

# СПАЕЧНАЯ БОЛЕЗНЬ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ПРОФИЛАКТИКЕ

**В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева, Е.Н. Байлюк**

ФГБУ НИИ АГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН, отделение оперативной гинекологии, Санкт-Петербург

**Реферат:** В статье рассмотрены современные взгляды на процесс формирования послеоперационных спаек у гинекологических больных. Обсуждается влияние хирургического доступа на риск спайкообразования и распространенность спаечного процесса у женщин по результатам повторных лапароскопий. Приведены данные многоцентровых исследований эффективности и безопасности современных противоспаечных барьеров (ПБ) с обсуждением возможности их применения в эндоскопической хирургии. Представлены результаты пятилетнего исследования эффективности противоспаечных барьеров у гинекологических больных на основании повторных «Second-look» лапароскопий.

**Ключевые слова:** спаечная болезнь, лапароскопия, гинекология.

## PELVIC ADHESIVE DISEASE IN GYNECOLOGIC PATIENTS: FROM PATHOGENESIS TO PREVENTION

**V.F. Bezhenar, A.A. Tsyurdeeva, E.N. Baylyuk**

Federal State Budgetary Enterprise Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott of the Northwest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Department of Surgical Gynecology, Saint-Petersburg

**Synopsis:** The article gives an overview of the modern approaches to the process of the formation of postoperative adhesions in gynecologic patients. It discusses the effect of surgical access on the risk of adhesion formation and the incidence of adhesions in women according to the results of the repeated laparoscopic surgeries. The article also presents the data of multicenter studies on the efficiency and safety of the modern adhesion barriers and discusses the possibility of their use in endoscopic surgery. The article details the results of a 5-year study of the effectiveness of the use of adhesion barriers in gynecologic patients based on the repeated «Second look» laparoscopic surgeries.

**Key words:** pelvic adhesive disease, laparoscopy, gynecology.

**Введение.** Спаечная болезнь (СБ) брюшной полости продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре осложнений абдоминальной хирургии. Согласно классификации ВОЗ тазовые спайки у женщин выделены в отдельный раздел, что подчеркивает особую важность этой патологии. Поворотным моментом в развитии учения об образовании послеоперационных спаек стало внедрение в хирургию эндоскопического метода. В 1966 г. К. Swolin опубликовал серию работ по применению повторной лапароскопии с целью адгезиолизиса через 6–8 недель после операции. Таким образом, возник новый вид оперативного вмешательства — контрольная, или повторная «Second-look» лапароско-

пия. Контрольная лапароскопия дала возможность объективно оценивать спаечный процесс, измерять площадь пораженного органа, четко проводить учет и классификацию спаек в брюшной полости и малом тазу.

Образование внутрибрюшинных и тазовых спаек отмечается в 63–92% случаев в восстановительном периоде после перенесенных полостных операций [11]. В гинекологии эта проблема особенно актуальна, так как развитие спаечного процесса приводит не только к ухудшению качества жизни больных из-за болевого синдрома, увеличения риска повторных операций, но и способствует развитию трубно-перитонеального бесплодия у пациенток репродуктивного возраста.

В литературе появляются сообщения об эффективности использования противоспаечных барьеров (ПБ) для снижения частоты и степени распространенности спаечной болезни. Данные литературы демонстрируют незначительное снижение частоты и степени распространенности СБ, оцениваемой при повторной лапароскопии у женщин с генитальным эндометриозом, миомой матки, хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. При этом прямо указывается на роль ПБ в улучшении показателей фертильности.

**Этиология и патогенез послеоперационных спаек у женщин**

Этиологические факторы образования спаек многочисленны:

- механический — травмирование брюшины при рассечении, захватывание ее инструментами, промокание и протирание сухими марлевыми салфетками, иссечение участков брюшины при хирургическом вмешательстве;
- физический — высушивание брюшины воздухом, воздействие высокой температуры

(ожоги) при использовании во время операции электроножа, лазерного излучения, плазменного скальпеля, горячих растворов;

- инфекционный — проникновение инфекции в брюшную полость эндогенным (воспаление органа брюшной полости с развитием местного и общего воспаления брюшины) и экзогенным (при ранении, прободении, вскрытии полого органа) путем;

• имплантационный — асептическое воспаление брюшины в результате оставления в брюшной полости тампонов, дренажных трубок, нерассасывающегося или длительно рассасывающегося шовного материала, кусочков марли, талька с перчаток, кровоизлияний и гематом брюшины в результате использования тупых и не атравматических игл;

- химический — попадание или использование во время операции веществ, вызывающих химический ожог и асептическое воспаление брюшины (йод, спирт, концентрированные растворы антибиотиков, фурацилина и др.).

Все перечисленные выше этиологические факторы в отдельности, а чаще в совокупности



Рис 1. Патогенез спайкообразования (G.S. diZerega, J.D. Camreau, 2001)

становятся пусковым механизмом в развитии воспалительного процесса, приводящего к образованию спаек в брюшной полости (рис. 1).

Как видно из представленной классической схемы, ключевой момент в формировании спаек — подавление фибринолиза вследствие ишемии при травме брюшины. Под воздействием травмы запускается механизм воспалительного процесса с определенными ферментативными реакциями с участием гиалуронидазы. Повышается проницаемость базальной мембраны стенки сосудов, что приводит к экссудации лимфы, лейкоцитов, макрофагов и фибриногена. Макрофаги в последующем дифференцируются в фибробласты, а из мезотелия брюшины высвобождаются тромбопластические вещества, ускоряющие превращение фибриногена в фибрин. Фибринозные образования оседают на поврежденный участок и оказывают хемотаксическое действие на пролиферирующие клетки мезенхимы, направляя их рост по ходу волокон фибрина. В последующем фибробласты синтезируют и выделяют во внеклеточную среду коллагеновые волокна, которые образуют непрерывную соединительнотканную структуру, покрытую клетками мезотелия.

Синтезируемый фибробластами растворимый коллаген с помощью внеклеточного медь- и пиридоксальсодержащего фермента лизилоксидазы за счет поперечных связей превращается в нерастворимый или сетчатый, который является основой формирования соединительной ткани.

Так как спаечные сращения изначально связаны с воспалительным процессом, их часто называют перивисцеритом. До последнего времени оставалось неясным, почему при одинаковых условиях у одних больных после операции или воспаления органов брюшной полости развивается выраженный спаечный перивисцерит, а у других он незначительный или вообще отсутствует.

По мнению ряда исследователей, повышенная склонность к развитию спаек в брюшной полости связана с конституциональными особенностями организма (Чекмазов И.А., 2004). Исследования фибриллогенеза в последние 15 лет позволили выявить эти конституциональные факторы и по-иному взглянуть на развитие спаечного процесса, его профилактику и лечение.

Ингибирование активного центра фермента лизилоксидазы должно влиять на фибриллогенез и, следовательно, на образование рубцов и спаек.

Ингибирование лизилоксидазы широко представлено в организме (как в норме, так и при патологии) глюкозамином, это позволило сделать вывод, что неацетилованный глюкозамин и галактозамин способны блокировать нормальный фибриллогенез внеклеточного компонента соединительной ткани. Фибриллогенез соединительной ткани в основном определяется генетически детерминированным полиморфизмом по фенотипу N-ацетилтрансферазы.

Ацетилирование осуществляется посредством фермента N-ацетилтрансферазы. N-ацетилтрансфераза переносит ацетильную группу с молекулы ацетилэнзима на первичную аминогруппу различных субстратов, в том числе глюкозамина и галактозамина, ее основная функция — ацетилирование продуктов метаболизма. Большое количество субстратов N-ацетилтрансферазы эндогенного и экзогенного происхождения могут быть ингибиторами лизилоксидазы за счет образования хелатных компонентов с ионом меди, входящим в состав активного центра этого фермента.

N-ацетилтрансфераза — конституциональный фермент, по активности которого в организме люди делятся на две группы: с фенотипом быстрого и медленного ацетилирования. Клеточные и волоконные элементы соединительной ткани погружены в основное внеклеточное вещество — протеогликаны, метаболизм которых определяется ферментом N-ацетилтрансферазой.

У людей с фенотипом быстрого ацетилирования биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани превалирует над ее катаболизмом, то есть процесс образования спаечных сращений превалирует над процессом их лизиса. При нанесении таким больным травмы в брюшной полости развивается выраженный спаечный перивисцерит.

Обратная ситуация отмечена у когорты с фенотипом медленного ацетилирования: замедлен биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани по сравнению с ее катаболизмом. При нанесении травмы брюшной полости этим больным спаечный процесс (даже при повторных травмах) незначительный или вовсе отсутствует.

Таким образом, причина повышенной склонности к спайкообразованию — ацетилирующая активность организма; повреждение брюшины, операция, воспаление — неспецифический разрешающий фактор, «пусковой механизм» чрезмерного биосинтеза внеклеточного компонента соединительной ткани.

Учитывая результаты последних исследований биосинтеза соединительной ткани, можно с уверенностью сказать, что спаечный перивисцерит органов брюшной полости является самостоятельным заболеванием, генетически детерминированным конституциональным ферментом N-ацетилтрансферазой, и ключевая роль в аномальном развитии соединительной ткани в брюшной полости принадлежит этому ферменту.

### **Влияние хирургического доступа на риск спайкообразования и распространенность спаечного процесса**

Один из ключевых вопросов, наиболее обсуждаемых за последние десять лет в гинекологии, — вопрос о том, приводит ли лапароскопическая хирургия к уменьшению риска и степени распространенности спаечного процесса. Множество фундаментальных и многоцентровых клинических исследований, завершенных и проводимых в настоящее время, свидетельствуют о крайней заинтересованности в вопросах профилактики спаечной болезни как гинекологов, так и абдоминальных хирургов, урологов, проктологов, онкологов.

С расширением показаний к повторной «Second-look» лапароскопии появилась возможность объективно оценивать результаты хирургического лечения женщин в гинекологии, оперированных с применением лапароскопического и лапаротомного доступов. При этом для объективизации полученных данных используется классификационная система Американского общества репродукции (AFS; 1988), предусматривающая прогностическую классификацию перитубарных и перивариальных спаек, основанная на их лапароскопической оценке на основе суммы баллов. Так, при сумме баллов от 0 до 5 спайки считаются минимальными; от 6 до 10 — средними; от 11 до 20 — умеренными и от 21 до 32 — тяжелыми. При этом также дается прогноз зачатия с последующим рождени-

ем живого ребенка, основанный на оценке придатка с наименьшей суммарной патологией при контрольной лапароскопии.

Так, в многоцентровом исследовании RCT (Lundorff et al., 1991) 105 больных с эктопической беременностью были рандомизированы на следующие группы: больные, оперированные лапароскопическим доступом, и больные, оперированные при чревосечении. У 73 из них выполнены «Second-look» лапароскопии. При лапаротомии риск спайкообразования был достоверно выше, чем при лапароскопии ( $p > 0,001$ ). При трубной беременности различий в частоте спаек при лапаротомии и лапароскопии не выявлено. Бесплодие было с одинаковой частотой после лапаротомии и лапароскопии. Частота наступления беременности также была одинаковой. Однако после лапаротомии при «Second-look» лапароскопии выполнялся сальпинголизис с большей частотой, чем после лапароскопии.

В исследовании SCAR2 принимали участие 24 046 женщин, из которых 15 197 были прооперированы лапароскопическим доступом, 8 849 — лапаротомным доступом по поводу гинекологической патологии. Распространенность спаечного процесса во время повторной лапароскопии была одинаково высокой как у женщин, подвергшихся лапароскопии, так у пациенток, подвергшихся лапаротомии [11].

В относительно недавнем обзоре E. Kuhry et al. (2008) проводилась сравнительная оценка результатов лапароскопий и лапаротомий у женщин. При ре-операции по поводу спаечного процесса у этих пациенток не было существенных отличий в частоте обнаружения спаек вследствие перенесенной лапароскопии по сравнению с лапаротомией ( $p = 0,30$ ).

В обзоре, приведенном Gutt et al. (2004), обсуждены 15 исследований с 1987 по 2001 г. (три клинических и шесть фундаментальных исследований), в которых проведено сравнение лапароскопического и лапаротомного доступов, пять экспериментальных исследований с оценкой спайкообразования более чем двумя методами. Сделан общий вывод о том, что после лапароскопии уменьшение спаечного процесса не наступает у семи из восьми пациенток. Сделан также вывод, что лапароскопическая хирургия лишь несколько снижает распространенность и степень вовлечения кишечника

в спаечный процесс, возможно, снижает распространенность спаек непосредственно в зоне операции, не приводит к профилактике спаек, поскольку не уменьшает спайкообразование в контексте патогенеза этого процесса.

Таким образом, лапароскопическая хирургия практически не снижает частоту и распространенность спаечного процесса. Она практически не снижает частоту бесплодия, болевого синдрома и повторных оперативных вмешательств. Лапароскопическая хирургия не должна опровергать основные хирургические каноны, направленные на профилактику спайкообразования. Необходимо внедрять специальные противоспаечные барьеры и исследовать последствия их применения.

### **Противоспаечные барьеры — перспективы использования в эндоскопической хирургии**

Исторически развитие профилактики спайкообразования в хирургии можно разделить на несколько этапов

- применение обезболивающих препаратов;
- использование фармакотерапевтических средств;
- появление препаратов, инстилируемых в брюшную полость;
- разработка хирургических противоспаечных барьеров.

При изучении литературы мы обнаружили тенденцию последних лет — считается, что наиболее перспективный принцип, обеспечивающий высокий профилактический эффект, — применение средств, разобщающих раневые поверхности (Осипов В.И., 1992; Di Zerega G.S., 1994; Baykal A., Onat D., Rasa K., Renda N., Sayek I., 1997; Zerega G.S., 2001). Сегодня известны два типа противоспаечных барьеров, применяемых в оперативной гинекологии. Это саморассасывающиеся мембраны (INTERCEED, Preclud, Seprafilm и др.) и жидкие среды (INTERCOAT, ADEPT, Spray shield, Intergel, Sepracoat, Hyskon и др.).

На сегодняшний день очевидно, что противоспаечные барьеры должны удовлетворять ряду требований современной хирургии. В частности:

- ПБ не должны ухудшать репаративную регенерацию раны;

- ПБ не должны усиливать рост микроорганизмов;
- ПБ не должны вызывать воспалительный процесс;
- ПБ не должны вызывать образования спаек или фиброза;
- ПБ должны оставаться эффективными в присутствии крови;
- ПБ должны быть удобными в применении также при использовании эндоскопической техники и быть легко адсорбируемыми.

С позиций допуска к использованию ПБ барьеров в хирургии целесообразно выделить четыре основных неотъемлемых критерия — эффективность, безопасность, простота в использовании как локально (сайт-специфичные барьеры), так и для всей брюшной полости, экономичность (баланс цены и клинической эффективности).

Исходя из этого, важно понимать, что эффективность использования ПБ сводится не только к оценке распространенности спаечного процесса при «Second-look» лапароскопии, но и оценке репродуктивной функции у женщин после оперативных вмешательств с применением противоспаечных средств. Безопасность подразумевает инертность материала, из которого изготовлен ПБ. Сайт-специфичность, пожалуй, наиболее актуальный вопрос при выборе того или иного ПБ, поскольку подразумевает локальное применение мембран после миомэтомий, консервативных цистэтомий, иссечения локальных очагов эндометриоза. В то же время при выборе ПБ для всей брюшной полости, например, при распространенном эндометриозе, выраженной спаечной болезни с выполнением обширного адгезиолизиса либо перитонеумэтомии, целесообразно использование жидких сред.

К настоящему времени в нашей стране накоплен некоторый опыт использования противоспаечных барьеров в гинекологии. По данным А.А. Попова (2009), при оценке эффективности ПБ (INTERCEED, INTERCOAT, ADEPT и МЕЗОГЕЛЬ) среди 22 гинекологических больных при повторной лапароскопии повторное формирование спаек отмечено во всех случаях, однако их интенсивность была значительно ниже у 18 больных. При оценке фертильности, автором было отмечено, что из 28 пациенток с бесплодием беременность наступала в 13 случаях в срок от 5 месяцев до 1,5 лет.

### Собственные результаты

Для разработки путей оптимизации использования противоспаечных барьеров для уменьшения тяжести СБ у гинекологических больных нами обследовано 398 (100%) пациенток репродуктивного возраста (средний возраст  $31,3 \pm 3,1$  лет), оперированных с использованием лапароскопического доступа (Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Байлюк Е.Н., 2009–2014). Период повторной лапароскопии составлял от двух суток до двух лет после первой операции. В протокол проведения операции было включено обязательное использование противоспаечного средства. Противоспаечная мембрана INTERCEED использована у 269 (67,6%) больных (148 случаев при консервативной миомэктомии, 121 случай при удалении ретроцервикального эндометриоза). Гель INTERCOAT был применен в 63 (15,8%) случаях (22 консервативной миомэктомии и в 37 случаях после удаления эндометриоидных кист яичников и операций в связи с НГЭ). В 39 (9,8%) случаях для про-

филактики повторного спайкообразования после адгезиолизиса (СБ III–IV стадии) применялась противоспаечная жидкость ADEPT (табл. 1). В 26 (27,7%) случаях из числа повторных лапароскопий во время первой операции не использовался противоспаечный барьер в связи с наличием противопоказаний, таких как воспалительный процесс в малом тазу ( $n=19$ ; 20,2%) и невозможность достижения надежного гемостаза ( $n=7$ ; 7,45%).

Объективный сравнительный анализ результатов использования противоспаечных барьеров был проведен на основании повторной «Second-look» лапароскопии у 94 (17,5%). Показаниями для повторного вмешательства были: рецидив НГЭ ( $n=67$ ; 71,3%), болевой синдром ( $n=19$ ; 20,2%), рецидив миомы матки ( $n=8$ ; 8,5%).

Полное отсутствие макроскопических проявлений спаечной болезни на основании «Second-Look» лапароскопий отмечено у 12 (12,7%) больных. В остальных 82 (87,2%) случаях отмечен послеоперационный спаечный процесс,

Таблица 1

#### Результаты применения противоспаечных барьеров у гинекологических больных

| n (%)                         | Противоспаечный барьер при первичной «First-look» лапароскопии | n (%)      | Средний балл AFS-R при первичной «First-look» лапароскопии (M±m) | Повторная лапароскопия n (%) | Средний балл AFS-R при повторной «Second-look» лапароскопии (M±m) | p       |
|-------------------------------|--|------------|--|------------------------------|---|---------|
| Миома матки<br>181 (45,5)     | INTERCEED  | 148 (37,2) | 4,8±0,4*   | 3 (0,75)                     | 2,8±0,6*  | <0,05*  |
|                               | INTERCOAT  | 22 (5,5)   | 7,5±0,5*   | 5 (1,25)                     | 6,9±1,1*  | >0,05*  |
|                               | ADEPT  | —          | —  | —                            | —   |         |
|                               | Без ПБ   | 12 (3,0)   | 6,9±1,5*   | 11 (2,8)                     | 19,7±1,7*   | <0,01*  |
| НГЭ<br>169 (42,5)             | INTERCEED  | 121 (30,4) | 63,9±2,5*  | 51 (12,8)                    | 37,4±2,2*   | <0,001* |
|                               | INTERCOAT  | 37 (9,3)   | 47,9±2,1*  | 6 (1,5)                      | 21,3±2,7*   | <0,001* |
|                               | ADEPT  | 2 (0,5)    | 53,2±3,9*  | 1 (0,25)                     | 49,5*   | >0,05*  |
|                               | Без ПБ   | 9 (2,25)   | 48,3±1,7*  | 9 (2,25)                     | 92,4±1,8*   | <0,001* |
| Спаечная болезнь<br>47 (11,8) | INTERCEED  | —          | —  | —                            | —   |         |
|                               | INTERCOAT  | 4 (1,0)    | 39,1±2,3*  | 1 (0,25)                     | 43,3*   | >0,05*  |
|                               | ADEPT  | 37 (9,3)   | 74,3±0,8*  | 1 (0,25)                     | 19,5*   | <0,001* |
|                               | Без ПБ   | 6 (1,5)    | 21,3±1,8*  | 6 (1,5)                      | 39,7±1,6*   | <0,05*  |
| N=398                         |  |            | 39,7±1,3*  | 94 (23,6)                    | 21,1±3,1*   | <0,05*  |

средняя оценка которого в соответствии с классификацией ASF-R составила  $21,1 \pm 3,1$ . Причем распространенный спаечный процесс (III–IV ст. AFS-R) при повторной лапароскопии отмечен у пациенток, у которых в ходе первой лапароскопии противоспаечный барьер не был использован. У пациенток после миомэктомии наибольшую эффективность продемонстрировала противоспаечная мембрана INTERCEED (табл. 1). В то же время у пациенток с распространенным эндометриозом достоверное уменьшение интенсивности спаечного процесса отмечено при использовании ПБ на гелевой основе INTERCOAT наряду с противоспаечной мембраной. Достоверное уменьшение тяжести спаечной болезни в процессе использования противоспаечной жидкости ADEPT отмечено только у больных с изолированной спаечной болезнью, связанной с предшествующими оперативными вмешательствами.

Таким образом, по нашим данным, применение ПБ не приводит к уменьшению часто-

ты СБ у гинекологических больных, однако в 75% случаев способствует уменьшению степени тяжести СБ.

### Выводы:

1. Лапароскопическая хирургия практически не снижает частоту и распространенность спаечного процесса, болевого синдрома и повторных оперативных вмешательств.

2. Лапароскопическая хирургия не должна опровергать основные хирургические каноны, направленные на профилактику спайкообразования.

3. При выборе противоспаечного барьера при лапароскопических операциях у гинекологических больных необходимо руководствоваться принципом «сайт-специфичности» в зависимости от распространенности спаечного процесса и объема операционной травмы.

4. Дальнейшее изучение и совершенствование противоспаечных барьеров в гинекологии позволит с уверенностью прогнозировать как рецидивы спаечной болезни, так и показатели фертильности у женщин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Михин И.В. и др. Спаечная болезнь брюшной полости // Эндоскопическая хирургия. — 2003. — № 1. — С. 51–62.
2. Беженарь В.Ф., Байлюк Е.Н., Цытурдеева А.А. Клиническое значение противоспаечных барьеров в профилактике образования спаек у гинекологических больных // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т.LVIII. — Вып. 5:МЗ.
3. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика). — М: Медицина, 1998. — 528 с.
4. Попов А.А. Профилактика образования спаек у гинекологических больных // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т.LVIII. — Вып. 5:М9.
5. Серов В.В. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 219 с.
6. Чекмазов И.А. Спаечная болезнь органов брюшной полости (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика): Дис.... докт. медицинских наук: 14.00.47 / Чекмазов И.А. [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии]. — М., 2004. — 195 с.: ил.
7. DiZerega G.S., Campeau J.D. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation // Human reproduction update. — 2001. — № 6. Vol. 6. — P. 547–555.
8. Gutt et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? // Surg. Endosc. — 2004. — 18. P. 898–906.
9. Kuhry E. et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials // Cancer Treat Rev. — 2008. — Oct; 34(6). — P. 498–504.
10. Lundorff et al. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy // Fertil Steril. — 1991. — 55 (5). — P. 911–915.
11. Nordic Adhesion Prevention Study Group // Fertil. Steril. — 1995. — April 63 (4). — P. 709–714.