. Lee JH, Ju YM, Lee WK, Park KD, Kim YH. 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. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199805\)40:2<314::aid-jbm17>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199805)40:2<314::aid-jbm17>3.0.co;2-l)
70. LeGrand EK, Rodgers KE, Girgis W, Struck K, Campeau JD, di Zerega GS, Kiorpes TC. Efficacy of tolmetin sodium for adhesion prevention in rabbit and rat models. *J Surg Res*. 1994;56(1):67-71. <https://doi.org/10.1006/jsre.1994.1011>
71. Leibler L. Theory of Microphase Separation in Block Copolymers. *Macromolecules*. 1980;13(6):1602-1617. <https://doi.org/10.1021/ma60078a047>
72. 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.
73. Liu LS, 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.
74. Liu LS, Berg RA. Adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide composite gels. *J Biomed Mater Res*. 2002;63(3):326-332. <https://doi.org/10.1002/jbm.10211>
75. Liu Y, Li H, Shu XZ, Gray SD, Prestwich GD. Crosslinked hyaluronan hydrogels containing mitomycin C reduce postoperative abdominal adhesions. *Fertil Steril*. 2005;83(suppl 1):1275-1283. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.09.038>
76. Lucas P, Warejcka D, Young H, Lee BY. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factorbeta1. *J Surg Res*. 1996;65(2):135-138. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0355>
77. Lunderoff P, Donnez J, Korell M, Audebert AJ, Block K, di Zerega GS. Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe. *Hum Reprod*. 2005;20(2):514-520. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh651>
78. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2008.08.004>
79. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions — how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl*. 1990;72(1):60-63.
80. Menzies D, Pascual MH, Walz MK, Duron JJ, 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. <https://doi.org/10.1308/003588406x114730>
81. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg*. 2000;87(9):1240-1247. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01530.x>
82. Molinas CR, Koninckx PR. Hypoxaemia induced by CO 2 or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1758-1763. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1758>
83. Molinas CR, Mynbaev O, Pauwels A, Novak P, Koninckx PR. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril*. 2001;76(3):560-567. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)01964-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)01964-1)
84. 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. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57470-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57470-6)
85. Okuyama N, Rodgers KE, Wang CY, Girgis W, Oz M, St Amand K, Pines E, De Cherney AH, Rose EA, Cohn D, di Zerega GS. 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. <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5317>

86. O'Sullivan D, O'Riordain M, O'Connell RP, Dineen M, Brady MP. Peritoneal adhesion formation after lysis: Inhibition by polyethylene glycol 4000. *Br J Surg.* 1991;78(4):427-429. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780414>
87. 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. <https://doi.org/10.1159/000292042>
88. 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.
89. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J Anat.* 1973;115(Pt 3):375-392. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800601214>
90. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg.* 1998;186(1):1-9. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(97\)00127-0](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(97)00127-0)
91. Replogle RL, Johnson R, Gross RE. Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: experimental and clinical studies. *Ann Surg.* 1966;163(4):580-588. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(66\)90155-2](https://doi.org/10.1016/0022-3468(66)90155-2)
92. Ryan GB, Grobóty J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol.* 1971;65(1):117-148.
93. ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, van Laarhoven CJ, 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61687-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61687-6)
94. 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):259-268. <https://doi.org/10.1159/000102591>
95. Trew GS. Postoperative adhesions and their prevention. *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice* 2006;6(1):47-56. <https://doi.org/10.1016/j.rigapp.2006.02.001>
96. Wiseman DM. Possible intergel reaction syndrome (pIRS). *Ann Surg.* 2006;244(4):630-632. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000239619.93579.ca>
97. Wiseman DM, Trout JR, Franklin RR, Diamond MP. Metaanalysis of the safety and efficacy of an adhesion barrier (Interceed TC7) in laparotomy. *J Reprod Med.* 1999;44(4):325-331.
98. Wurster SH, Bonet V, Mayberry A, Hoddinott M, Williams T, Chaudry IH. Intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose administration prevents reformation of peritoneal adhesions following surgical lysis. *J Surg Res.* 1995;59(1):97-102. <https://doi.org/10.1006/jsre.1995.1138>
99. Yeo Y, Ito T, Bellas E, Highley CB, Marini R, Kohane DS. In situ cross-linkable hyaluronan hydrogels containing polymeric nanoparticles for preventing postsurgical adhesions. *Ann Surg.* 2007;245(5):819-824. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000251519.49405.55>
100. Young P, Johns A, Templeman C, Witz C, Webster B, Ferland R, Diamond MP, 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.055>
101. Yu SL, Singh S, Chen HW, Chen HY, Chen JJ, Chen WJ, Chen HS, Chen SC. Intra-abdominal adhesion formation induces antioxidative injury, enhances cell proliferation, and prevents complement-mediated lysis. *Wound Repair Regen.* 2008;16(3):388-398. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475x.2008.00378.x>
102. Zadow JG, Hill RD. The precipitation of proteins by carboxymethyl cellulose. *J Dairy Res.* 1975;42(2):267-275. <https://doi.org/10.1017/s0022029900015302>
103. Zeyneloglu HB, Senturk LM, Seli E, Oral E, Olive DL, Arici A. The role of monocyte chemotactic protein-1 in intraperitoneal adhesion formation. *Hum Reprod.* 1998;13(5):1194-1199. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.5.1194>
104. Zhou J, Elson C, Lee TD. 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. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.07.005>