

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

На правах рукописи

ГУДЗЬ ОКСАНА ВАЛЕРЬЕВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК СО СПАЕЧНЫМ
ПРОЦЕССОМ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПОСЛЕ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЙ

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Сулима Анна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор

Симферополь – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В МАЛОМ ТАЗУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. История развития учения о спаечном процессе.....	12
1.2. Современные взгляды на формирование спаек в брюшной полости.	14
1.3. Иммунологические аспекты формирования спаек.....	23
1.4. Вопросы профилактики спаечного процесса в брюшной полости...	27
1.4.1. Вопросы хирургической техники в профилактике спаечного процесса в брюшной полости	27
1.4.2. Фармакологические средства и барьеры, применяемы в профилактике адгезивного процесса	30
1.4.3. Основные фармакологические препараты, применяемые для профилактики спаечного процесса	31
1.4.4. Противоспаечные барьеры	34
1.4.5. Противоспаечные мембранные материалы барьеры.....	36
1.4.6. Гелевые барьеры	38
1.4.7. Иммуномодулирующая терапия в профилактике спаек	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Дизайн и материал исследования. Группы пациенток	43
2.1.1. Ретроспективный клинико-статистический анализ.....	45
2.1.2. Определение абсолютных рисков и формирование балльной шкалы факторов риска спаечного процесса.....	46
2.1.3. Расчет объёма выборки для проведения проспективного исследования.....	47

2.1.4. Проспективное исследование.....	47
2.2. Клинические методы исследования.....	50
2.2.1. Методы стандартного общеклинического обследования.....	51
2.2.2. Методы морфологического и иммуногистохимического исследования.....	52
2.3. Методы хирургического лечения пациенток.....	54
2.3.1. Технология лапароскопических гинекологических операций.....	54
2.3.2. Традиционное периоперационное ведение пациенток при лапароскопических гинекологических операциях.....	56
2.3.3. Ведение периоперационного периода пациенток согласно базовым принципам мультимодальной концепции «Fast Track Surgery» при лапароскопических гинекологических операциях.....	57
2.4. Методы оценки качества жизни.....	63
2.5. Математико-статистические методы исследования.....	68
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПРИ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЯХ.....	72
3.1. Ретроспективный анализ факторов развития послеоперационного спаечного процесса органов малого таза при ургентных операциях.....	72
3.2. Определение абсолютных рисков и формирование балльной шкалы факторов риска спаечного процесса.....	91
3.3. Расчет объёма выборки для проведения проспективного исследования.....	99
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА В ТКАНИ СПАЕК ПРИ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЯХ В ГИНЕКОЛОГИИ.....	104
4.1. Морфологические особенности тазовых перитонеальных спаек при ургентных операциях в гинекологии.....	104

4.2. Иммуногистохимическая оценка состояния некоторых звеньев местного иммунитета в ткани спаек при urgentных операциях в гинекологии.....	109
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА ЛЕЧЕБНО- ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СПАЕК ПРИ URGENTНЫХ ОПЕРАЦИЯХ В ГИНЕКОЛОГИИ.....	115
5.1. Клиническая характеристика пациенток проспективных групп.....	115
5.2. Оценка эффективности комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса в малом тазу.....	124
5.2.1 Оценка частоты и выраженности спаечного процесса органов малого таза по данным повторной лапароскопии.....	124
5.2.2. Оценка репродуктивной функции в послеоперационном периоде.....	127
5.2.3 Оценка качества жизни пациенток, перенесших повторные urgentные оперативные вмешательства.....	129
5.2.4. Иммуногистохимическая оценка состояния некоторых звеньев местного иммунитета в ткани спаек при urgentных операциях в гинекологии.....	137
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	142
ВЫВОДЫ.....	168
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	174

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Спаечная болезнь органов малого таза по-прежнему является актуальным вопросом для обсуждения, исследований, инноваций и споров в медицинской практике [9, 15, 30, 31, 32, 48, 76, 83, 84, 98, 115, 117, 143, 167, 173, 199, 201, 262]. По данным ВОЗ отмечено, что при urgentных операциях, таких как аппендэктомия, резекция яичников по поводу апоплексии или разрыва кист, удаление миоматозных узлов при некрозе миоматозного узла, тубэктомии при эктопической беременности в 60-80% случаев приводят к формированию послеоперационного спаечного процесса [68, 122, 146, 168, 179, 200]. Послеоперационный спаечный процесс является одной из наиболее частых причин трубно-перитонеального бесплодия – 20 - 30% [29, 99, 146, 148, 150, 168, 196, 218, 248], хронических тазовых болей – более 45% и эктопической беременности – 4 – 7% [31, 102, 263], что значительно снижает качество жизни пациенток [75] и приводит к существенным экономическим затратам для системы здравоохранения, даже если не учитывать расходы государства на вспомогательные репродуктивные технологии [31, 263].

Несмотря на внедряемые технологии в профилактике спаек, смертность от осложнений в послеоперационном периоде, развившихся вследствие спаечного процесса брюшной полости, составляет по данным различных авторов от 19% до 55% [1, 47, 107, 115, 179].

Высокая распространенность спаечного процесса и связанных с ним осложнений, ограниченность понимания патогенетических основ его формирования и недостаточная эффективность хирургического лечения, особенно при проведении оперативного вмешательства по поводу urgentной патологии, определяет медико-социальное значение данного вопроса и диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования спаек на клеточном и органно-

тканевом уровнях и обуславливает приоритетность поиска дополнительных патогенетически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Однако, существующие методы лечения не всегда ориентированы на успех, не существует универсальных схем лечения, поскольку они должны носить персонифицированный характер с учетом конкретной клинической ситуации и индивидуальных особенностей организма. Поэтому методология выбора лечения требует оптимизации, а патогенетические схемы послеоперационной реабилитации - усовершенствования. В связи с этим, вектор нашего исследования был направлен в сторону научного поиска решения данной проблемы.

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день в наукометрических базах eLibrary, Scopus, Web of Science, Google Scholar и опубликованных статьях, вопросы, связанные с этиопатогенетическими механизмами развития послеоперационного спаечного процесса брюшной полости и малого таза, до настоящего времени, являются дискуссионными. Доказана гипотеза о роли операционной травмы брюшины в развитии послеоперационного спаечного процесса [1, 9, 15, 31, 48, 84, 86, 114, 117, 133, 164, 199, 262]. Изучение роли маркеров клеточного звена иммунитета в патогенезе развития спаек открывают новые перспективы в диагностике и лечении послеоперационного спаечного процесса органов малого таза, что позволяет реализовывать персонифицированный подход к выбору метода лечения и последующей реабилитации пациенток с данной патологией [23, 36, 38, 40, 41, 47, 93, 96, 126, 127, 149]. Однако, вызывает трудности принятие решений по поводу выбора схем лечения у пациентов при ургентных ситуациях с незапланированным оперативным вмешательством, что в большинстве ситуаций становятся фундаментом для формирования спаечного процесса в малом тазу. Поэтому поиск патогенетических методов лечения не утратил свою актуальность.

Цель исследования. Совершенствование диагностического этапа и разработка комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и степени тяжести послеоперационного спаечного процесса

органов малого таза у пациенток репродуктивного возраста после urgentных гинекологических операций с учетом факторов риска развития спаек.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и дополнительные факторы риска формирования спаечного процесса органов малого таза у пациенток после urgentных операций на основании ретроспективного анализа медицинской документации и разработать балльную шкалу оценки степени риска развития послеоперационных спаек.

2. Оценить диагностическую значимость компонентов клеточно-гуморального звена иммунитета в ткани спаек CD25+ (маркера функционального состояния активированных Т- и В-лимфоцитов) и CD163+ (альтернативно активированных M2 макрофагов) в формировании послеоперационного спаечного процесса органов малого таза.

3. Разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение образования послеоперационных спаек при проведении urgentных гинекологических операций с использованием барьерных и иммуномодулирующих препаратов и оценить его клиническую эффективность.

4. Изучить динамику компонентов клеточно-гуморального звена иммунитета в ткани спаек (CD25+, CD163+) после повторных urgentных гинекологических операций под влиянием разработанной комплексной терапии и установить корреляцию между их значениями и частотой рецидива послеоперационного спаечного процесса.

5. Оценить качество жизни пациенток с послеоперационным спаечным процессом органов малого таза до и после применения предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Научная новизна исследования. Впервые определены дополнительные факторы риска образования спаек органов малого таза после urgentных гинекологических операций у пациенток репродуктивного возраста. На основании статистического анализа разработана и предложена оценочная балльная шкала риска развития послеоперационного спаечного процесса с учетом выявленных факторов риска.

Определена роль иммунокомпетентных клеток CD25+ (маркера функционального состояния активированных Т- и В-лимфоцитов) и CD163+ позитивных клеток (альтернативно активированных M2 макрофагов) в патогенезе формирования послеоперационного спаечного процесса органов малого таза.

Доказано, что в тканях тазовых спаек, удаленных на фоне ургентной гинекологической патологии, на местном уровне выявлен значительный дисбаланс иммунорегуляторных процессов, характеризующихся нарушением функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Изучена и оценена клиническая эффективность предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение формирования спаечного процесса органов малого таза после ургентных гинекологических операций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Прогнозирование риска развития послеоперационных спаек и спаек *de novo* согласно предложенной балльной шкале позволило повысить точность прогноза и усовершенствовать лечебно-профилактическую тактику при ургентных гинекологических операциях. Применение данной шкалы возможно в широкой хирургической практике.

На основании данных морфологического и иммуногистохимического исследования получило дальнейшее развитие понимание иммуно-патогенетических механизмов формирования послеоперационного спаечного процесса органов малого таза у пациенток, перенесших ургентные гинекологические операции.

Выделенные факторы риска и установленные иммуно-патогенетические особенности формирования послеоперационных спаек и спаек *de novo* позволили определить принципы, основные направления и критерии эффективности комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение формирования спаечного процесса органов малого таза после ургентных гинекологических операций. Применение в клинической практике предложенного комплекса, включающего применение лапароскопических технологий, противоспаечного барьера «Реформ», иммуномодулирующего

препарата Галавит® и основных компонентов мультимодальной концепции «Fast Track Surgery», позволяет активно влиять на прогнозируемые управляемые факторы риска развития послеоперационного спаечного процесса и способствует улучшению результатов хирургического лечения, а также восстановлению репродуктивного потенциала и повышению качества жизни пациенток.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в категориальной сфере оперативной гинекологии согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), требованиям Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и методологическим принципам доказательной медицины. Включение пациенток в исследование осуществляли после получения письменного информированного согласия.

При выполнении исследования использован интегративный подход, который основывался на методологических принципах организации рандомизированных контролируемых клинических исследований с ориентацией ее на малоинвазивные органосохраняющие техники; базовых принципах иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии; концептуальных исследованиях качества жизни в научной литературе.

В работе использованы ретроспективный клинико-статистический анализ, стандартное общеклиническое обследование, оперативное вмешательство с применением лапароскопического доступа, методы морфологического и иммуногистохимического исследования, психометрический и статистический методы исследования.

Положения, выносимые защиту:

1. Предложенная балльная шкала оценки риска формирования послеоперационных спаек позволяет выделить группы пациенток по развитию рецидива спаечного процесса и спрогнозировать их исход.

2. Выявленный дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета в ткани спаек, обосновывает необходимость применения медикаментозной коррекции с целью профилактики послеоперационного

спаечного процесса при urgentных гинекологических операциях у пациенток репродуктивного возраста.

3. Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий ведения пациенток после urgentных гинекологических операций, является патогенетическим, нормализует механизмы регуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета (CD25+, CD163+), снижает частоту рецидива послеоперационного спаечного процесса и улучшает качество жизни в послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность диссертационного исследования подтверждается методологически обоснованным дизайном работы, репрезентативной выборкой пациенток, корректным формированием групп наблюдения, применением комплекса соответствующих методов исследования и сертифицированного оборудования. Получены статистически достоверные данные, с применением достаточных методов подтверждения данных. Результаты, полученные в рамках диссертационного исследования, обнародованы в рецензируемых журналах без критических замечаний.

Результаты проведенного диссертационного исследования: шкала оценки степени риска спаечного процесса; модифицированный алгоритм ведения пациенток в периоперационном периоде, внедрены и широко используются в практической работе «Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки», г. Симферополь; ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1», ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2», СП «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко».

Основные положения диссертационной работы обсуждены на заседании кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, акушерства и гинекологии № 2; в рамках научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии" (г. Судак, 2023); XXXVI Международного конгресса с курсом эндоскопии "Новые технологии в

диагностике и лечении гинекологических заболеваний" (г. Москва, 2023); XXXIII ежегодной Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека "Репродуктивные технологии сегодня и завтра" (г. Нижний Новгород, 2023); XVII Общероссийского семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии"; XII Общероссийской конференции "FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии" (г. Сочи, 2023); XVIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (г. Москва, 2024); XIX Международного конгресса по репродуктивной медицине (г. Москва, 2025).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 4 из которых в том числе индексируются в международной базе Scopus.

Личный вклад соискателя. Автор непосредственно участвовала в разработке темы, определении целей и задач диссертационного исследования, выполнении информационного поиска, анализе литературных данных по изучаемой теме, предложила дизайн работы.

Диссертант лично проводила подбор тематических пациенток. Выборку данных первичной документации, обследование и лечение, в том числе оперативных вмешательств, забор биологического материала для морфологического и иммуно-гистохимического исследования, формировала базу данных, с последующей систематизацией и статистической обработкой результатов работы.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 205 страницах машинописного текста (Times New Roman 14) и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 274 источника, из которых 192 – отечественных и 82 – зарубежных. Работа содержит 25 таблиц и 33 рисунка, и 2 формулы.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В МАЛОМ ТАЗУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. История развития учения о спаечном процессе

Впервые в письменных источниках спайки описаны в 1543 году в трактате А. Vesalius De Corporis Humani Fabrica In [60]. Значительно позже, в 1793 году был издан труд D. Huntera, посвященный изучению огнестрельных ран с описанием особой субстанции, которая скрепляла кишечник [60].

В 1853 году R. Virhov отметил связь воспалительного процесса в малом тазу и отложения фибрина, а само понятие «спаечная болезнь» внедрил в 1914 году Пайер [49, 82, 154].

Д. О. Отт, основатель школы лапароскопии в России, в 1901 году предложил понятие «вентроскопия». Впоследствии его ученики Якобсон В. П. и Сережников Г. Н. применили метод, предложенный учителем для обнаружения внематочной беременности и гинекологического туберкулеза [8, 183, 215, 223].

В 1932 году Реджинальд Вик (Великобритания) проанализировав данные 7000 пациентов с кишечной непроходимостью и обнаружил, что из 6892 пациентов с острой кишечной непроходимостью у 895 (13%) случаев непроходимость была вызвана карциномой, у 790 (11,5%) - внутренним сдавлением, у 989 (14,3%) - идиопатической инвагинацией кишечника, у 3267 (47,4%) грыжами [203]. Данные сэра Реджинальда показали, что при спаечной непроходимости чаще вовлекался тонкий кишечник в сравнении с толстым (468 против 44), а смертность пациентов, страдающих спаечной непроходимостью, составила приблизительно 32,9% [203].

Исследование, проведенное Макайвером (США) в 1932 году, показало, что 44% непроходимости в послеоперационном периоде было вызвано ущемленной

грыжей передней брюшной стенки, в то время как 30% были вызваны спаечными процессами. В исследовании Университета Миннесоты в 1953 году получены другие результаты: 388 (31%) из 1252 случаев непроходимости вызваны спаечным процессом, в то время как послеоперационная грыжа была причиной только в 128 случаях (10,2%) [203].

В статье Cox M. R. et al., опубликованной в 1993 году «Краткий обзор эволюции причин спаечного процесса за 20 век» авторы отмечают, что примерно 64–79% госпитализаций являются повторными по поводу адгезивного процесса, при этом только ущемленная послеоперационная грыжа являлась причиной стационарного лечения в 5,6–24% случаев [203].

Обзор Perry J. F. et al., проведенный в 1955 году, также показал, что 308 из 388 случаев (79,4%) спаечной непроходимости были вызваны послеоперационными спайками, а не врожденными причинами или перенесенными воспалениями брюшной полости [60].

В исследовании, проведенном Weibel M. A., Majno G. (1973), были изучены результаты вскрытия 752 взрослых пациентов, умерших в одном учреждении в течение приблизительно 8 ½ с половиной месяцев, и был выявлен спаечный процесс у 335 (44,45%) пациентов. Пациенты были разделены на две группы: имеющие в анамнезе оперативное вмешательство, и тех, кто вероятно не имел. Из 454 пациентов без операций, у 127 (28%) были выявлены спайки [203].

В 1966 году Swollin K. наблюдал течение послеоперационного периода, изучая при повторной лапароскопии через 3 месяца состояние брюшной полости [185].

В своей монографии «Спаечная болезнь, ее профилактика и лечение» Блинов Н. И. высказал мнение о том, что спайки в послеоперационном периоде это ничто иное, как «брак» и следствие «некачественной работы» хирурга [122, 153].

В 1976 году Buckman R. высказал мнение, что снижение активности перитонеального активатора плазминогена имеет значение в развитии спаечного процесса имеет снижение активности [85, 191].

Menzies D. et al. утверждает, что в популяции, примерно у 10% пациентов не имевших хирургических вмешательств наблюдались внутрибрюшинные спайки, в то время как послеоперационный спаечный процесс выявлен примерно у 94% пациентов. В исследовании Menzies D. et al. (1990) изучали повторные госпитализации за 25-летний период: 4502 (25%) из 28 297 госпитализаций были связаны с лапаротомией, 514 (12%) были связаны с кишечной непроходимостью [203].

В статье Irvin T. T. (1989) года приведены данные, что 3,5% всех экстренных хирургических госпитализаций, приведших к лапаротомии, были вызваны спаечными процессами [203].

1991 год можно обосновано считать годом рождения лапароскопического адгезиолизиса при тонкокишечной непроходимости, отмеченной в работе Bastug D. F. et al. [83].

Необходимость работы в сфере профилактики адгезивного процесса, инициировала образование в Великобритании SCAR (Surgery and Clinical Adhesions Research) – группы клинических и хирургических исследований спаек, которая занималась крупным ретроспективным когортным исследованием, включившим 21000 пациентов, перенесших открытые операции на органах малого таза или брюшной полости, 5,7% повторных госпитализаций были связана со спайками, при этом четверть госпитализаций приходилась на первый год [199, 257, 262].

1.2. Современные взгляды на формирование спаек в брюшной полости

Перитонеальные спайки (ПС) представляют собой аномальную тканевую гиперплазию на основе соединительной ткани, состоящую из коллагена и фибрина, возникающую в результате полиэтиологического влияния и соединяющую между собой органы брюшной полости и сопровождающуюся активацией иммунного и клеточного иммунитета [1, 3, 31, 59, 60, 67, 107, 112, 151, 152-156, 169, 194, 244, 250, 253]. На формирование ПС оказывают влияние множество факторов: хирурги, участвующие в операции, тип оперативного вмешательства, тип шовного и

перевязочного материала, применение дренажной трубки и другие факторы [1, 143, 169, 224, 244, 250].

ПС могут иметь различные фенотипы, начиная от тонкого слоя волокнистых пленок и заканчивая рыхлой или плотной смесью волокнистых тканей, включают нервы, кровеносные сосуды и в некоторых случаях даже рубцовую ткань [6, 84, 250, 253].

Повреждение брюшины уже является фактором риска адгезивного процесса, а степень адгезии находится в зависимости от этиологического фактора, сложности оперативного вмешательства, реакции на ишемию тканей в результате воздействия высокого давления и компрессии тканей и обезвоживания тканей при лапароскопических вмешательствах [6, 15, 25, 43, 49, 117, 123, 154, 166, 195]. Факторами риска адгезивных процессов является сопутствующая патология: сахарный диабет, хронические воспалительные процессы, аутоиммунные заболевания, астенический синдром, девиантное поведение в питании [117, 131, 165].

После лапароскопических вмешательств адгезивный процесс менее выражен, чем при открытых оперативных вмешательствах, что подтверждено при повторных лапароскопиях, когда было обнаружено наличие небольшого количества спаек типа 1А и 2А-В [58, 63, 71, 117].

В патогенезе образования спаек выделены основные предикторы:

1. Ишемия, высушивание, сдавление, натяжение – ведет к уменьшению калибра капилляров, что инициирует развитие гипоксии за счет снижения концентрации кислорода и его транспорта к клеткам мезотелия и фибробластам, что служит источником выделения сосудистого эндотелиального фактора роста, принимающего участие в синтезе коллагена, неоангиогенезе и снижении интенсивности репарации тканей [6, 48, 60, 154].

2. Контаминация брюшной полости инфекционными агентами, приводит к разрушению мембраны клеток, угнетению фибринолитической системы и инициации выделения цитокинов: трансформирующего фактора роста В (TGF-В1) - профибротического медиатора, фактора некроза опухоли, интерлейкина-1

интерлейкина-6 (регуляторов тканевого фиброза). Значительное количество TGF-1 в перитонеальной жидкости определяется при значительном спайкообразовании [49, 55-56, 59, 60, 72, 86, 100, 154, 190, 254].

3. Оперативное вмешательство – продолжительность проведения вмешательства, которые за счет травматического воздействия снижают выделение активатора плазминогена, с сокращением фибринолитической активности на протяжении 3-х суток [55 - 59].

4. Воздействие различных энергий, в том числе нерациональное применение хирургом во время оперативного вмешательства [55 - 59].

5. Наличие крови в брюшной полости [72].

6. Применение инородных предметов: дренажных трубок, шовного материала, перчаток с тальком, интраоперационное применение марлевых салфеток для ограничения брюшной полости [31, 54, 60, 86, 100, 117, 190].

Инсуффляция углекислого газа в брюшную полость вызывает снижение венозного возврата за счет повышения внутрибрюшного давления [83, 84]. Углекислый газ (CO_2) отрицательно воздействует на клетки мезотелия с уменьшением количества и трансформацией слоя мезотелиоцитов в отдельно расположенные мезотелиоциты, разделенные базальной мембраной [31]. Всасывание CO_2 из брюшной полости ведет к развитию ацидоза и гиперкапнии, что также негативно действует на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, снижает активность макрофагальной системы и угнетает местный фибринолиз [14, 15, 63, 69, 70].

Роль гипоксии тканей в адгезиогенезе, подтверждается исследованиями, в которых насыщение брюшной полости кислородом снижает выделение фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1a), что коррелирует с интенсивностью спаечного процесса [14, 15, 31, 44, 55–60, 123, 254]. На фоне ослабления механизмов протекции активизируется система перекисного окисления липидов и снижается антиоксидантная защита, что инициирует медиаторы воспаления [10].

Проведенные генетические исследования продемонстрировали увеличение частоты спаечного процесса в брюшной полости у пациенток с генотипом P-A2 GP

Ша, что ассоциировано со снижением иммунитета в брюшной полости и значительным спайкообразованием [54, 117, 154, 157].

Интенсификация роста соединительной ткани связана с повышением выделения коллагена и гликозаминогликанов фибробластами, которые вовлекаются в формирование соединительной ткани, в том числе рубцовой. Процессы восстановления регулируются равновесием в системе пролиферации и апоптоза тканей; установлено, что в отсутствии инициации апоптоза фибробластов активируется излишний фиброгенез и спайкообразование [144, 145, 213].

В ряде работ продемонстрировано, что ушивание поврежденной брюшины вызывают компрессию тканей, нарушение кровоснабжения, некроз, что ведет к нарушению в системе фибринолиза и образованию спаек [15, 16, 123, 157].

Проникновения нейтрофилов и моноцитов из крови инициирует выделение экссудата, содержащего фибрин, что является одним из триггеров начала восстановления тканей [2, 3, 123].

Не менее важным аспектом в формировании адгезии считается наличие крови в брюшной полости, по исследованиям, проведенным Маиловой К. С. для возникновения адгезии достаточно 0,125 мл крови, а по мере увеличения гемоперитонеума нарастает и степень адгезия, значительно выраженная при наличии в брюшной полости до 500 мл крови [71, 174]. В условиях ургентной гинекологии. при наличии крови в брюшной полости дискоординируется клеточный цикл, что приводит к активации фибробластов с усилением их роста, чрезмерным синтезом коллагена и формированием спаек [142, 144, 145].

Травма нарушает функцию эндотелия, а степень нарушения, при этом, зависит от тяжести и длительности оперативного вмешательства. В развитии спаек важную роль играет неоангиогенез, которые представлен определенными этапами: повышением диффузии эндотелия и нарушением мембраны клеток, перемещением клеток эндотелия, ростом эндотелиальных клеток с их функциональной готовностью и восстановлением сосудов [43, 60, 123]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF- vascular endothelial growth factor) инициирует рост эндотелия

сосудов, активизирует участие фибробластов в формировании соединительного компонента спаек, также активизируют выделение коллагена [57, 59, 137].

Адгезивный процесс принято разделять на фазы:

1. Фаза реактивная, занимающая до 12 часов – выделяются факторы воспаления на фоне травмирующего воздействия.
2. Фаза экссудации, которая занимает от 1 до 3 суток и характеризуется экссудацией в перитонеальную полость воспалительных агентов.
3. Фаза адгезии и ангиогенеза, которая от 7 до 14 суток и сопровождается выпадением фибрина и активным изменением фибробластов, которые формируют рыхлые коллагеновые волокна.
4. Фаза зрелых сращений, занимающая от 14 до 30 суток – в этой фазе формируются плотные спайки [15, 60, 81- 82, 86, 100, 154, 157].

Анализ разнообразия тканей перитонеальных спаек и различных классификация позволяет выделить четыре основных вида адгезивных тканей [70, 83, 245, 253].

Выделяют:

1. Ткань спайки, состоящая из фибрина и нейтрофилов.
2. Соединительная рыхлая ткань, которая включает клетки мезотелия, фибробласты, коллаген и сосуды.
3. Плотная соединительная ткань, миофибробласты, коллаген I го типа, нервные волокна, сосуды артериальные и венозные.
4. Рубцовая ткань, из коллагеновых волокон I типа и малого количества миофибробластов и покоящихся фибробластов [60, 80, 219, 268].

От типа спайки зависит вид развивающихся изменений, рубцовые спайки формируются из адгезивных и сосудистых сращений.

Брюшина представляет собой гладкую прозрачную серозную оболочку, покрывающую органы брюшной полости (висцеральную брюшину), тазовую стенку (париетальную брюшину), что делает ее наибольшей серозной оболочкой у человека, составляя 1,8 м². Брюшина состоит из поверхностного слоя мезотелиальных клеток, прикрепленных к базальной мембране, покрывающих

васкуляризированную субмезотелиальную строму, состоящую из мезенхимальных клеток, включая фибробласты, эндотелиальные и иммунные клетки (Рисунок 1.1) [55 - 57, 59, 86, 244, 251, 258, 268, 269].

Мезотелиальные клетки, расположенные в верхней части серозной оболочки, выделяют поверхностно-активные вещества и гликозаминогликаны для смазывания контактирующих поверхностей [15, 55 - 57, 59, 86, 203, 235, 244, 268, 269].

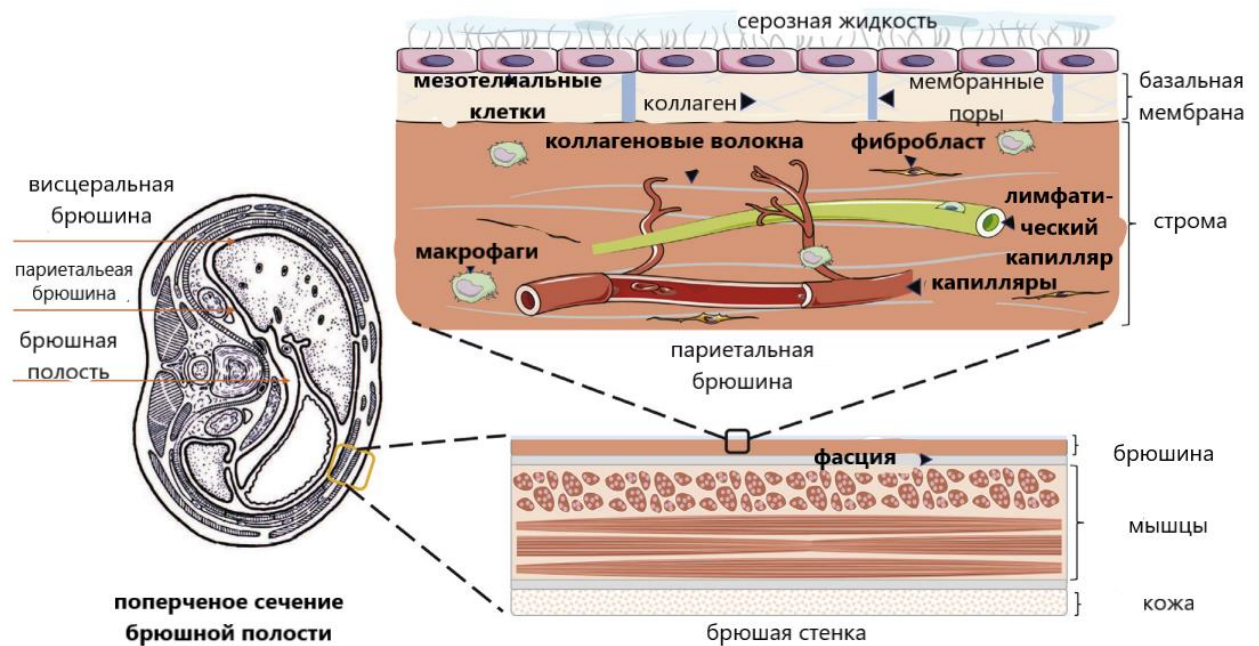


Рисунок 1.1 - Схема строения брюшины по Tang J. et al. [244]

Слой мезотелиальных клеток необходим для поддержания внутреннего гомеостатического равновесия, и выполняет функцию защитного барьера и опоры для внутренних органов [86]. Базальная мембрана, стромы, капилляры и лимфоидная ткань находятся под мезотелиальным слоем, а стромы, состоящая из мукополисахаридов, и небольшого количества макрофагов и фибробластов в качестве опорной структуры ткани, также играет важную роль в процессе фиброза брюшины [15, 16, 86, 203, 235, 244, 252, 268]. Брюшина представляет собой двустороннюю полупроницаемую мембрану с высокой абсорбционной способностью, внутри которой находится определенное количество

перитонеальной жидкости или транссудата плазмы, и она может поглощать 1–2 мл изотонической и гипотонической жидкости в минуту в организме человека [86, 244, 250].

Мезотелиальные клетки постоянно продуцируют перитонеальную жидкость, которая выделяется в брюшную полость, где реабсорбируется брюшиной, между перитонеальной жидкостью и кровью происходит постоянный обмен факторами роста, питательными веществами, цитокинами, хемокинами и лейкоцитами. Кроме того, в брюшной полости всегда имеется небольшое количество перитонеальной жидкости для обеспечения смазки [15, 38, 56, 57, 59, 86, 203, 235, 244, 250].

Брюшина также обладает протективной способностью за счет функционально важных клеток - гистиоцитов, макрофагов, тучных клеток, некоторое количество эритроцитов и несколько отслоившихся мезотелиальных клеток [60, 86, 206, 235, 250]. Мезотелиальные клетки демонстрируют сложную организацию, из апикально-базальной полярности, межклеточных соединений и апикальных микроворсинок с ресничками [14, 86, 203, 235, 269]. Апикальный гликокаликс состоит из богатого углеводами слоя протеогликанов и гликозаминов, которые в сочетании с поверхностно-активными веществами помогает обеспечивать смазку серозных поверхностей, с уменьшением трения и обеспечением скольжения органов брюшной полости [60, 86, 203, 244, 250]. Эти специализированные клетки выполняют множество функций, включая селективный транспорт жидкости, регуляцию работы внеклеточного матрикса (ECM - extracellular matrix) посредством продукции матриксных металлопротеиназ (MMP - Matrix metalloproteinases) и их ингибиторов (TIMP - metalloproteinase inhibitor), а также генерацию прокоагулянтной и фибринолитической активности [85, 203, 244, 250]. Мезотелиальные клетки являются неотъемлемой частью иммунной индукции, модуляции и ингибирования и могут фагоцитировать патогены [40, 203, 244, 250]. Именно нарушение целостности мезотелия является иницирующим механизмом для развития ПС [15, 44, 203, 244].

По мнению некоторых авторов, ориентированность размещения клеток мезотелия в слое зависит от степени взаимосвязи мезотелиоцитов между собой

посредством свободных межклеточных связей с шестью окружающими клетками [15]. В обычных условиях у 0,16–0,5% клеток мезотелия происходит митоз, а при повреждении за аналогичный период времени происходит митоз уже у 30–60% клеток [15, 44, 60, 203].

Выделены 4 ведущих предположения, которые предполагают источник возникновения клеток мезотелия в участке деструкции брюшины:

1. За счет неповрежденных клеток мезотелия [15, 203, 244, 250].
2. За счет стволовых мультипотентных клеток [15].
3. За счет перемещение мезотелиоцитов с участков, не подвергшихся деструкции [15, 203, 235].
4. За счет мезотелиоцитов перитонеальной жидкости, примерно от 4 до 6% мезотелиоцитов от всего объема находятся в жидкости брюшной полости.

Процесс регенерации занимает не менее 7 суток, если вести отсчет от повреждения и не зависит от того, какой участок покрывает брюшина [15, 203, 244, 250].

В различных работах высказаны предположения о том, что именно чрезмерное отложение фибрина является непосредственной причиной образования спаек [15, 54, 73, 123, 143, 155, 203, 244]. Следует отметить, что экссудат в брюшной полости богат фибрином, который может откладываться вокруг пораженных тканей, предотвращая распространение инфекции и восстанавливая поврежденные ткани. Однако чрезмерное отложение фибрина также является прямой причиной ПС [15, 60, 245]. Восстановление повреждений, полученных ввиду воздействия различных травмирующих факторов, контролируется серией каскадных реакций [15, 31, 117, 123, 203, 244]. Фибринолиз, как важная часть естественного восстановления, также может индуцировать избыточное отложение фибрина, что приводит к образованию ПС (Рисунок 1.2) [250].

После повреждения брюшины активируются каскады процессов воспаления и коагуляции. Гистамин и другие сигнальные молекулы стимулируют кровеносные сосуды и повышают проницаемость, затем воспалительные клетки, главным образом нейтрофилы и макрофаги, собираются вокруг раны, происходит выделение

из плазмы фибриногена, преобразующегося в фибрин, с последующей трансформацией протромбина в тромбин и агрегацией тромбоцитов в ране.

Тромбин впоследствии коагулирует с тромбоцитами с образованием сгустков крови. Цитокины, высвобождаемые тромбоцитами, вместе с продуктами распада тромбов привлекают дополнительные макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, тучные клетки и мезотелиальные клетки [15, 31, 54, 123, 203, 250].

Тромбин связывается с центральным доменом фибриногена, высвобождая фибриновый пептид, ввиду чего фибриллы агрегируются в растворимый фибрин, а ответвления соединяются между собой, образуя сетчатую структуру. Кальций усиливает удлинение фибриллов, связываясь с участками человеческого фибриногена [13, 54, 60, 144, 145, 203, 244, 250].

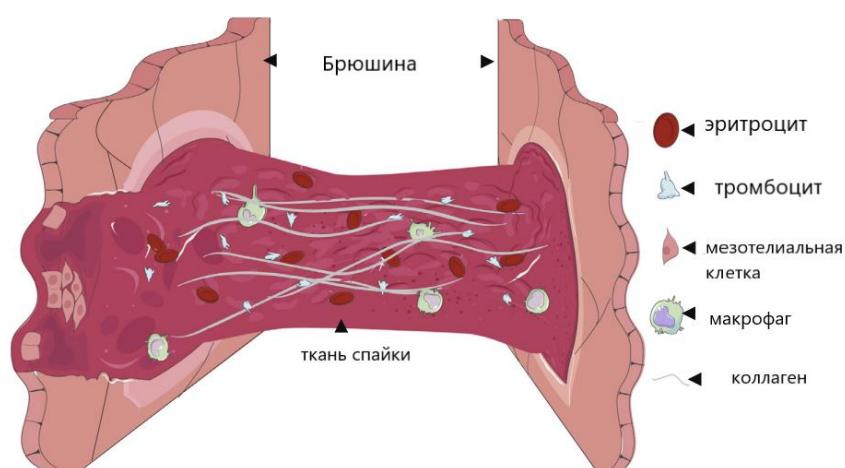


Рисунок 1.2 - Отложение фибрина в перитонеальной спайке по Liao J. et al. [250]

Фибрин временно появляется во время восстановления тканей и разлагается после заживления, если этого не произошло, то фибробласты вырабатывают коллаген внутри фибриновой матрицы, образуя постоянные соединения. Спайки образуются через 5-7 дней после травмы, что является ключевым периодом для профилактики. В течение этого периода система фибринолиза работает над расщеплением фибриногена и фибрина. В первые сутки после травмы система фибринолиза не активна [15, 31, 203, 244, 250]. Нормальные мезотелиальные клетки брюшины также обладают фибринолитической активностью, и весь

мезотелиальный слой играет важную роль в разложении фибрина и ограничении образования спаек. Под контролем воспаления и коагуляции фибрин откладывается в поврежденном месте. Фибринолиз поддерживается в равновесии под общим контролем множества систем обратной связи. Следовательно, любые изменения, которые могли бы вызвать чрезмерное отложение фибрина и несбалансированный фибринолиз, вызванные как инфекцией, так и реакцией на инородное тело, увеличат риск развития ПС. Поскольку многие цитокины вовлечены в регуляторный процесс, система очень стабильна, и в нее трудно вмешаться.

Организация фибринового сгустка, происходит за счет выделения фибрина в первые 12 часов после травмы, но в то же время в первые трое суток происходит повышение TGF- β 1, который отвечает за естественную гибель клеток и уменьшение их пролиферации. В основе формирования спаек находится нарушение баланса между образованием и деградацией фибринового сгустка, которые и индуцируют адгезивный процесс [15, 31, 60, 203, 244, 250].

Резюмируя вышеизложенные, следует отметить, что фибрин, который образуется при остром воспалительном процессе и действии повреждающего фактора, активирует каскад свертывания крови, при этом фибриноген превращается в нерастворимые мономеры фибрина под действием тромбина, а они, в свою очередь, взаимодействуя друг с другом полимеризуются с образованием фибриновой ленты, увеличивая вероятность адгезивного процесса [15, 31, 60, 144, 145, 203, 244, 250].

1.3. Иммунологические аспекты формирования спаек

Миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов, в результате функциональной активности молекул межклеточной адгезии, из сосудистого русла имеет защитную функцию, направленную на уничтожение патогенной флоры в участке повреждения серозного покрова брюшной полости, за счет повышения активности макрофагов (Рисунок 1.3) [124, 130, 135, 203, 204, 236, 244, 250, 268, 269].

Моноциты могут выделять большое количество цитокинов, таких как TNF- α (tumor necrosis factor- α - фактор некроза опухоли) и ИЛ-1 (интерлейкин-1), активность которых непосредственно связана с выраженностью адгезии моноцитов. Моноциты, находящиеся в перитонеальном экссудате, при определенных условиях трансформируются в макрофаги. Есть сведения о том, что $62,3 \pm 8,2\%$ моноцитов дифференцируются в макрофаги в течение 24 часов [203, 244, 251].

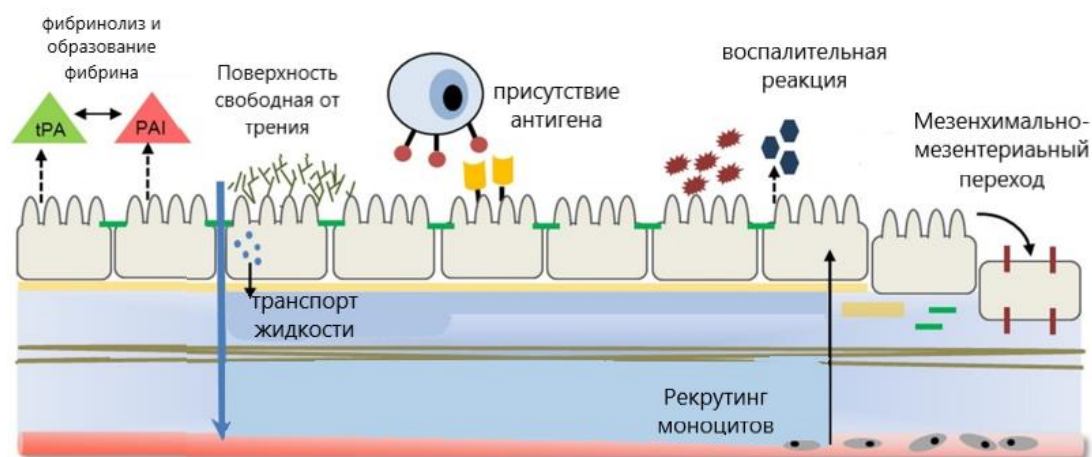


Рисунок 1.3 - Функции брюшины. На рисунке Baal van J. O. et al. изображен поперечный разрез брюшины, показывающий реакцию на повреждение [268]

К 5-м суткам в зоне операционной травмы накапливается максимальное количество макрофагов, с высокой функциональной активностью, которые выделяют медиаторы воспаления, ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли. Макрофаги (МФ) объединяются в зоне деструкции, при этом высвобождая ИЛ-1, TNF- α , ИЛ-6 и другие цитокины, которые в числе прочих факторов инициируют раннее заживление ран [19, 124, 203, 244, 250, 268]. Исследованиями доказано, что перитонеальные макрофаги имеют возможность непосредственно секретировать активатор плазминогена (tPA - tissue-type plasminogen activator) для инициации процессов фибринолиза [17, 135, 203, 244, 250].

В 2000 году была сформулирована концепция M1 (макрофаги 1-го типа)/M2 (макрофаги 2-го типа) морфотипов МФ, где M1 - провоспалительные МФ, M2 - противовоспалительные МФ [13, 234]. В настоящее время ученые пришли к выводу

о том, что эта концепция неверная. Рассматривается континуум, где эти виды МФ являются отдаленными фенотипическими точками и это подтверждено наличием этих двух типов МФ в тканях одновременно [194, 244].

Согласно теориям, описывающим появление резидентных МФ, их индивидуальное развитие происходит за счет эритромиелоидных предшественников стенки желточного мешка в пренатальном периоде [244].

Так появилось понятие макрофагальной ниши, состоящей из клеток макрофагального звена, межклеточного пространства, которые выполняют определенную функцию в специфических тканях [203, 244, 250]. В процессе перемещения в ткани моноциты получают команду проникнуть в нужный участок, с последующей командой адаптироваться к необходимой функции [203, 244, 250].

Эта трансформация происходит под действием специальных регуляторов. К ним относятся колониестимулирующий макрофагальный фактор (M-CSF - macrophage colony-stimulating factor) и гранулоцитарно-макрофагальный фактор (GM-CSF - granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Следует отметить, что регуляторы активируют различный фенотип макрофагов. M-CSF активируют переход моноцитов в макрофаги M2, обладающие противовоспалительным действием, в то время как GM-CSF активируют переход в макрофаги с провоспалительным эффектом M1 [133, 203, 244, 250].

Макрофаги M1 могут активировать синтазу оксида азота (NOS - nitrous oxide system) и вызывать окислительный стресс, а макрофаги M2, также известные как альтернативно активированные макрофаги, играют противовоспалительную роль на поздних стадиях воспаления, способствуя заживлению ран и фиброзу [44, 203, 244, 250]. Активированные нейтрофилы и макрофаги могут вызывать окислительный стресс мезотелия и способствуют образованию спаек [245]. Избыточные анионы перекиси водорода и супероксида, образующиеся при окислительном стрессе, являются цитотоксичными и могут растворять эндотелиальные клетки, фибробласты, тромбоциты и другие клетки [203, 244].

Цитолиз и перекисное окисление липидов клеточных мембран приводят к повышению проницаемости сосудов и утечке экссудата, тем самым ускоряя процесс адгезии [10, 44, 171, 203, 244, 250].

В процессе развития процесса воспаления происходит смена макрофагов провоспалительного типа на противовоспалительный тип, которые вызывают рост сосудов, фибробластов и постоянных стволовых клеток [203, 244, 250]. Эти процессы приводят к производству компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в формировании структуры тканей [245]. Именно макрофаги активно участвуют в восстановлении тканей, за счет влияния на фибробласты, внеклеточный матрикс, что является тормозящим фактором для спаечного процесса [115, 203, 244, 250].

Сначала макрофаги M1 накапливаются в поврежденной брюшине. Они секретируют провоспалительные факторы, включая ИЛ-1, TNF- α и ИЛ-6, который соединяется с рецепторами на поверхности мезотелиальных клеток, активируя сигнальный путь транскрипционный фактор (NF- κ B-nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и способствуя секреции воспалительных факторов. Активируется сигнальный путь Rho-киназы (rho-associated protein kinase or rho-associated coiled-coil kinase), что приводит к увеличению экспрессии ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 - plasminogen activator inhibitor-1), который подавляет активность системы перитонеального фибринолиза. Активированные нейтрофилы и макрофаги могут вызывать окислительный стресс мезотелий и способствуют образованию спаек. Избыточные анионы перекиси водорода и супероксида, образующиеся при окислительном стрессе, являются цитотоксичными и могут растворять эндотелиальные клетки, фибробласты, тромбоциты и другие клетки [244, 250]. Цитолиз и перекисное окисление липидов клеточных мембран приводят к повышению проницаемости сосудов и утечке экссудата, тем самым ускоряя процесс адгезии. Полиморфные прозрачные нейтрофилы появляются в ране первыми и сохраняются в течение 1-2 дней. Впоследствии макрофаги становятся основными клетками в перитонеальной жидкости. В мышечной слое кишечной стенки выделяют определенную группу

МФ, с высоким уровнем выделения CD163+, хитиназо-3-подобным белком 1, которые оказывают влияние на перистальтику [203, 244, 250]. В области двигательных нейронов межмышечного сплетения стенки кишки находятся специфические МФ, имеющие β 2-адренорецепторы, подвергающиеся активному влиянию норадреналина, который также выделяет стенка кишки [231, 248, 250]. Отсутствие этого звена или его снижение его активности, инициирует дискоординацию перистальтической активности кишки.

Перитонеальные МФ составляют 50% от всего перитонеального звена лейкоцитов и выполняют задачу иммунного контроля в БП, а источником формирования перитонеальных МФ являются фетальные моноциты, которые созревают в печени [17, 19, 41, 47, 80, 171, 178, 245, 250].

В отсутствие воспалительного процесса перитонеальные МФ принимают участие в устранении послеоперационного дефекта, однако нарушение этого процесса приводит к адгезии в БП [46, 136, 104, 108, 126, 216, 237, 250]. При исследовании тканей, в которых происходят, хронические воспалительные процессы находятся в большом количестве M1 макрофаги [203, 244, 250].

1.4. Вопросы профилактики спаечного процесса в брюшной полости

1.4.1. Вопросы хирургической техники в профилактике спаечного процесса

Главная задача оперирующего хирурга – получение положительного результата после проведенного оперативного вмешательства, ввиду чего первостепенными становятся профилактические мероприятия, направленные на предотвращение адгезивного процесса [58, 60, 72, 125, 154]. С XIX века были сформулированы принципы Холстеда, в основе которых бережное отношение к оперируемым тканям, адекватный гемостаз, сохранение соответствующая потребностям перфузия крови, выполнение мероприятий, направленных на профилактику контаминирования раневой поверхности [6, 13, 15, 54, 123, 256]. В современной хирургии применяются: малоинвазивные вмешательства,

направленные на снижение оперативной агрессии; минимизация введения инородных предметов; профилактика термического поражения тканей [4, 6, 31, 69–71, 84, 85, 123]. Предикторами адгезиогенеза, которые можно исключить при проведении лапароскопии, служат тальк стерильных перчаток, ткань операционных салфеток, шовный материал, не рассасывающийся шовный материала [15, 16, 54, 69, 71, 263].

Проводимые мероприятия могут быть в следующих направлениях:

- первичные - у пациенток, которым не выполнялись оперативные вмешательства,
- вторичные - когда в анамнезе у пациентки уже были хирургические манипуляции [6, 15, 16, 153, 203].

Проведение вмешательств с применением лапароскопического доступа является одним из важных факторов, препятствующих адгезивному процессу [6, 54, 153, 203]. Проведение лапароскопии в гинекологии, позволяет локализовать травмирующее воздействие хирургических инструментов в области малого таза и снизить травмирующее воздействие на стенку кишечника, что приводит к восстановлению перистальтической активности кишечника быстрее, в сравнении с лапаротомным доступом [6, 15, 16, 54, 72, 83, 84, 156, 203]. В процессе лапароскопии возможно увлажнение тканей, что устраняет один из этиологических факторов спаечного процесса- высушивание тканей [6, 120, 153, 203]. За счет согревания поступающих газов, возможно устранение гипотермии, как травмирующего механизма адгезивного процесс [6, 156, 203]. Проведение малоинвазивного видеоэндоскопического вмешательства позволяет снизить инфицирование тканей, устранив контакт брюшной полости с воздухом в операционном блоке, минимизировать количество использованного шовного материала и марлевых салфеток, применяемых для отграничения операционного поля, устранить воздействие талька или крахмала, покрывающего перчатки хирурга при лапаротомных вмешательствах [6, 31, 72, 156, 177, 178, 203]. В ургентной гинекологии наиболее частой зоной формирования спаек является яичник [31].

Основными принципами хирургического вмешательства, направленными на снижение хирургической агрессии и контроль адгезии, следует выделить:

1. Бережное обращение с кишечником, направленное на уменьшение травмы серозной оболочки [54, 59, 63, 64, 69, 70, 82, 84, 102, 150].
2. Предотвращение излишнего травмирующего воздействие на окружающие ткани [54, 83, 84, 157].
3. Применение рассасывающегося шовного материала, подверженного гидролизу, а не фагоцитозу, в случае применения не рассасывающихся материалов, минимально снижение контакта с мезотелием, за счет укорочения оставленных концов [55 - 57, 68, 83, 84, 95, 117].
4. Удаление ишемизированных и травмированных тканей [55 - 57, 68, 83, 84, 102, 117].
5. Сохранение сальника с ограничением травмированного пространства [54 - 59, 63, 68–70, 83, 84, 117, 156].
6. Исключение, без необходимости, проведения адгезиолизиса, для уменьшения травмированной поверхности [54 - 59, 63, 69–71, 83, 84, 117, 156].
7. Сведение к минимуму термического воздействия, за счет контроля за перегревом или охлаждением орошающих жидкостей. Для согревания поступающего в брюшную полость холодного раствора, необходима энергия из расчета 0,00003 кал на 1 мл углекислого газа, что повысит температуру раствора только на 1⁰С, в то время как для увлажнения этого газа потребует затраты 577 ккал для испарения 1 г воды [55-59, 63, 69-71, 83, 84, 117, 156]. Такие энергетические затраты вызывают ненужную для положительного исхода вмешательства гипотермию пациента. Степень высушивания тканей прямо зависит от скорости потока газа, а потеря жидкости тканями имеет решающее значение в обезвоживании организма и профилактике спасчного процесса [84, 85]. Доказано влияние холодного и сухого углекислого газа на структуру мезотелиоцитов, с деструкцией клеток [55 - 59, 63, 69, 70, 71, 83, 84, 117, 156]. Кроме того, следует отметить, что сухой и холодный газ усиливает болевой синдром, что увеличивает необходимость увеличения количества обезболивающих препаратов.

8. Увлажнение поступающих в брюшную полость газа [55 - 59, 63, 69, 70, 71, 83, 84, 117].

9. Устранение избыточного ацидоза за счет смешивания CO_2 с 12% O_2 , за счет того, что $p = 92$ мм. рт. ст., адекватно давлению внутри клеток, и возможна диффузия кислорода в клетки брюшины, что позволяет поддерживать насыщение клеток на нормальном уровне [63, 69, 70, 71, 83, 84, 95, 117].

1.4.2. Фармакологические средства и барьеры, применяемые для профилактики адгезивного процесса

Учитывая механизм образования спаек, использование противоспаечных барьеров имеет смысл для предотвращения образования спаек, поскольку они отделяют зону оперативного вмешательства от окружающих тканей и препятствует присоединению фибриновых сгустков.

Основные требованиями к барьерам, применяемым в ургентной гинекологии, являются:

- должен сочетать результативность и безопасность;
- безвредность и отсутствие влияния на сроки заживление тканей;
- низкую иммунологическая активность;
- возможность сохранения продуктивности при условии наличия крови в брюшной полости, что сопровождает ургентную гинекологию;
- препарат должен хорошо рассасываться;
- барьер не должен повышать адгезивность тканей;
- не должен способствовать канцерогенезу;
- необходима высокая комплаентность препарата с удобной фиксацией материала;
- сохранение активности в течение 5–7 дней, на период заживления травмированных тканей;
- должен полностью покрывать поврежденную поверхность;
- барьер должен быть устойчив к неспецифической абсорбции белка [6, 7, 15, 16, 20, 75, 83, 84, 133, 208, 210, 214, 215, 231].

На сегодняшний день не определен идеальный противоспаечный барьер, что связано не только с разными задачами, поставленными для специалистов разных хирургических направлений, но и с тем, что в многочисленных группах населения возникают трудности в интерпретации полученных результатов.

Противоспаечные барьеры можно распределить:

I. По механизму действия и составу препаратов на несколько групп:

1. Механические.
2. Полутвердые барьерные материалы.
3. Гелеобразные материалы.
4. Жидкие барьерные материалы.
5. Материалы, которые покрывают поверхность брюшины.
6. Сурфактантно-подобные вещества.

II. По агрегатному состоянию барьеры на несколько групп:

1. Газы (воздух, кислород, гели);
2. Аэрозоли (лекарственные взвеси);
3. Жидкости (декстраны, гемодез, физиологический раствор)
4. Гели (гиалуроновая кислота, карбоксиметилцеллюлоза, фосфотидилхолин, фибриновый клей)
5. Твердые вещества, которые условно можно разделить на пленки и мембраны [4, 54, 75, 89, 243].

1.4.3. Основные фармакологические препараты, применяемые для профилактики спаечного процесса

I. Антикоагулянты и препараты, действующие на фибринолиз.

Антикоагулянтные препараты, по мнению многих исследователей, могли бы предотвращать чрезмерное образование тромбов за счет регуляции активности тромбина. Был проведен ряд работ, где путем использования местных антикоагулянтов воздействовали на превращение растворимого фибриногена в фибрин [157, 189, 203, 221, 244, 250]. Основные группы антикоагулянтов рассматриваемых для профилактики спаек:

1. Гепарин и его производные ускоряют инактивацию тромбина, что оказывает антикоагулянтное действие, параллельно оказывая противовоспалительное действие [203, 244, 250].

2. Рекомбинантный аналог гирудина оказывает ингибирующее действие на тромбин, в результате ускоряет антиадгезивный эффект, с уменьшением образования перитонеальных спаек, что продемонстрировано на модели кролика [153, 203, 244, 250].

3. Блокатор рецептора тромбоксана - подавляет активацию тромбоцитов, за счет чего оказывает антикоагулянтное действие, дополнительно оказывая обезболивающий эффект [154, 203, 244, 250].

Антикоагулянты и ингибиторы эстеразы представляют потенциальный риск непрерывного кровотечения в ране, их применение серьезно ограничено риском интра- и послеоперационных кровотечений, что зафиксировано в ряде работ, что снижает возможность применения этой группы препаратов, ввиду сложности сохранения баланса в свертывающей и противосвертывающей системах [244, 250].

II. Статины.

Воспалительный процесс является важным фактором, вызывающим спаечный процесс, и, следовательно, ингибирование воспалительных клеток, ограничение секреции провоспалительных факторов и устранение сигналов окислительного стресса являются потенциальными методами борьбы с перитонеальными спайками. Статины которые обычно используются в качестве гиполипидемических препаратов, демонстрируют способность регулировать воспалительную реакцию, уменьшая возникновение перитонеальных спаек на крысах, за счет ингибирования сигнального пути Rho-Rho киназы в мезотелиальных клетках и усиления регуляции tPA.

С целью модулирования баланса tPA/PAI применялись статины, которые обладают фибринолитической активностью за счет ингибирования сигнального пути Rho-Rho киназы в мезотелиальных клетках и, таким образом, усиливают регуляцию tPA [154, 203, 218, 244, 250].

III. Иммунодепрессивные препараты.

Многообещающим является такролимус, который стимулирует макрофаги M2 к экспрессии фактора роста стволовых клеток. Однако воспаление является естественной частью здорового заживления ран, которое балансирует между процессами "борьбы" и "исправления", основываясь на поляризации макрофагов до фенотипов M1 и M2. Трудно судить о продолжительности и интенсивности воспаления во время стадии с преобладанием M1 у разных пациентов. Макрофаги фенотипа M1, замедляют общее заживление ран, при недостатке макрофагов фенотипа M2. Таким образом, применение препаратов против ПС, воздействующих на воспаление, пока не является идеальным методом для профилактики спаечного процесса и показывает малую эффективность [244, 250].

IV. Нестероидные противовоспалительные препараты.

Имеют непосредственное влияние на синтез арахидоновой кислоты, угнетает образование тромбоксана и активность простагландинов. При введении растворов НПВС в брюшную полость (по данным авторов эффект сопоставим с внутримышечным введением препаратов) интраоперационно препятствует слипчивому процессу, но происходит быстрое всасывание НПВС и ввиду того, что препарат не может находиться в месте введения в период формирования спаек результативность НПВС низкая и отмечена только у части пациентов [15, 16, 122, 244, 250]. Негативными последствиями применения НПВС являются лейкопения и агранулоцитоз, что следует не забывать при назначении данных препаратов.

V. Глюкокортикоиды.

Противовоспалительный эффект дексаметазона общеизвестен, и состоит из снижения отека тканей, действия на капилляры, с их расширением, снижения лейкоцитарной инфильтрации и снижения активности фагоцитов. Отмечено влияние глюкокортикостероидов (ГКС) на активность фибробластов, с угнетением их активности и формированием адгезии [15, 16, 244, 250]. За счет снижения активности фибробластов и негативного влияния на формирование коллагеновых волокон может быть получен противоспаечный эффект, но имеются сведения о том,

что ГКС, за счет иммуносупрессивного действия могут привести к замедленному заживлению послеоперационных ран.

В эксперименте на крысах Nikeghbalian S. et al. получили данные об отсутствии статистически значимых данных, подтверждающих результативность применения НПВС для профилактики спаечного процесса [244, 250].

VI. Лекарственные средства, действующие на фибробласты, и мезотелиальные клетки.

Ингибирование чрезмерной пролиферации фибробластов и контроль секреции коллагена являются важными способами предотвращения развития адгезии. Следует отметить, что мезотелиальные клетки претерпевают мезотелиально-мезенхимальный переход после стимуляции TGF- β , а затем начинают экспрессировать профибротические маркерные белки, такие как α -актин гладких мышц и фибронектин, которые также трансдифференцируются в миофибробластные клетки. Следовательно, стимулируя пролиферацию мезотелиальных клеток, ингибируя пролиферацию фибробластов и ингибируя трансформацию мезотелиальных клеток в миофибробласты является важной мишенью для уменьшения спаек. Но данные эффекты еще требуют дообследования [244, 250].

VII. Противоопухолевые препараты.

Проведен ряд работ, изучающих влияние 5- фторурацила на адгезивный процесс в брюшной полости, реализуемое за счет угнетающего действия на иммунитет, рост фибробластов, уменьшение интенсивности образования коллагеновых волокон, но системный эффект не сопоставим с антиадгезивным действием [80].

1.4.4. Противоспаечные барьеры

Идеальным антиадгезивным барьером считается барьер, объединяющий в себе безопасность, эффективность, стерильность, период полураспада более 8 дней, эффективность в присутствии крови, отсутствия отрицательного влияния на заживление [29, 89, 110, 194, 203].

Рассмотрим основные типы антиадгезивных барьеров, включая: растворы, гидрогели, твердые мембраны. Все три типа часто используются для физической изоляции раны от нормальных тканей. Эффект антиспаечных барьеров в основном проявляется в уменьшении образования адгезионных тканей. Однако меньше внимания уделялось их способности также регулировать молекулярные сигналы во время формирования адгезии.

Барьерные материалы, уменьшающие контакт между раневыми поверхностями, которые обычно считаются биосовместимыми, могут быть дополнительно классифицированы на пять типов:

I) природные биомакромолекулы, которые встречаются в организме человека, такие как гиалуроновая кислота (ГК), гепарин, коллаген, желатин и фибрин, являющиеся белками внеклеточного матрикса. Условно биосовместимые, активирующие фибробласты, что может инициировать адгезиогенез, быстро разлагающиеся (гиалуроновая кислота за 2–5 дней);

II) природные биомакромолекулы, которые не встречаются в организме человека, такие как, декстран, крахмал, целлюлоза, окисленная регенерированная целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, хитозан), не могут быть метаболизированы естественным путем, вызывая воспалительный процесс;

III) синтетические полимеры, которые разлагаются на небольшие молекулы, которые естественным образом образуются при метаболизме, такие как полимолочная кислота (ПМК), полигликолевая кислота (ПГК) и поликапролактон (ПКП), но воздействие побочных продуктов, образующиеся после гидролиза сополимеров полилактида ПМК и ПГК, таких как молочная кислота и гликолевая кислота, могут подкислять местную окружающую среду и тем самым вызывать усиление местного воспаления и сделать воспаление менее контролируемым;

IV) синтетические полимеры, устойчивые к неспецифической адсорбции белков, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ) и поливиниловый спирт (ПВС) и не поддающиеся биологическому разложению требуют дальнейшего изучения в отношении безопасности;

V) в синтетических полимерах с высокой химической стабильностью, таких как политетрафторэтилен (ПТФЭ), силикон и полиэтилен высокой плотности (ПВД), введение осложняется стойкой воспалительной реакцией [244, 246, 249, 250].

Изначально способом борьбы с адгезивным процесса было применение растворов, различными методами: промывание, вливание, распыление.

Принято выделять три вида растворов:

1. Создание гидрофлотации за счет введения изотонического раствора или растворов кристаллоидов, отрицательным моментов при использовании которых является быстрое всасывание, в наблюдениях мало эффективно [31, 54].

2. Сочетание глюкокортикоидов, антикоагулянтов, антигистаминных препаратов в растворах, устанавливаемых в брюшную полость в конце операции, не подтвердило результативность в клинических испытаниях [31, 244, 250].

3. Декстраны (наиболее известен в этой группе 4% икодекстрин)-отрицательным моментом применения которых является быстрое выведение раствора из брюшной полости, в исследованиях замечены отрицательные эффекты применения препарата, включая экстравазацию, увеличение местного отека, случаи непроходимости тонкой кишки, боль и вздутие живота, послеоперационный перитонит и перфорацию кишечника, тяжелый серозный фиброз, вызывающий обширную интраабдоминальную адгезию, и другие что ограничивает применение этого препарата [15, 16, 31, 54, 121, 123, 244, 250].

1.4.5. Противоспаечные мембранные материалы – барьеры

Ввиду того, что адгезивный процесс основан на контакте раневых поверхностей, возникает необходимость применения физических барьеров, препятствующих аномальной пролиферации тканей. В выборе барьера принципиально важны: эффективность, безопасность и простота в применении [90, 91, 117, 118, 120, 139, 192, 251].

1. Противоспаечный барьер из окисленной регенерированной целлюлозы, рассасывающий барьер экстракт древесной пульпы (мембрана Interceed (США)). В

процессе нанесения образуется гидрофильный гель, покрывающий поврежденную поверхность [210]. Быстро образуется гелеобразный слой, покрывающий рану в течение 24 часов, и остается на месте в течение 7–10 дней, в последующем полностью рассасывается через 4 недели [54, 123, 208, 244, 250]. В проспективном многоцентровом контролируемом исследовании доказана эффективность при локальном нанесении, с уменьшением спаек малого таза, но при нанесении на область с продолжающимся скоплением крови могут увеличиться спайки. Высушить рану с помощью малоинвазивных процедур трудно, а сам процесс высыхания может привести к более серьезным спаечным процессам. Смещение и включение других тканей также могут привести к спайкам, что ограничивает применение данного барьера [6, 48, 54, 203, 208, 244].

2. Противоспаечная мембрана из гиалуроната натрия и карбоксиметилцеллюлозы (Septrafilm): биорассасывающаяся мембрана, наносимая на поверхность операционной раны. Гиалуроновая кислота – составляющая экстрацеллюлярного матрикса, стекловидного тела человека и синовиальной жидкости коленного сустава, тип мукополисахарида с высокой молекулярной массой, с коротким временем биodeградации [4, 12, 54, 90, 117, 203, 208, 244, 250]. Эффект воздействия гиалуроновой кислоты состоит в разделении тканей и снижении активности фибробластов, тромбоцитов, угнетение синтеза фибрина, которая полностью подвергается распаду за 4 дня [122]. Карбоксиметилцеллюлоза, характеризуется барьерным эффектом, формированием вязкого геля, также дополнительными эффектами являются снижение активности фибробластов, препятствует накоплению фибрина, миграцию клеток воспаления, выводится из организма макрофагами [6, 54, 63, 67 - 70, 128, 203, 208, 244, 250].

3. Противоспаечная мембрана из DL-кислоты, рассасывающийся материал из волокон полимолочной кислоты, представлена SurgiWrap (США), сохраняющийся при нанесении на рану, в последующем подвергающийся гидролизу и ферментативному метаболизму. Отрицательным моментом считается низкий противоспаечный эффект [54, 63, 67–70, 208, 244, 250].

4. Мембрана Preclude или мембрана Гора (США), представляет собой мембрану из политетрафлуорэтилена, относится к барьерам, с высокой эффективностью, но не подвергающимся биodeградации и нуждающимся в надежной фиксации в необходимой зоне, и кроме того, требует повторного вмешательства с целью удаления барьера [63, 67 – 70, 90, 122, 203, 208, 244, 250].

5. Oxiplex (США) оксид полиэтилена и карбоксиметицеллюлозы, преимущество которого в удобстве введения через троакар при видеоэндоскопических вмешательствах, но при наличии воспалительного компонента усиление адгезиогенеза [54, 63, 67 – 70, 90, 203, 208, 244, 250].

6. Tacho Comb (Япония), еще известный, как фибриновый клей, представляет собой лист фибринового герметика с твердым слоем человеческого фибриногена, тромбина и апротинина, покрывающим поверхность, окрашенную лошадиным коллагеном с рибофлавином. Однако это не привело к статистически значимому снижению частоты послеоперационных спаек на одного пациента. Кроме того, необходимость использования крови человека, с целью изготовления мембраны, вызывает сложности в его использовании [54, 68, 63, 67 – 70, 90, 119, 120, 189, 203, 208, 244, 250].

1.4.6. Гелевые барьеры

Жидкие противоспаечные гидрогели длительное время удерживаются, в сравнении с растворами, покрывают поверхность лучше мембран, могут гелеобразоваться при слабом физическом сшивании посредством гидрофобных взаимодействий и водородных связей, а также ковалентными связями и мостиками ионов металлов [16, 53, 90- 91, 114, 139, 173, 192, 203, 208, 244, 251, 262].

1. Intergel Adhesion Prevention Solution (США) - 0,5%-ный гель на основе железа, при применении которого отсутствовал выраженный эффект, но наблюдались анафилактические реакции, ввиду чего снят с производства и изъят с рынка в 2003 [54, 125, 203, 208, 244, 250].

2. Гидрогель Spray Gel (США) из полиэтиленгликоля. Химически сшитый гидрогель, распыляемый на поверхности с образованием защитной пленки. По

эффективности уступает, хотя одобрен для использования в Австралии и Европе [54, 63, 67- 70, 89, 117, 203, 208, 244, 250].

3. Мезогель (РФ) - гель, состоящий из производных целлюлозы, биodeградируемый, несовершенство которого в том, что он только выполняет функция разделения, но не воздействует на другие звенья спайкообразования [6, 21, 63, 67–70, 117].

4. Антиадгезин (РФ) - гель, состоящий из натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы, препятствует образованию спаек [77, 122, 176, 177].

5. Реформ (РФ) - биосовместимый гель Российского производства, однократного применения, содержащий немодифицированную натриевую соль гиалуроновой кислоты и натрия карбоксиметилцеллюлозу. Удобен в применении, так как адсорбируется к необходимой поверхности, образуя покрытие и препятствуя образованию спаек, не оказывая воздействие на скорость и качество заживления, подвергается резорбции через 7 дней, биоразлагаемый, инертный. Оптимален в применении [162].

Несмотря на то, что опубликованные исследования демонстрируют активную работу над профилактикой спаечного процесса, предотвращение спаечного процесса по-прежнему сложная задача, требующая поиска новых решений.

1.4.7. Иммуномодулирующая терапия в профилактике спаек

Иммунотерапию можно условно разделить на «пассивную», включающую заместительную иммунотерапию иммуноглобулинами, и «активную», которая оказывает эффект стимуляции иммунитета. «Пассивная» иммунотерапия необходима при тяжелом состоянии пациентки, осложненном соматическим анамнезом, септическом состоянии и эффективна при внутривенном введении. Эта терапия высоко затратная и показана в исключительных случаях. В прочих ситуациях целесообразно применять активную иммунотерапию [34, 116 172, 180, 192, 227, 247].

Классификация, предложенная Российским Федеральным руководством по использованию лекарственных препаратов, выделяет следующие группы иммуномодуляторов:

1. Препараты внешнего происхождения: - бактериальные, растительные.
2. Препараты внутреннего происхождения; пептидные иммунорегуляторы: естественные и синтетические; цитокины: интерлейкины, природные и рекомбинантные интерфероны, индукторы интерферона.
3. Синтезированные средства: прямой синтез; аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения.

Для практического здравоохранения более актуальна предложенная Новиковым Д. К. классификация, которая выделяет следующие группы:

1. Средства бактериального происхождения.
2. Суспензия, полученная в результате деструкции бактериальных клеток.
3. Микробные молекулярные соединения.
4. Средства растительного происхождения: эхинацея.
5. Цитокины и медиаторы: тимические гормоны, пептиды костного мозга, индукторы интерферона, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующий фактор, моноклональные антитела.
6. Синтетические иммуномодуляторы: аминодигидрофталазиндион натрия, левамизол, азоксимера бромид, пидотимод [26, 27, 38, 115, 160, 163].

При выборе препарата из группы иммуномодуляторов следует обратить внимание на:

1. В случае тяжелого и среднетяжелого течения послеоперационного периода, что часто сопровождает проведение ургентных вмешательств, не рекомендуется применение антигенов или имитаторов антигенов, к которым относится пирогенал, рибомунил, ликпид.
2. Группа интерлейкинов, которая включает рекомбинантный дрожжевой человеческий интерлейкин-2, воздействующий на клеточный иммунитет, имеет существенный недостаток - отсутствие влияния на репарацию тканей в послеоперационном периоде.

3. Интерферон альфа получают из лейкоцитов человека, который воздействует на все цитокины, в том числе и провоспалительные, эффективного действия в послеоперационном периоде, направленного на восстановительные процессы, после операции не имеет.

4. Натрия дезоксирибонуклеинат, источником получения которых являются осетровые, воздействует на ДНК клеток, за счет экзогенной ДНК, инициируя активность Толл-подобного рецептора 9, за счет чего происходит повышение продукции цитокинов мононуклеарными клетками.

5. Оксодигидроакридинилацетат натрия – производное акридоновой кислоты эффективно в противоопухолевой терапии.

6. Азоксимера бромид - синтетическое производное полиэтиленпиперазина, воздействующее на фагоциты, и натуральные киллеры, стимулирующее синтез антител и имеет активность, направленную на детоксикацию и профилактику спайкообразования.

7. Аминодигидрофталазиндион натрия воздействует на моноцитарно-макрофагальную активность путем нормализации их функции, что позволяет воздействовать одновременно на врожденный и адаптивный иммунитет. При воспалительных реакциях снижает повышенный синтез избыточно активированными МФ провоспалительных цитокинов. Параллельно происходит уменьшение синтеза радикалов, что ведет к уменьшению интенсивности оксидантного стресса. Происходит нормализация образования антител, стимуляция эндогенных интерферонов, восстановление фагоцитарной активности клеток [116, 126].

На основании изучения источников отечественной и зарубежной специальной литературы, посвященных изучению лечения и профилактики послеоперационного спаечного процесса органов малого таза, следует, что несмотря на усилия мирового хирургического сообщества, медицинская и социально-экономическая значимости данной проблемы остаются высокими и диктуют необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования спаек и

поиск дополнительных патогенетически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Кроме того, остаются открытыми и не до конца изученными ряд аспектов относительно закономерностей локальной регуляции иммунной системы с точки зрения функционирования и взаимодействия иммунокомпетентных клеток при формировании послеоперационного спаечного процесса. Не до конца изучены факторы риска развития спаек. Поэтому научный поиск в направлении патогенетических схем лечения послеоперационного спаечного процесса органов малого таза у пациенток после ургентных операций продолжается.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» в период 2023–2025 гг. Клинические базы исследования: ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1» г. Симферополь, ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2» г. Симферополь. Исследование проводилось в соответствии требованиям Этического комитета Российской Федерации и принципам Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

2.1. Дизайн и материал исследования. Группы пациенток

Исследование проводилось в два этапа – ретроспективный и проспективный. Каждый из этапов являлся фрагментом работы, направленным на решение конкретной задачи (Рисунок 2.1, 2.2, 2.3).

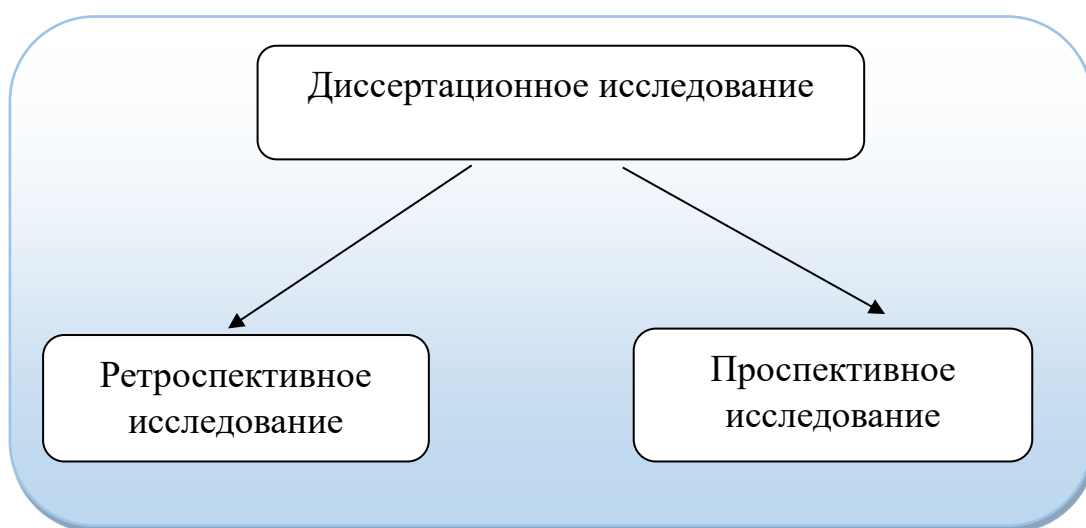


Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

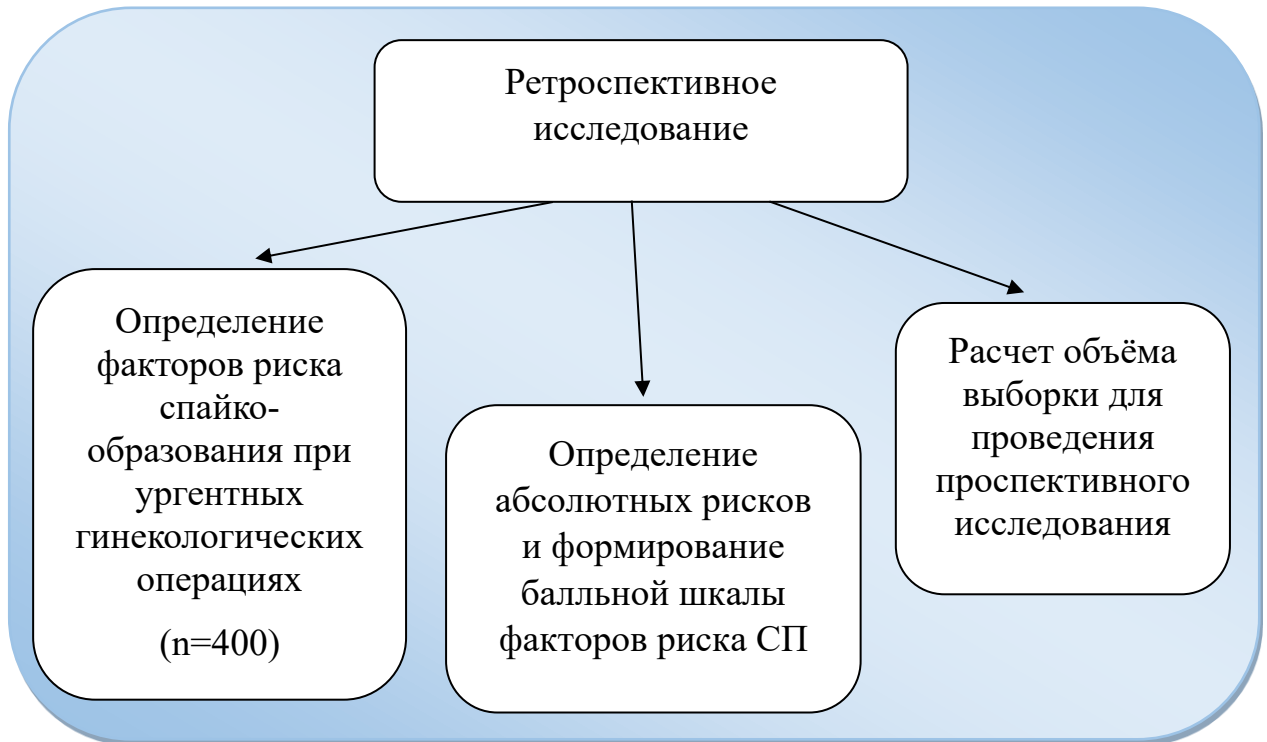


Рисунок 2.2 - Дизайн ретроспективного исследования

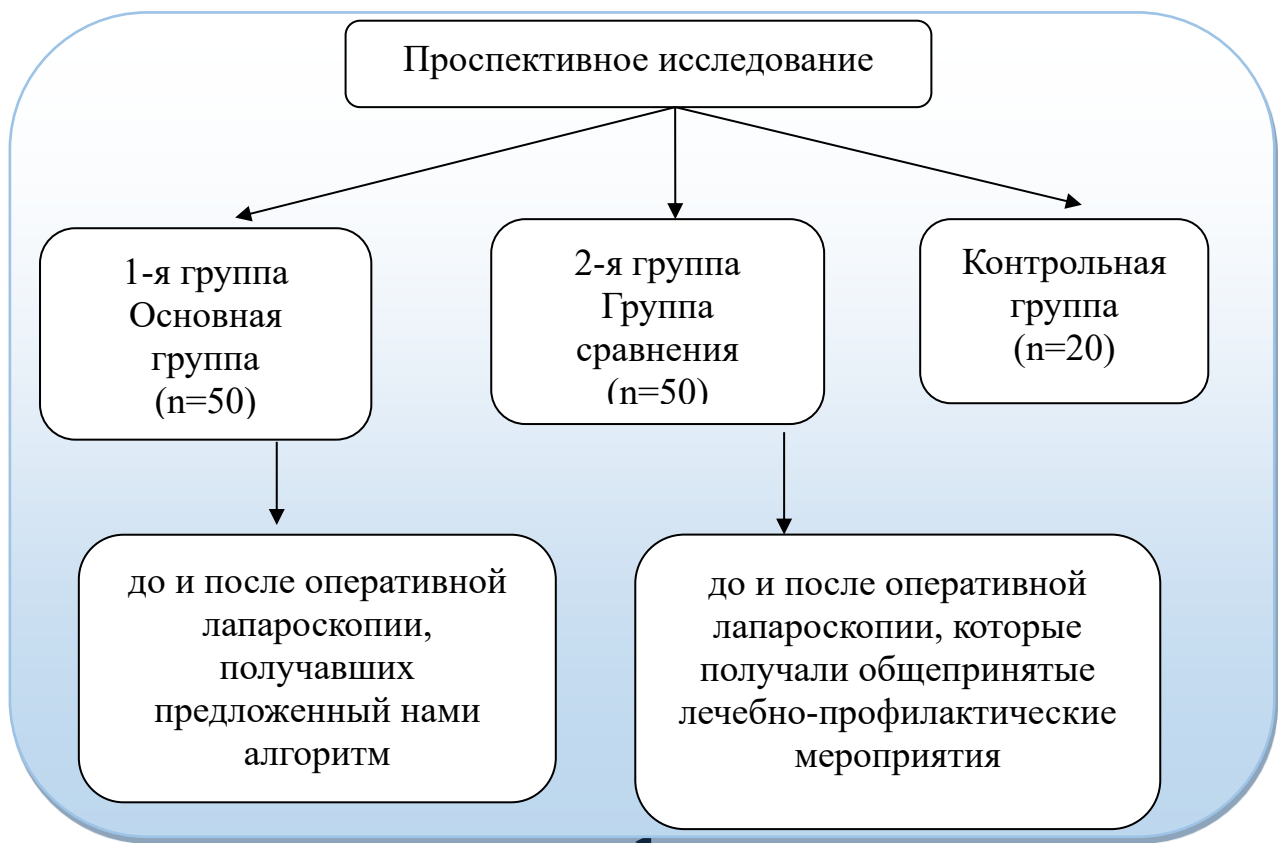


Рисунок 2.3 - Дизайн проспективного исследования

2.1.1. Ретроспективный клинико-статистический анализ

Целью проведенного ретроспективного анализа было определение факторов риска, позволяющих прогнозировать возникновение спаечного процесса в послеоперационном периоде у пациенток, поступающих в гинекологический стационар в ургентном порядке в дооперационном периоде с целью разработки мер профилактики послеоперационного спаечного процесса в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде и сохранения генеративной функции у пациенток репродуктивного возраста.

Для клинико-статистического анализа и оценки данных были использовали следующие архивные материалы: медицинские карты (форма № 003/у), протоколы операций (форма № 008/у-07).

Данные, которые были получены при проведении ретроспективного анализа, заносились в структурированную в рамках исследования «Карту ретроспективного анализа». Карта фиксировала 146 параметров, которые включали:

- 1) данные общего и акушерско-гинекологического анамнеза;
- 2) особенности ранее выполненных оперативных вмешательств;
- 3) данные о вредных привычках;

Полученные данные были внесены для проведения статистического анализа в таблицу данных Microsoft Excel 2021.

На ретроспективном этапе осуществляли анализ отобранных методом случайного отбора 449 историй болезни пациенток, которым были выполнены оперативные вмешательства в ургентном порядке на базе ГБУЗ РК «Симферопольского клинического родильного дома № 2» и ГБУЗ РК «Симферопольского клинического родильного дома № 1» г. Симферополя у пациенток фертильного возраста с повторными вхождениями после предшествующих хирургических вмешательств за период с 2019 по 2022 года, из которых выбрано 400 историй пациенток со спаечным процессом.

Критериями включения пациенток в ретроспективную группу явились:

- репродуктивный возраст от 19 до 49 лет,
- повторное экстренное оперативное вмешательство;

- диагностированный интраоперационно спаечный процесс органов малого таза;

Критерии исключения:

- возраст моложе 19 лет и старше 49 лет;
- плановое оперативное лечение;
- первичное оперативное вмешательство на органах малого таза;
- злокачественные новообразования органов репродуктивной системы;
- отказ пациентки от участия в исследовании.

Для анализа факторов развития послеоперационного спаечного процесса из них в ретроспективную группу отобраны 400 пациенток с наличием повторных urgentных оперативных вмешательств и спаечным процессом органов малого таза, согласно классификационным критериям R-AFS, разделенные на группы по этиологическому признаку:

1-я группа - пациентки с наличием в анамнезе оперативного лечения по поводу апоплексии или разрыва кисты яичников (кроме эндометриоидных) (n =100),

2-я группа – пациентки с прервавшейся трубной беременностью (n = 100),

3-я группа – пациентки с осложненными формами наружного генитального эндометриоза (n =100),

4-я группа - пациентки с предыдущим хирургическим вмешательством (не по гинекологическим показаниям), или с сочетанием факторов, потенциально приводящих к спаечному процессу (n =100).

2.1.2. Определение абсолютных рисков и формирование балльной шкалы факторов риска спаечного процесса

В процессе ретроспективного анализа были рассмотрены вероятные факторы риска, найдены их абсолютные риски (частоты) в группах с разной выраженностью спаечного процесса и показатель повышения абсолютного риска (ПАР), характеризующий процент повышения риска в группе с выраженным спаечным

процессом по отношению к группе с невыраженным спаечным процессом. На основе выявленных факторов риска была разработана балльная шкала оценки факторов риска развития послеоперационного спаечного процесса при ургентном оперативном вмешательстве.

2.1.3. Расчет объёма выборки для проведения проспективного исследования

Расчёт объёма выборки и формирование групп являются необходимым этапом в проведении исследований.

Правильный расчёт объёма выборки помогает обеспечить репрезентативность выборки для всей популяции, что позволяет сделать более точные выводы о характеристиках всей группы на основе данных, собранных из выборки. Кроме того, это обеспечивает снижение погрешности и повышение точности результатов исследования. Группировка участников исследования позволяет анализировать данные более детально и выявлять закономерности или различия между группами.

В целом, расчёт объёма выборки и формирование групп являются ключевыми элементами для обеспечения качества и надёжности исследовательской работы.

На основе ретроспективного анализа факторов риска, анализа данных литературы был проведен расчет объёма выборки для проведения проспективного исследования – ($n=100$ человек). 1-я группа основная группа ($n=50$), в которую были включены пациентки с выявленными факторами риска по разработанной балльной шкале. 2-я группа – группа сравнения ($n=50$), пациентки без выявленных факторов риска.

2.1.4. Проспективное исследование

После расчета объёма выборки, согласно дизайну исследования для проспективного этапа исследования были отобраны и включены 100 пациенток с наличием повторных ургентных оперативных вмешательств, которые были разделены на 2 группы:

1-я группа (основная группа - ОГ) (n=50) – пациентки, прооперированные лапароскопически в ургентном порядке, с дополнительным применением предложенного нами комплекса лечебно-профилактических мероприятий (КЛПМ), направленных на предотвращение образования послеоперационных спаек с использованием барьерных и иммуномодулирующих препаратов;

2-я группа (группа сравнения - ГС) (n=50) – пациентки, прооперированные лапароскопически в ургентном порядке, и получившие общепринятые лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предотвращение образования послеоперационных спаек.

Оперативное вмешательство в проспективной группе выполнялось пациенткам, поступившим в ургентном порядке со следующими диагнозами: прервавшаяся трубная беременность, разрыв и/или перекрут кисты яичника, наружный генитальный эндометриоз.

В исследование были включены пациентки по следующим критериям: репродуктивного возраста (19 - 49 лет); поступающие в стационар в ургентном порядке; с отсутствием противопоказаний для выполнения лапароскопического вмешательства; имеющие в анамнезе ургентное оперативное вмешательство; с полученным информированным добровольным согласием пациенток на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования стали:

- возраст моложе 19 лет и старше 49 лет;
- плановое оперативное лечение;
- первичное оперативное вмешательство на органах малого таза;
- злокачественные новообразования органов репродуктивной системы;
- воспалительные заболевания органов малого таза на момент проведения оперативного вмешательства;

Пациентки проспективных групп госпитализировались в соответствии с регламентирующим приказом МЗ РФ от 20. 10. 2020 г. № 1130н [138].

3-я группа - контрольная группа (КГ) включала 20 женщин, относящихся к I группе здоровья, обратившиеся с целью добровольной хирургической стерилизации, ввиду необходимости завершения репродуктивной функции, которые не состояли на учете у гинеколога, не имели в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз и различные хирургические вмешательства, в том числе не относящиеся к гинекологической сфере.

Общепринятые лечебно-профилактические мероприятия у пациенток 2-й группы, прооперированных лапароскопически по ургентным показаниям, проводились согласно приказу МЗ РФ от 20. 10. 2020 г. № 1130н [138]. Проводили интраоперационную антибиотикопрофилактику по общепринятым схемам. В послеоперационном периоде пациентки получали обезболивающие средства и антибиотики по показаниям. Через 6–8 часов после операции больным рекомендовали вставать с постели. Большинство пациенток выписывали на 3–4 день после операционного вмешательства. В послеоперационном периоде рекомендован активный физический режим и другие рекомендации в зависимости от объема оперативного вмешательства и клинической ситуации.

Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий после ургентных гинекологических операций у пациенток 1 группы, включал следующий отличия:

- ✓ интраоперационно, после завершения основного этапа операции, эвакуировалась кровь из брюшной полости, которая в последующем обрабатывалась изотоническим раствором хлорида натрия;

- ✓ под конец операции в брюшную полость вводился противоспаечный гель «Реформ», содержащий гиалуронат натрия в количестве 2,5 мг, натрия карбоксиметилцеллюлозу в количестве 5,0 мг, хлорид натрия 8,0 мг, натрия дигидрофосфат 0,2 мг, гидрофосфат натрия 1,15 мг, вода для инъекций до 1,0 мл. Несульфированный гликозаминогликан, линейный гетерополисахарид, входящий в состав данного геля, является обладает предсказуемым периодом полураспада, стабильным качеством и эластичной структурой, биосовместимостью и эффективностью в профилактике послеоперационных спаек, являясь при этом

абсорбируемым соединением. Будучи природным элементом, входящим во внеклеточный матрикс тканей организма, благоприятно влияет на пролиферацию и миграцию клеток, с реализацией эффекта на 3 – 4-е сутки послеоперационного периода, за счет формирования барьера в области хирургического вмешательства, препятствующий адгезии и подавления макрофагальной активности, способности тромбоцитов к адгезии и снижения активность фибрина. Карбоксиметилцеллюлоза, входящая в гель, поддерживает создание барьера между тканями, за счет стабилизирующего действия, что поддерживает эффект воздействия гиалуроновой кислоты, но при этом параллельно угнетает активность фибробластов и препятствует отложению фибрина на поврежденной поверхности.

✓ в раннем послеоперационном периоде применялся препарат аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®, регистрационное удостоверение ГРЛС N000088/03) инъекционно в связи с его способностью снижать повышенный синтез избыточно активированными макрофагами провоспалительных цитокинов, с одновременным уменьшением синтеза радикалов, что ведет к уменьшению интенсивности оксидантного стресса и нормализации образования антител, стимуляции эндогенных интерферонов и восстановлению фагоцитарной активности клеток. Данный аспект делает его приоритетным для назначения в послеоперационном периоде у ургентных больных, иммунный статус которых не определен ввиду экстренности ситуации. Предложенная нами схема введения: 100 мг порошка растворяли в 2,0 мл воды для инъекций и вводили внутримышечно со 2-х суток послеоперационного периода 1 раз в сутки в течение 5 дней, после чего переходили на введение 100 мг 1 раз в 2 дня в течение 10 дней.

2.2. Клинические методы исследования

Для реализации поставленных целей диссертационного исследования был применен комплекс клинических, функциональных и молекулярно-биохимических методов, дающих возможность контролировать и оценивать результативность

проводимых мероприятий, мониторируя показатели работы биологических систем и обеспечить достоверность полученных результатов.

2.2.1. Методы стандартного общеклинического обследования

Обследование пациенток в стационаре проводилось по унифицированному алгоритму, включающему основные и дополнительные методы исследования (основной приказ МЗ РФ от 20. 10. 2020 г. № 1130н [138]). При госпитализации в стационар проводилось анамнестическое исследование, в котором анализировались: общесоматический и гинекологический анамнезы, изучающий становление менструальной функции, сексуальный, репродуктивный анамнез, проводился анализ гинекологических заболеваний. Затем проводился общий осмотр с помощью визуального метода с фиксацией общего состояния пациентки, ее сознания, типа конституции, антропометрических показателей. Последовательно проводился локальный осмотр с оценкой состояния органов и систем.

Пациентки поступали в стационар в ургентном порядке, ввиду чего в предоперационном периоде проводился только осмотр анестезиолога. Проводилось стандартное лабораторное обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и приказом МЗ РФ от 20. 10. 2020 г. № 1130н: группа крови; резус фактор; общий анализ крови; коагулограмма; общетерапевтический биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, билирубина, мочевины и креатинина; общий анализ мочи; цитологическое исследование шейки матки и микроскопическое исследование влагалищного отделяемого.

Гинекологический осмотр включал в себя: осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах и бимануальное влагалищное исследование.

Выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза в В-режиме согласно стандартному протокола на аппарате «Samsung SonoAce X6» (Japan) регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСЗ 2008/03049 от 14

сентября 2010 года, для оценки клинической ситуации и причины обращения в ургентном порядке с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков с частотой 3,5–5 МГц. После интерпретации полученных данных: размеры, структура тела матки, шейки матки, состояние маточных труб, яичников, мочевого пузыря; наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве составлялся дальнейший план ведения пациентки.

При наличии показаний, обусловленных жалобами пациентки, полученными при сборе анамнеза и проведении общего, локального и гинекологического осмотра данными, принималось решение о необходимости проведения малоинвазивного гинекологического вмешательства кульдоцентеза с диагностической целью, с последующим лапароскопическим вмешательством, в ряде ситуаций, в зависимости от сложившегося гинекологического статуса, решение об оперативном вмешательстве принималось сразу же.

2.2.2. Методы морфологического и иммуногистохимического исследования

Материалом для исследования были образцы ткани перитонеальных спаек (1 x 1 x 0,5 см), полученные от 100 пациенток, поступивших в ургентном порядке с диагнозом: апоплексия или разрыв кисты яичника, прервавшаяся эктопическая беременность, осложненные формы наружного генитального эндометриоза за период с 2023 по 2024 гг. и образцы париетальной брюшины (1 x 1 x 0,5 см), полученные от 20 здоровых женщин, прошедших добровольную хирургическую стерилизацию с целью завершения репродуктивной функции.

Получение материала спайки при проведении лапароскопического вмешательства происходило следующим способом:

- под визуальным контролем ткань, определенная для исследования, захватывалась мягким зажимом,
- рассекалась ножницами, без применения коагуляции, с целью исключения артифициальных изменений, и забиралась для исследования.
- проводилась последующая коагуляция с целью гемостаза с двух полюсов,

- спайка очищалась в растворе натрия хлорида 0,9%.

- полученная при хирургическом вмешательстве ткань спаек и париетальной брюшины фиксировалась в 10%-м растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере в продолжение 24 часов, в последующем материал заливали в парафин по стандартной методике. Для обзорного исследования гистологической структуры тканей применяли окраску гематоксилин-эозином.

Контрольную группу составила макроскопически интактная ткань мезосальпикса, полученная у здоровых женщин, при проведении добровольной стерилизации.

Материалом для морфологического (гистологического и иммуногистохимического) исследования послужила ткань спаек, полученная при ургентном лапароскопическом оперативном вмешательстве на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста ($n = 100$).

Патогистологическое исследование проводилось по стандартной методике на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

При обработке и анализе материала использован комплексный подход с использованием современных методов, которые включали в себя: гистологический (окраска гематоксилином и эозином), иммуногистохимический, морфометрический и статистический.

Фиксация и проводка проводилась в гистопроцессоре Logos Milestone (Италия) с последующей заливкой в смесь парафина и воска и изготовлением парафиновых блоков. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое окрашивание проводили в иммуногистостейнере Bond-MAX (Leica, США) регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 07 апреля 2021 года № ФСЗ 2009/04611с, рекомендованными режимами демаскировки и инкубации, с контрольными образцами. Протокол включал депарафинизацию, блокировку эндогенной пероксидазы, детекцию с Bond Polymer Refine Detection (Leica, Великобритания). Использовались моноклональные

мышинные антитела CD25+ (Clone PA0305-U Ready-to-Use) Leica (Великобритания), CD163+ (Clone 182422 Ready-to-Use) Abcam (США). Окрашенные срезы сканировали на сканере гистопрепаратов Aperio CS2 (Leica, США) и обрабатывали полученные изображения при помощи программного обеспечения Aperio Image Scope v.11.0.3.

Морфометрическое исследование включало измерение количества позитивно окрашенных клеток в 10 произвольно выбранных полях зрения при увеличении 400 при иммуногистохимическом окрашивании с маркерами CD25+ и CD163+ и последующей статистической обработкой.

2.3. Методы хирургического лечения пациенток

2.3.1. Технология лапароскопических гинекологических операций

Лапароскопическое вмешательство выполнялось в экстренном порядке пациенткам, поступившим в гинекологическое отделение с круглосуточным оказанием ургентной помощи с диагнозом: внематочная беременность, разрыв и перекрут кист яичника, эндометриодные кисты яичников с нарушением целостности и перекрутом в стандартных условиях с применением эндоскопического оборудования ООО НПФ «Крыло» (РФ, г. Воронеж) по общепринятой методике.

Использованное оборудование: эндоскопическая камера КРВ 1001 для формирования телевизионного сигнала цветного изображения от медицинских эндоскопов ВК – 01 – «КРЫЛО», модель КРВ 1001 HD, ТУ 9442-010-10625445-2013, регистрационное удостоверение на медицинское изделия от 25 сентября 2014 года № РЗН 2014/1969.

Оперативное вмешательство проводилось под комбинированной анестезией и выполнялось с применением эндохирургического комплекса фирмы «Крыло» по ТУ 9444-045-10625445-2010, который включал в своем составе: осветитель эндоскопический КРО 1001; инсуффлятор электронный КРИ 1001; аппараты

электрохирургические высокочастотные КРК 1001; трубки оптические жесткие «Крыло»; компрессор для инсуффлятора КРКИ 1001.

Пневмоперитонеум создавался за счет введения в брюшную полость CO_2 (создавалось внутрибрюшное давление до 9 мм. рт. ст., минипневмоперитонеум). Подача газа и поддержание внутрибрюшного давления осуществлялись с использованием инсуффлятора фирмы «Крыло».

Интраоперационно с целью внедрения принципов «ускоренной реабилитации» при введении троакаров в латеральных подвздошно-паховых областях в типичных точках дополнительно выполнялась местная анестезия троакарных ран с применением ропивакаина (Ropivacainum), (S)-N-(2,6-Диметилфенил)-1-пропил-2-пиперидинкарбоксамид, брутто формула $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, из группы местных анестетиков, Код CAS 84057-95-4.

Ропивакаин 10 мг/мл (1%) вводился в количестве 20,0 мл по 6,0 и 4,0 мл на 10 и 5 мм порты, соответственно, инфильтрируя кожу, подкожно-жировую клетчатку, мышцы, апоневроз и предбрюшинный жир.

Старт оперативного вмешательства выполнялся классическим доступом через область пупка в средне-сагиттальной плоскости. При подозрении на наличие спаечного процесса, а также после трех неудачных попыток инсуффляции в пупок, лапароскопический доступ выполнялся через левый верхний квадрант (точку Пальмера). После введения иглы Вереша, не проводилось покачивание иглы с целью проверки правильности введения иглы, ввиду риска увеличения прокол размером 1,6 мм до дефекта размером до 1,0 см во внутренних органах или кровеносных сосудах. Суждение о правильности ведения иглы делалось на основании определения внутрибрюшинного давления (VIP-давление ≤ 10 мм. рт. ст.) ввиду чего CO_2 подавался в иглу Вереша при входе. Угол введения иглы Вереша варьировался в зависимости от ИМТ пациента: от 45° у женщин без ожирения до 90° у женщин с ожирением. За пневмоперитонизацией с использованием иглы Вереша следовало введение троакаров, после инсуффляции 1-4 л CO_2 или установления внутрибрюшинного давления от 10 до 15 мм. рт. ст. с применением “техники давления”, при котором среднее давление составляет 14 мм.

рт. ст., при которой риск осложнений ниже, чем при использовании “техник объема”. После введения троакаров проводилась ревизия органов малого таза и брюшной полости, с минимизацией травматического воздействия, за счет применения атравматических зажимов. Визуализация в urgentной гинекологии продиктована необходимостью исключения urgentной хирургической патологии, подтверждения гинекологической патологии, квалитметрии, при наличии, степени выраженности спаечного процесса согласно критериям R-AFS, подтверждения гинекологической urgentной патологии и определения объёма и техники выполнения хирургического вмешательства [72, 267].

При идентификации спаечного процесса проводилось рассечение спаек в основном тупым, реже острым путем, с применением диссектора, ножниц и биполярного коагулятора фирмы «Крыло».

В зависимости от выявленной патологии интраоперационно определялся объём вмешательства. С целью снижения риска спаечного процесса в послеоперационном периоде не применялось дренирование в послеоперационном периоде. Брюшная полость осушалась с помощью инсуффлятора электронного КРИ 1001 фирмы «Крыло».

2.3.2. Традиционное периоперационное ведение пациенток при лапароскопических гинекологических операциях

Пациентки велись в рамках приказа Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"[138].

- антибактериальная профилактика - за 30–60 минут введение антибиотика, для получения максимальной концентрации препарата интраоперационно, с решением вопроса о продолжении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде индивидуально в зависимости от клинической ситуации;

- проведение профилактики тромбоэмболических осложнений;
- обезболивание по показаниям;

- активизация пациентки через 6–8 часов;
- выписка на 3–4 сутки после операции.

2.3.3. Ведение периоперационного периода пациенток согласно базовым принципам мультимодальной концепции «Fast Track Surgery» при urgentных лапароскопических гинекологических операциях

В периоперационном ведении применялись принципы «Fast Track Surgery», иначе называемые принципами «ускоренной» реабилитацией — это междисциплинарная, мультимодальная концепция для ускорения послеоперационного выздоровления и снижения общей заболеваемости. «Ускоренная» реабилитация фокусировалась на предоперационном обучении пациентов, атравматичном и минимально инвазивном доступе к операционному полю, оптимизированной анестезии при нормоволемии и профилактике интраоперационной гипоксии и гипотермии, эффективной анальгетической терапии без высоких системных доз опиоидов, принудительной послеоперационной мобилизации пациентов, раннем послеоперационном пероральном питании и избегании трубок и дренажей [38, 44, 48, 61, 62, 123, 126, 164, 182, 186, 202, 203, 264, 269].

Алгоритм периоперационного сопровождения пациенток по «Fast Track Surgery» содержал следующие стратегии:

I. В предоперационном периоде:

1. Первый этап - психологическая адаптация: предоставление информации о диагнозе, в доступной форме, объяснение сути предстоящего оперативного вмешательства, его этапов и возможных исходов, течения послеоперационного периода, метода анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания [38, 42].

2. Механическая подготовка кишечника в urgentной гинекологии не применяется, ввиду необходимости экстренного вмешательства.

3. Второй этап: согласно существующим на сегодня принципам доказательной медицины, имеются убедительные исследования, которые

свидетельствуют о негативном влиянии голодания на запасы гликогена в печени с последующей инсулинорезистентностью в послеоперационном периоде. Это особенно актуально в сфере того, что urgentные вмешательства в отличие от плановых не запрограммированы и носят фактор внезапности, но особенности анестезиологического обеспечения, требующего интубационной анестезии, требуют исключения приема пищи за 6 часов до вмешательства, жидкостей за 2 часа, с целью профилактики регургитации желудочного содержимого в дыхательные пути.

4. Стандартные мероприятия, направленные на профилактику тромбоэмболических осложнений. Пациенткам с эктопической беременностью профилактика проводилась согласно клиническим рекомендациям «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия – 2022-2023-2024 (14. 02. 2022) – утвержденные Минздравом РФ: эластическая компрессия нижних конечностей; при наличии показаний эноксапарин натрия в лечебной или профилактической дозе [138].

Катетеризация венозным катетером 18 G. При установленном кровотечении катетеризировались две периферические вены, с инфузионной терапией на моменте транспортировки в операционный блок, сбалансированными кристаллоидами, которые имеют оптимизированные показатели разности сильных ионов (SID 24 ммоль/л), концентрацией хлорида (Cl^-), максимально приближенные к нормальному значению для плазмы (95–105 ммоль/л).

5. Премедикация – по показаниям (брадикардия и прочие) на операционном столе 0,05% раствора атропина в дозе 0,01-0,02 мг/кг, при приеме твердой пищи менее, чем за 6 часов до операции внутримышечное введение метоклопрамид 2 мл, в/м или в/в — 10 мг; максимальная разовая доза — 20 мг, регистрационное удостоверение, ЛП-№(002016)-(ПГ-RU) от 22. 03. 2023, формула (Metoclopramidum, 4-Амино-5-хлор-N-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамид (в виде гидрохлорида), $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, код CAS 364-62-5), за 30-40 минут до оперативного вмешательства, а при высокой эмоциональной лабильности с целью

седатации диазепам (Diazepam) из группы анксиолитиков, АТХ N05BA01 регистрационный номер Р N002572/01, в дозе 5 мг в/м.

6. Профилактика инфекционных осложнений – внутримышечное введение 1 г цефтриаксона за 1 час до оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде внутримышечное введение 1 г цефтриаксона каждые 24 часа в течение 3-х дней при наличии показаний к антибактериальной терапии.

7. Перед оперативным вмешательством вводился постоянный катетер Фоллея.

II. В интраоперационном периоде:

1. Анестезиологическое сопровождение включало: общую анестезию.

а) общий внутривенный наркоз – пропофол (Propofolum) 2,6-бис-(1-Метилэтил) фенол, Брутто формула $C_{12}H_{18}O$, N01AX10, Код CAS 2078-54-8, из группы наркотических средств, ГРЛС рег № ЛП-№ (004277)-(РГ-RU).

Препарат вводился титровано болюсно из расчета 40 мг каждые 10 секунд — здоровой пациентки до первых клинических признаков анестезии. В основном в возрасте до 55 лет средняя доза пропофола составила 1,5–2,5 мг/кг массы тела. Суммарная доза регулировалась скоростью введения (20–50 мг/мин).

- фентанил (Fentanyl), N-Фенил-N-[1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил] пропанамид (и в виде цитрата), брутто формула $C_{22}H_{28}N_2O$, Код CAS 437-38-7, АТХ N01AH01, ГРЛС рег № ЛП-004366. Фентанил для вводного наркоза — премедикация внутримышечно за 30 мин до вмешательства в дозе 50–100 мкг, вводная анестезия внутривенно из расчета 100 – 200 мкг, для поддержания анальгезии через каждые 10 – 30 мин вводят 50 – 150 мкг фентанила.

- миорелаксация посредством внутривенного введения рокурония бромид (Rocuronii bromidum), 1-[(2бета,3альфа,5альфа,16бета,17бета)-17-(Ацетилокси)-3-гидрокси-2-(4-морфолинил)андростан-16-ил]-1-(2-пропенил)пирролидиния бромид, Брутто формула $C_{32}H_{53}BrN_2O_4$, из группы Н-холинолитики (миорелаксанты) ГРЛС рег. № ЛП-005812.

Препарат вводился внутривенно с персонифицированным подбором дозы для интубации с начальной дозы 0,6 мг/кг, поддерживающие — 0,1; 0,15 или 0,2 мг/кг

соответственно через 12, 17 или 24 мин. При появлении ранних признаков мышечной активности после начальной дозы возможно применение в виде непрерывной инфузии с начальной скоростью 0,01–0,012 мг/кг/мин. Так как применялся ингаляционный анестетик севофлуран скорость инфузии снижалась на 40%.

Наиболее предпочтительным для поставленных задач в этом случае было применение ингаляционного анестетика с минимальными отрицательными показателями: а именно исключением раздражающего влияния на дыхательные пути и низким коэффициентом насыщения анестетиком крови.

Поставленным задачам отвечал севофлуран, (латинское название Sevofluranum), относящийся к наркозным ингаляционным препаратам, код CAS 28523-86-6, химическое название 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(фторметокси). Формула брутто $C_4H_3F_7O$, имеющий регистрационное удостоверение на территории РФ ГРЛС рег. № ЛП-№ (004430)-(РГ-RU).

Интубация пациента проводилась интубационными трубками не менее 7 размера, при экстренном порядке операции у пациенток с полным желудком с обязательным выполнением действий, направленных на профилактику синдрома Мендельсона, включающий отложенную при возможности операцию, введение атропина с целью подавления секреции желудочного сока, выполнение приема Селлика. Прием Селлика обеспечивал предотвращение попадания желудочного содержимого при давлении перстне-щитовидного хряща с последующим сдавлением входа в пищевод.

Вмешательства проводились с использованием комбинированной эндотрахеальной анестезии с реверсивным дыхательным контуром севофлураном от 3 до 5 оборотов % в минуту, анальгетиком фентанилом в дозе каждые 20 минут.

В проведении интраоперационного обезболивания с реверсивным полуоткрытым дыхательным контуром, рециркуляция осуществляется с прохождением выдыхаемого воздуха сквозь абсорбер. Химическая реакция $Ca(OH)_2 + CO_2 \rightarrow CaCO_3 + H_2O + \Delta T$ способствует выделению тепла и воды, что позволяет накапливать вдыхаемый газ.

В качестве аппарата для осуществления анестезии с применением ингаляционного анестетика и искусственной вентиляции легких применялся аппарат МК-1-2 производства Республики Беларусь, по номенклатурной классификации медицинских изделий по видам код 275680, относящийся 2 группе по ГОСТ 18856. Аппарат имеет регистрационное удостоверение в реестре Росздравнадзора от 28 июля 2015 года № РЗН 2015/2820, срок действия лицензии не ограничен, а также соответствие международным стандартам, что подтверждено сертификатами СТБ ИСО 9001-2001 № ВУ/112 05.01. 003 00464 от 03.05.2005 и сертификатом по стандартам электробезопасности ГОСТ 30324.0, СТБ ИЕС 60601-1-2012, СТБ МЭК 60601-1-2-2006, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 13 января 2015 года № ФСР 2009/06038.

Мониторинг гемодинамики пациентки, диурезом, контроль насыщения крови кислородом и севораном. Особенностью ведения анестезии является специфическое положение Тренделленбурга на операционном столе, что требует дополнительного контроля за положение эндотрахеальной трубки. При окончании операции пациентка выводится из положения Тренделленбурга с переходом к экстубации, одному из важных этапов при ургентации. Контроль восстановления нервной проводимостью синапсов с восстановлением спонтанного дыхания, сознания, адекватного дыхания, при гиперсаливации эвакуация слизи и контроль за регургитацией содержимого желудка. С целью купирования болевого синдрома перед этапом транспортировки проводится мультимодальное обезболивание.

2. Сепаратный контроль за составом инфузии на основании данных гемокоагулограммы.

3. Оперативная тактика – выполнение ОВ посредством лапароскопического доступа с использованием биполярного скальпеля.

4. Дренирование брюшной полости при наличии показаний.

III. В послеоперационном периоде:

1. Анальгезия профилактическая – в первые 12 часов после ОВ внутримышечное введение 1,0-20,0 мг/мл тримеперидина гидрохлорида (промедола), в последующем внутримышечное введение 1,0-30,0 мг/мл кеторолака

из группы НПВС (производных уксусной кислоты и родственные соединения) АТХ M01AB15 кеторолак 2 раза в сутки в течении 2-х суток.

2. Унифицированные превентивные мероприятия тромбоэмболических осложнений: спустя 12 часов после оперативного вмешательства подкожная инъекция низкомолекулярных гепаринов в профилактических или лечебных дозах в зависимости от степени риска, определяющего длительность профилактических мероприятий.

3. Аминодигидрофталазиндион натрия, 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль (Галавит®, регистрационное удостоверение ГРЛС N000088/03) применялся по схеме 5 инъекций в послеоперационном периоде по 100 мг через день и 5 инъекций по 100 мг с интервалом в 72 часа.

4. Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, сопровождающих оперативные вмешательства, с целью снижения риска легочной аспирации. Мультиmodalная профилактика послеоперационной тошноты и рвоты состояла в сочетании интраоперационного введения дексаметазона 4 мг (ГРЛС Рег. № ЛП-008748) и метоклопрамида (ГРЛС Рег. N 001576/01) 20-50 мг за 30 минут до завершения оперативного вмешательства, и при завершении операции ондасетрон 4 мг (ГРЛС Рег. № ЛП-005849) [187].

5. В послеоперационном периоде пациентка также велась согласно принципам «программе ускоренного выздоровления», что подразумевает раннее удаление уретрального катетера, применение прокинетиков и нутритивная поддержка в виде раннего энтерального питания.

Раннее энтеральное питание профилактирует парез кишечника, стимулирует его моторную функцию, способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки, быстрому восстановлению резорбтивной функции толстого и тонкого кишечника, превентивно воздействует на контаминацию патогенами пищеварительного тракта, препятствуя их колонизации и развитию некротическо-язвенного поражения. Эти благоприятные эффекты в совокупности воздействуют благотворно на иммунный статус пациентки и снижают риск осложнений в послеоперационном периоде [61]. В течение 4 часов после проведенного

вмешательства вводилась жидкая пища, затем пациентка переводилась на питание по общему столу в течение 3-х суток.

6. Применялась ранняя активизация, с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений, поддержания мышечного тонуса, профилактике осложнений со стороны бронхолегочной системы. По завершению 3 часов после окончания оперативного вмешательства пациентку поднимали вертикально; с расширением физической нагрузки в пределах палаты к окончанию первых суток.

7. В послеоперационном периоде продолжалась мультимодальная технология обезболивания включающая: инфузию 1 г парацетамола (ГРЛС Рег. № ЛП-001364) каждые 6 часов и внутримышечного введения 75 мг диклофенака (ГРЛС Рег. № ЛП-001709) интервал введения 12 часов»; внутримышечное введение 30 мг кеторолака трометамола (ГРЛС Рег. № ЛП-002378) при сохраняющемся болевом синдроме, но не чаще, чем через 12 часов; с переходом на прием таблетированных анальгетиков.

8. Продолжались мероприятия, направленные на профилактику тромбоэмболических осложнений, согласно шкале риска, после завершения оперативного вмешательства.

2.4. Методы оценки качества жизни

В рамках проводимого диссертационного исследования проводилась оценка уровня тревоги, депрессии и адаптации пациенток к ургентной ситуации.

Качество жизни (КЖ) – интегральное понятие, отражающее физическое здоровье, психологическое состояние, уровень независимости, социальных отношений, личных убеждений, отношения с окружающей средой [33, 39, 64, 74, 78, 102, 129, 147, 159, 186, 209, 215, 228, 264, 252, 270, 271].

КЖ - показатель, интересующий экономистов с позиции затрат на проведение оперативного вмешательства, послеоперационной реабилитации, затрат на потерю трудоспособности и скорость возвращения к работе. Социологов интересует это понятие, с позиции внутренней удовлетворенности и реализации своих социальных

возможностей. Работников здравоохранения этот вопрос интересует с позиции достижения полного выздоровления и скорости реабилитации пациента в послеоперационном периоде [39, 50, 60, 52, 78, 87, 140, 195, 206].

Предлагаемые результаты включали в себя опросники общего направления, оценивающие качество жизни и здоровье, и специальные, изучающие определенную нозологическую форму. Существующие опросники оцениваются по следующим признакам: надежность, весомость, чувствительность. Благополучным исходом оперативного лечения, с позиции пациента, является выздоровление, возвращение к привычному образу жизни, а субъективные представления пациентки и медицинского персонала могут существенно различаться. Достоверность методики опроса характеризуется внутренним постоянством (коэффициент Кронбаха) и воспроизводимостью (test-retest). Валидность определяет соответствие опросника цели исследования [64].

Немалое значение уделяется оценке качества оказания медицинской помощи, которое включает расходы на здравоохранение, социальную сферу. Неудовлетворительное качество жизни в результате хирургического вмешательства, приводит к увеличению расходов на здравоохранение, ввиду потери работоспособности и необходимости получения пациенткой листа нетрудоспособности, психологическим проблемам, депрессивным расстройствам. Одним из отдаленных негативных последствий хирургического вмешательства является хроническая тазовая боль, как результат формирования послеоперационных спаек [75, 105, 106, 130, 161, 183, 253, 263, 265].

Ожидаемым результатом ургентного оперативного вмешательства является не только устранение возникшего этиологического фактора, восстановление работоспособности пациентки, но и улучшение качества жизни пациентки и эмоциональная реабилитация. Плановому оперативному вмешательству предшествуют обследование и предоперационная подготовка, в том числе при необходимости, эмоциональная реабилитация, ввиду, вызванного фактом предстоящего оперативного вмешательства, «стресса ожидания» [39, 53, 109, 141, 181].

Был проведен целенаправленный систематический поиск литературных источников в базе данных PubMed, MEDLINE, EMRASE, Trip, Elibrary.

В текущее время применяется до 400 опросников, среди которых заслуживают внимания следующие шкалы:

1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Больничная шкала тревоги и депрессии – опросник для самоотчета, разработанный для скрининга тревожных и депрессивных состояний у пациентов в непсихиатрических учреждениях, предложенный в 1983 году британскими исследователями Э. С. Зигмондом и Р. П. Снейтом. Опросник включает в себя специальные пункты, которые оценивают генерализованную тревожность, включая напряжение, беспокойство, страх, панику, трудности с расслаблением и беспокойство. Целью которой является скрининг клинически значимых симптомов тревоги и депрессии у пациентов с медицинскими заболеваниями. Эти опросники включают 14 утверждений, распределенных среди двух подшкал, одна из которой – А- Тревога, вторая D – депрессия, и оцениваемых по шкале из 4-х баллов. Перевод на русский язык и адаптацию госпитальной шкалы тревоги и депрессии для русскоязычной аудитории осуществили А. В. Андрющенко с соавт. (2003), что делает ее успешной для проведения оценки депрессии и тревоги в РФ [18, 79, 197, 226, 228, 245].

2. Оценка базовой активности в повседневной жизни по шкале Катца (the activities of daily living (ADLs)). Не менее важное место в реабилитации пациентки занимает возвращение к обычной повседневной деятельности в послеоперационном периоде как на этапе стационара, так и после выписки из стационара, возобновление работы по дому и возможности ухода за собой, что можно оценить с применением индекса Katz. Термин активность повседневной жизни был впервые введен Сидни Катцем в 1950 году, шкала применяется как индикатор функционального состояния человека и зависимости от других людей и/или механических устройств. Неспособность выполнять основные действия повседневной жизни может привести к небезопасным условиям и низкому качеству

жизни и включает оценку шести основных функций: купания, одевания, посещения туалета, перемещения, питания и контроля мочеиспускания и дефекации [202]

3. Шкала PRS (Postdischarge surgical recovery scale) или «Шкала оценки восстановления хирургического пациента после выписки» (ШОВ) используется для оценки восстановления после операции. Опросник "Шкала послеоперационного восстановления после выписки" (Kleinbeck, 2000) базируется на концепции саморегуляции Левенталя. Выздоровление формируется как понятие, подлежащее оценке пациентом степени его реверсирования к привычному физиологическому и социальному состоянию, соответствующему его представлению о качестве жизни. Шкала, представляющая собой семантический дифференциал с оценкой от 1 до 10, как от худшего к лучшему, предназначена для оценки состояния пациенток после видеоэндоскопических вмешательств. Используемый в России вариант, основан на оценке состояния пациенток, которым выполнена лапароскопическая сакроколькопексия [24, 28, 106, 142, 198, 199].

4. Шкала градации степени тяжести усталости (FSS - Fatigue Severity Scale)-шкала из 9 оценивающая по шкале Ликерт от 7 — «полностью согласен», до 1 — «полностью не согласен», тяжесть усталости и её влияние на деятельность и образ жизни пациента. Не следует забывать, что одним из факторов, потенцирующим усталость в послеоперационном периоде, является медикаментозный эффект миорелаксантов [28]. Ввиду чего необходимо оценивать эти показатели в послеоперационном периоде, хотя изначально сферой применения FSS являлась ревматологические заболевания, оценка физической усталости у пациентов с системной красной волчанкой и рассеянным склерозом. Единого определения нет, но усталость описывают как всепоглощающее ощущение слабости, недостатка энергии или истощения, которое обычно не связано с переутомлением и плохо снимается отдыхом. FSS был переведен и утвержден на нескольких языках и является широко используемым инструментом в клинической практике и научных исследованиях [15].

С целью анализа интенсивности боли в послеоперационном периоде повсеместно используются визуальные аналоговые шкалы [103, 158]. Визуальная

аналоговая шкала боли (ВАШ Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain)). Визуальная аналоговая шкала (как графическая оценочная шкала) была впервые опубликована в 1921 году компанией Hayes & Patterson как новый метод оценки рабочих их начальством. Представляет собой горизонтальную линию, на которой нанесены отметки от 1 до 10, где 1 – боли нет, а 10 выраженный болевой синдром. Респондент наносит отметку, в точке соответствующей его представлению о боли, с последующим измерением врачом линейкой расстояния с выводом о интенсивности боли., где отметка до 4 мм – нет болевого синдрома, соответствует слабой боли отметка от 5 до 44 мм, от 45 до 74 мм- умеренная интенсивность боли, а 75 – 100 мм – выраженная боль [98]. Для оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде Мохов данная шкала весьма удобна, ввиду простоты заполнения для респондента.

В рамках проводимого диссертационного исследования для оценки тревоги, депрессии, адаптации к ситуации с восстановлением базовой активности, степени усталости в послеоперационном периоде, восстановления в послеоперационном периоде было принято решение использовать:

1. Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) ввиду того, что шкала состоит из маленького количества пунктов, что в свою очередь, не потребует выраженных усилий со стороны пациента и большого количества времени, но позволит обнаружить начальные признаки депрессии и тревоги, заслуживает также внимания русификация шкалы и качественная адаптация к условиям РФ.

2. Оценку базовой активности в повседневной жизни по шкале Катца (the activities of daily living (ADLs) для оценки возвращение пациентки к привычной базовой активностью и возможности к самообслуживанию. Шкала также проста в заполнении и позволяет оценить состояние физического и функционального здоровья и возвращение к повседневной активности.

3. Шкалу PRS (Postdischarge surgical recovery scale) или «Шкала оценки восстановления хирургического пациента после выписки» (ШОВ). Позволяет оценить восстановление пациентки с возвращением дооперационного состояния во

всех сферах жизнедеятельности, выявить своевременно ухудшение качества жизни пациентки после выписки, что предоставляет возможность оптимизировать тактику ведения пациентки с целью снижения риска осложнений и повторных госпитализаций, при простоте заполнения, что особенно важно в раннем послеоперационном периоде [5].

4. Шкалу градации степени тяжести усталости (FSS- Fatigue Severity Scale). Позволяет составить представление о состоянии пациентки в послеоперационном периоде, с коррекцией тактики ведения при наличии показаний, оценить клинические признаки усталости и результаты проводимой терапии.

5. Визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain)).

Выбранные шкалы позволили оценить результаты предложенной методики ведения пациенток в ургентной гинекологической практике и оценить ее результативность.

2.5. Математико-статистические методы исследования

Для проверки гипотезы о согласии эмпирического распределения признака с теоретическим (нормальным) для количественных признаков применялся критерий Шапиро-Уилка [253, 260] в случаях малой выборки и Колмогорова-Смирнова при количестве случаев в выборке начиная с 30 [66].

Если распределение данных не отличалось от нормального, использовали параметрические методы описательной статистики и статистики вывода: среднее, среднеквадратичное отклонение, стандартную ошибку среднего, критерии Стьюдента для независимых и зависимых выборок, коэффициент линейной корреляции Пирсона.

В случае альтернативного распределения и для данных, представленных в порядковой шкале, в качестве показателей описательной статистики исследуемых

количественных признаков вычисляли медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q1; Q3).

В качестве показателей описательной статистики для категориальных признаков использовали абсолютные и относительные частоты, показатель абсолютного риска (в %), а для интервальных оценок стандартную ошибку доли, 95% доверительный интервал (ДИ) – с помощью метода Newcombe-Wilson [241]. В нашем исследовании метод используется для оценки доверительного интервала показателя повышения абсолютного риска (ПАР) – (абсолютная разница между риском развития определённого клинического исхода в основной группе и группе сравнения) [225]. Соответствующие расчеты проводились в статистическом пакете MedStat [96]. Расчет размера выборки для проспективного исследования также проводился в статистическом пакете MedStat с помощью формулы 2.1 [205]:

$$n = \frac{(A + B)^2 \times (P_1 \times (1 - P_1) + P_2 \times (1 - P_2))}{(P_1 - P_2)^2}, \quad (2.1)$$

где - n - рекомендуемый объём выборки для каждой группы;

P_1 и P_2 -доля случаев для первой и второй группы, соответственно;

A – константа, зависящая от уровня значимости;

B – константа, зависящая от мощности критерия.

В данном случае были выбраны стандартные значения статистической значимости 5% ($A=1.96$) и мощности 80% ($B = 0.84$).

В процессе расчета объема выборки при оценке вероятности наступления двух событий использовалась формула 2.2 их объединения:

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B), \quad (2.2)$$

где - $P(A)$ – частота первого события;

$P(B)$ – частота второго события;

$P(A \cap B)$, $P(A \cap B)$ – вероятность совместного наступления обоих событий.

Проверка гипотезы о равенстве уровня признака в двух независимых выборках в случаях альтернативного распределения признака или для данных, измеренных в порядковой шкале, проводилась с помощью критерия U Манна-Уитни [232], а в двух зависимых выборках – с помощью критерия Вилкоксона [273]. Проверка гипотезы о равенстве уровня признака в трёх и более независимых выборках проводилась посредством рангового непараметрического критерия Краскела-Уоллиса [230]. В апостериорных попарных сравнениях использовался критерий U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони [239]. Проверка гипотезы о статистической значимости сдвига признака при повторных измерениях в одной и той же выборке проводилась критерием Фридмана [217]. Дальнейшие апостериорные попарные сравнения выполнялись посредством критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

При интерпретации результатов статистического анализа за критическую величину уровня статистической значимости принята стандартная величина $p < 0,05$ [93].

Для описания категориальных и некоторых порядковых переменных в качестве описательной статистики использовали абсолютные и относительные частоты, а для сравнения их распределений в исследуемых группах применяли критерий согласия χ^2 Пирсона [220] с поправкой Йейтса при анализе четырехпольных таблиц [274], и без нее в прочих случаях [211, 225, 229, 238, 241, 257, 272].

Для определения связи бинарных переменных использовался критерий ϕ (среднеквадратичный коэффициент сопряженности), который служит мерой связи для двух бинарных переменных [207].

При множественных сравнениях дихотомических признаков, при установлении статистически значимых различий посредством критерия χ^2 Пирсона,

для последующих попарных сравнений долей использовали процедуру Мараскуило [233].

Статистическую обработку показателей, выраженных в количественной или порядковой шкалах, проводили в статистическом пакете PAST версии 4.03 2020 г., свободного к использованию в научных целях; категориальных и бинарных показателей – в статистическом пакете MedStat [222].

ГЛАВА 3

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПРИ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

3.1. Ретроспективный анализ факторов развития послеоперационного спаечного процесса органов малого таза при ургентных операциях

На данном этапе исследования проведен ретроспективный анализ 449 историй болезни, полученных методом случайного отбора, из которых выделено 400 историй пациенток со СПОМТ. На основе анализа полученных данных определены наиболее весомые факторы риска формирования СПОМТ.

В таблице 3.1 представлены основные характеристики групп и различия между ними.

Таблица 3.1 – Описательная статистика анамнестических данных в исследуемых группах

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Возраст (лет)	32 (27; 39)	32 (28; 36)	32 (27,5; 36)	34 (30; 40)	0,003
Брак по счёту	1 (1; 1)	2 (1; 2)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	$\leq 0,001$
НПЖ	17 (16; 18)	18 (16; 18)	18 (17; 19)	17 (16; 18)	0,011
Менархе	14 (13; 14,5)	14,5 (13; 15)	14 (13; 15)	14 (13; 15)	0,002
Длительность цикла	27 (24; 29)	27 (22,5; 28)	29 (28; 32)	28 (25; 28)	$\leq 0,001$
Кол-во дней менструации	3 (2; 4)	3 (3; 4)	5 (5; 7)	4 (4; 6)	$\leq 0,001$
Кол-во беременностей	1 (0; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0 (0; 1)	$\leq 0,001$

Продолжение таблицы 3.1

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Роды	1 (0; 2)	1 (1; 2)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	$\leq 0,001$
Аборты	0 (0; 0,5)	1 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	$\leq 0,001$
Аборты хирургические	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$\leq 0,001$
Выкидыши	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$\leq 0,001$
Выкидыши хирургические	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$\leq 0,001$
Степени спаечного процесса	1 (1; 1)	1 (1; 2)	2 (1; 3)	1 (1; 1)	$\leq 0,001$
Время операции (мин)	35 (30; 50)	35 (25; 50)	61 (50; 65)	55 (27,5; 63,5)	$\leq 0,001$
Кровопотеря (мл)	290 (285,5; 300)	100 (50; 180)	133 (128; 150)	50 (50; 125,5)	$\leq 0,001$
Длительность нахождения в стационаре (койки-дни)	4 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (4; 4,5)	4 (4; 5)	$\leq 0,001$

Примечание - Описательная статистика количественных признаков и статистическая значимость критерия Краскела-Уоллиса, приведенная в виде медианы и квартилей, где p – уровень значимости различий.

Результаты апостериорных попарных сравнений количественных признаков представлены в отдельной таблице 3.2. Исходные числовые значения показателей присутствуют в таблице 3.1. Нижними индексами при уровне статистической

значимости p обозначены номера групп, между которыми попарно устанавливается величина уровня статистической значимости в различиях показателей.

Таблица 3.2 – Сравнение степени статистической значимости различий данных анамнеза, полученных в результате попарных сравнений

Показатели	уровни значимости различий в соответствующих группах					
	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Возраст (лет)	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	0,004	0,021
Брак по счёту	<0,001	≥0,05	≥0,05	<0,001	<0,001	≥0,05
НПЖ	≥0,05	0,020	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Менархе	0,008	≥0,05	≥0,05	0,037	0,006	≥0,05
Длительность цикла	≥0,05	<0,001	≥0,05	<0,001	≥0,05	<0,001
Кол-во дней менструации	≥0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Кол-во беременностей	0,002	<0,001	≥0,05	<0,001	<0,001	0,008
Роды	≥0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	≥0,05
Аборты	0,006	≥0,05	≥0,05	<0,001	0,034	≥0,05
Аборты хирургические	≥0,05	≥0,05	≥0,05	<0,001	≥0,05	≥0,05
Выкидыши	≥0,05	≥0,05	≥0,05	0,039	0,401	≥0,05
Выкидыши хирургические	≥0,05	≥0,05	≥0,05	0,042	≥0,05	≥0,05
Степени спаечного процесса	<0,001	<0,001	≥0,05	≥0,05	≥0,05	0,002
Время проведения операции (мин)	≥0,05	<0,001	0,024	<0,001	<0,001	<0,001
Кровопотеря (мл)	<0,001	<0,001	<0,001	≥0,05	0,020	<0,001

Продолжение таблицы 3.2

Показатели	уровни значимости различий в соответствующих группах					
	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Длительность нахождения в стационаре (койки-дни)	≥0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	≥0,05

Примечание - уровни статистической значимости вычислены по критерию U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

В таблице 3.3 представлена описательная статистика и результаты сравнения между частотами показателей в группах.

Таблица 3.3 - Описательная статистика анамнестических данных в исследуемых группах с определением значимости различий

Показатели	Под-группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Образование	Высшее	42 (42%)	24 (24%)	35 (35%)	21 (21%)	0,004
	Среднее	58 (58%)	76 (76%)	65 (65%)	79 (79%)	
Занятость	Да	61 (61%)	57 (57%)	54 (54%)	50 (50%)	≥0,05
	Нет	39 (39%)	43 (43%)	46 (46%)	50 (50%)	
Курение	Да	75 (75%)	70 (70%)	39 (39%)	66 (66%)	<0,001
	Нет	25 (25%)	30 (30%)	61 (61%)	34 (34%)	
Семейный статус	Замужем	71 (71%)	58 (58%)	50 (50%)	76 (76%)	<0,001
	Не замужем	29 (29%)	42 (42%)	50 (50%)	24 (24%)	
Любые операции в анамнезе	Да	38 (38%)	41 (41%)	18 (18%)	21 (21%)	<0,001
	Нет	62 (62%)	59 (59%)	82 (82%)	79 (79%)	
Роды осложненные	Да	0 (0%)	7 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
	Нет	100 (100%)	93 (93%)	100 (100%)	100 (100%)	

Продолжение таблицы 3.3.

Показатели	Под- группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Аборты медикамен- тозные	Да	5 (5%)	14 (14%)	0 (0%)	4 (4%)	<0,001
	Нет	95 (95%)	86 (86%)	100 (100%)	96 (96%)	
Аборты медикамент озные осложнен- ные	Да	1 (1%)	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	$\geq 0,05$
	Нет	99 (99%)	97 (97%)	100 (100%)	100 (100%)	
Выкидыши медикамен- тозные	Да	0 (0%)	2 (2%)	1 (1%)	0 (100%)	$\geq 0,05$
	Нет	100 (100%)	98 (98%)	99 (99%)	100 (100%)	
Внематоч- ные беремен- ности	Да	4 (4%)	13 (13%)	1 (1%)	1 (1%)	<0,001
Гинекологи- ческий анамнез	Да	42 (42%)	38 (38%)	76 (76%)	73 (73%)	<0,001
	Нет	58 (58%)	62 (62%)	24 (24%)	27 (27%)	
Вагинит/ цервицит	Да	21 (21%)	10 (10%)	13 (13%)	14 (14%)	$\geq 0,05$
	Нет	79 (79%)	90 (90%)	87 (87%)	86 (86%)	
Сальпингит	Да	22 (22%)	9 (9%)	22 (22%)	11 (11%)	0,012
	Нет	78 (78%)	91 (91%)	78 (78%)	89 (98%)	
Неинфек- ционные невоспали- тельные заболевания	Да	17 (17%)	13 (13%)	57 (57%)	9 (9%)	<0,001
	Нет	83 (83%)	87 (87%)	43 (43%)	91 (91%)	

Продолжение таблицы 3.3.

Показатели	Под- группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Анамнез жизни (др. патологии, операции) 0 - нет 1 – да	Да	41 (41%)	32 (32%)	35 (35%)	64 (64%)	<0,001
	Нет	59 (59%)	68 (68%)	65 (65%)	36 (36%)	
Заболевания соединительной ткани (1-0)	Да	13 (13%)	10 (10%)	14 (14%)	14 (14%)	≥0,05
	Нет	87 (87%)	90 (90%)	86 (86%)	86 (86%)	
Заболевания мочевыводящей системы (да-нет)	Да	10 (10%)	13 (13%)	12 (12%)	38 (38%)	<0,001
	Нет	90 (90%)	87 (87%)	88 (88%)	62 (62%)	

Примечание - Представлены абсолютные и относительные частоты признаков, р – статистическая значимость различий в долях признаков по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

В таблице 3.4 представлены результаты апостериорных сравнений долей признаков посредством процедуры Мараскуило.

Таблица 3.4 – Сравнение данных анамнеза в исследуемых группах с определением уровня значимости в группах

Показатели	уровни значимости различий в соответствующих группах					
	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Образование	≥0,05	≥0,05	0,023	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Занятость	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Курение	≥0,05	<0,001	≥0,05	<0,001	≥0,05	0,003
Семейный статус	≥0,05	0,037	≥0,05	≥0,05	≥0,05	0,003
Любые операции в анамнезе	≥0,05	0,027	≥0,05	0,007	0,035	≥0,05

Продолжение таблицы 3.4

Показатели	уровни значимости различий в соответствующих группах					
	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Роды осложненные	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Аборты медикаментозные	≥0,05	≥0,05	≥0,05	<0,001	≥0,05	≥0,05
Аборты медикаментозные осложненные	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Выкидыши медикаментозные	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Внематочные беременности	≥0,05	≥0,05	≥0,05	0,010	0,010	≥0,05
Гинекологический анамнез	≥0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	≥0,05
Вагинит/цервицит	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Сальпингит	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Неинфекционные невоспалительные заболевания	≥0,05	<0,001	≥0,05	<0,001	≥0,05	<0,001
Анамнез жизни (другие патологии, операции) 0 - нет 1 – да	≥0,05	≥0,05	0,020	≥0,05	<0,001	<0,001
Заболевания соединительной ткани (1–0)	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05

Продолжение таблицы 3.4

Показатели	уровни значимости различий в соответствующих группах					
	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Заболевания мочевыводящей системы (да-нет)	≥0,05	≥0,05	<0,001	≥0,05	0,001	<0,001

Примечание - Уровни статистической значимости вычислены по критерию «процедура Мараскуило».

Средний возраст пациенток во всех четырех группах практически не отличался, медиана в 1, 2, 3 группах, включающих кисты яичников, внематочные беременности и эндометриоз составила 32 года, в 4-й группе, включающей пациенток с различными вмешательствами в анамнезе - 34 года. При попарных сравнениях выявлены статистически значимые различия только между второй и четвертой группами, и третьей и четвертой группами.

Далее оценивались количество браков и семейный статус на момент госпитализации в сравниваемых группах, данные приведены в таблицах 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5.

Таблица 3.5 – Распределение пациенток по семейному положению в исследуемых группах

Кол-во браков	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Не было	10 (10%)	20 (20%)	18 (18%)	2 (2%)
Один	78 (78%)	45 (45%)	60 (60%)	65 (65%)
Два	10 (10%)	3 (3%)	20 (20%)	20 (20%)
Три	1 (1%)	20 (20%)	2 (2%)	13 (13%)
Более трех	1 (0%)	12 (12%)	0 (0%)	0 (0%)

В 1-й и 4-й группе – 71% и 76% пациенток состояли в браке, во 2-й группе 58%, минимальное количество пациенток, состоящих в браке отмечено в 3-й группе 50% –(Таблица 3.3).

Представляет определенный интерес анализ распределения спаечного процесса по степеням в исследуемых группах, что отражено в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Распределение пациенток по степени тяжести спаечного процесса в исследуемых группах

Выраженность спаечного процесса	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Отсутствует	0 (0%)	6 (6%)	5 (5%)	0 (0%)
1 степень	92 (92%)	50 (50%)	42 (42%)	79 (79%)
2 степень	7 (7%)	25 (25%)	22 (22%)	11(11%)
3 степень	1 (1%)	12 (12%)	18 (18%)	7 (7%)
4 степень	0 (0%)	7 (7%)	13 (13%)	3 (3%)

При оценке спаечного процесса в брюшной полости было выявлено, что I степень спаечного процесса была чаще диагностирована у пациенток в 1-й группе и составила – 92%, в 4-й группе пациенток – 79%, во 2-й группе – 50%, и в 3-й группа составила 42% (Таблица 3.6).

II степень спаечного процесса превалировала у пациенток 2-й группы и составила 25%, в 3-ей группе – 22%, в 4-й группе – 11%, и минимальным в 1- группе – 7%.

III и IV степени спаечного процесса были максимально выражены в 3- группе – 18% и 13%, соответственно. У пациенток 2-й группы также был диагностирован высокий процент спаечного процесса III степени – 12% и 7%, тяжелый спаечный процесс был менее выраженным у пациенток 4-й группы– 7% и 3%, соответственно. При этом у пациенток 1-й группы тяжелый спаечный процесс

диагностирован в минимальном проценте случаев (1% – III степень и 0% – IV степень).

Изучалась связь спаечного процесса органов малого таза с частотой вступления пациенток в брак. В 1-й группе, где 90% пациенток из 71% замужних состояло в одном браке, не зафиксировано ни одного случая тяжелого спаечного процесса IV степени и выявлен минимальный спаечный процесс в 92% случаев, напротив, в 4-й группе, в которой в единственном браке состояло уже 65% из 76% замужних пациенток выявлено 3% пациенток со спаечным процессом IV степени и 79% пациенток с минимальным спаечным процессом (Таблица 3.3, 3.6).

В третью группу вошли пациентки с осложнёнными формами эндометриозной болезни. В многочисленных работах, изучающих этиопатогенез эндометриоза, отмечено значительное спайкообразование, в основе которого – инициируемое очагами эктопического эндометрия нарушение структуры брюшины, активация фибробластов, нарушение равновесия системы коагуляции и фибринолиза [31]. Ввиду имеющихся литературных данных, тяжелый спаечный процесс у пациенток с эндометриозом не следует связывать с количеством браков. Тем не менее в 3-й группе только 50% пациенток состоит в браке, из которых 60% в первом (Таблица 3.3, 3.5). Во 2-й группе 58% пациенток на момент госпитализации состояло в браке, при этом медиана составила 2, что свидетельствует о большей частоте повторных браков в этой группе. Парные сравнения показали, что количество браков во 2-й группе статистически значимо выше, чем в 3-й. Во 2-й группе в 45% случаев у пациентки – 1 брак в анамнезе, в 3%–2 брака в анамнезе, в 20%–3 брака и в 3% случаев – 4 брака в анамнезе, на момент госпитализации в браке состоит 43% пациенток. Согласно, имеющимся литературным данным, именно воспалительный процесс является ключевым фактором развития внематочной беременности в 42–80% случаев [175, 176]. Поэтому большее количество браков во 2-й группе, можно считать одним из факторов, влияющих на образование спаек, что сходно с литературными данными.

Особенности полового поведения населения могут указывать на то, что каждый новый партнер приносит с собой уникальный набор инфекционных и

воспалительных заболеваний, включая условно-патогенную флору. Это может привести к различным заболеваниям мочеполовой системы, а также стать триггером таких состояний, как сальпингит, цервицит и вагинит, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие спаечного процесса органов малого таза.

Между частотными распределениями по стадиям спаечного процесса в четырех группах наблюдались различия на уровне статистической значимости $p < 0,001$.

Возраст начала половой жизни составил в 1-й, 4-й группах медиана – 17 лет, 2-й, 3-й группах медиана – 18 лет, при попарных сравнениях обнаружены статистически значимые различия только в 2-й и 3-й группах – в группе с эндометриозом возраст сексуального дебюта отмечался позже, это позволяет сделать вывод об отсутствии влияния возраста начала половой жизни на возникновение тазовых перитонеальных спаек (Таблица 3.1, 3.3).

Возраст наступления менархе во всех четырех группах существенно не различался и составил в среднем 14 лет, в 2-й группе медиана возраста наступления менархе 14,5 лет, позже, чем в трех в других трех группами, что подтверждается результатами, полученными при проведении попарных сравнений, между 1, 2 и 4-й группами (Таблица 3.1, 3.2, 3.3).

Наиболее длинный менструальный цикл в 3-й группе: медиана – 29 дней, в 1, 2-й группах – 27 дней, в 4-й группе – 28 дней (Таблица 3.1).

Проведен анализ наличия оперативных вмешательств в анамнезе. Наибольшее количество операций было у пациенток с эктопической беременностью в анамнезе – 41%. Второе место у пациенток с разрывами кист яичников – 38%, минимальное количество операций в группе с эндометриозом – 18%; в группе прочих операций – 21% пациенток с отягощенным анамнезом по оперативным вмешательствам. Несмотря на наличие большего числа оперативных вмешательств в анамнезе (41%) у пациенток 2-й группы, частота выраженного спаечного процесса выше в 3-й группе, где в анамнезе только 18% операций (в 3-й группе 13%, а во 2-й группе 7% пациенток с 4-й стадией спаечного процесса). Пациентки из 3 и 4 групп находились в стационаре дольше, чем в 1 и 2 группах

(Таблица 3.1, 3.4, 3.6). Полученные результаты совпадают с литературными данными, в которых отмечено наличие более выраженного спаечного процесса в группе пациенток с эндометриозом [31].

Проанализирован анамнез родов в представленных группах. Данные анализа представлены на рисунке 3.1.

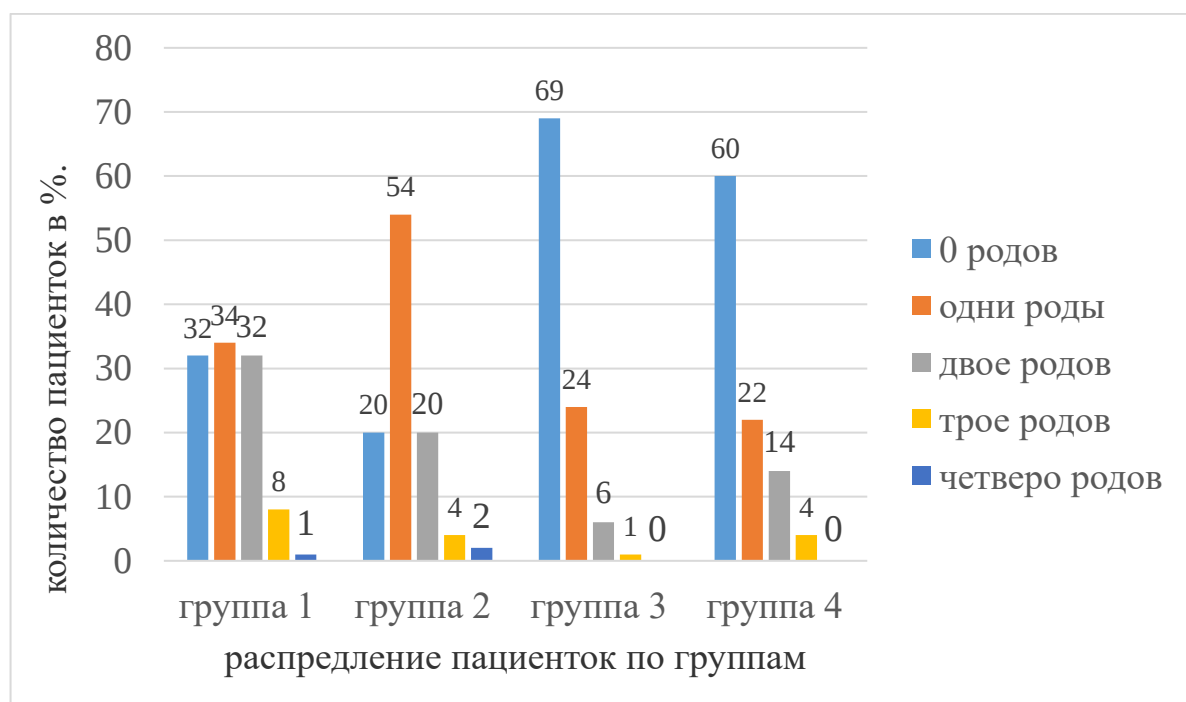


Рисунок 3.1 – Распределение пациенток ретроспективной группы по паритету (в процентах)

В 3-й группе у 69% пациенток родов в анамнезе не было, что согласуется с данными, полученными в 4-й группе – 60%. В 2-й группе роды были у 80% пациенток в анамнезе, а в 1-й группе у 68% пациенток. Во 2-й группе в 24% случаев было двое родов, что значительно выше, чем в остальных группах: в 1-й группе – 34%, в 3-й группе – 24% случаев, в 3-й группе пациентка с 3 родами в анамнезе была только в 1% случаев. Осложненные роды выявлены только в 2-й группе пациенток в 7% случаев.

Также проведен ретроспективный анализ медицинских прерываний беременности по желанию пациентки. Данные анализа приведены в таблице 3.7.

Во 2-й группе – максимальное количество пациенток с медицинским прерыванием беременности (59%), на втором месте – у пациенток 4-й группы (27%), в 1-й и 3-й группах существенных отличий не обнаружено – 24% и 22% соответственно. Согласно данным, отраженным в таблице 4.9, во второй группе 12% пациенток с третьей стадией спаечного процесса и 7% пациенток с 4-й стадией спаечного процесса. Это может быть обусловлено воспалительным процессом, после проведенного прерывания беременности у пациенток 2-й группы. Согласно литературным данным, одним из факторов, провоцирующих развитие эктопической беременности, являются перенесенные аборт, их имела в анамнезе почти каждая вторая женщина [175, 176].

В 1-й группе обнаружено максимальное количество абортов у одной пациентки (1%) – девять абортов, по пять абортов выявлено в 1, 3 и 4 группах (1-я группа – 1%, 3-я и 4-я группа – 3% пациенток), три аборта у 6% пациенток 2-й группы, 3% пациенток 1-й группы и 2% пациенток 3-й и 4-й групп. В 4 % случаев в 3-й группе проведено прерывания беременности 4 раза у одной пациентки, в 2% случаев проведено прерывание 4-х беременностей в 2-й и 4-й группе. Три прерывания беременности максимальны во 2-й группе – 6% случаев, в 1,3,4 – группах показатели сходны – 3% в 1-й группе и 2% в 3-й и 4-й группах. Два аборта в 12% случаев отмечены во 2-й группе, в 9% случаев в 1-й и 4-й группе и только в 2% случаев в 3-й группе. Во 2-й группе – одна беременность прервана в 39% случаев, в 1-й, 3-й, 4-й группах показатели сходны 10%, 11% и 11% соответственно. 3% нежеланных беременностей в 1-й группе прервано медикаментозно, в 4% случаев в 3-й группе и 2% случаев в 2-й группе, при этом 1% медикаментозных абортов с осложненным течением в 1-й группе, и в 3% случаев в 2-й группе, в 3,4 группах осложненного прерывания беременности не было (Таблица 3.3, 3.7).

В таблице 3.8 приведен анализ самопроизвольных прерываний беременности у пациенток анализируемых групп.

Во 2-й группе пациенток максимальное количество выкидышей – в 30% случаев, на втором месте 1-я группа – 22% случая, 4-я группа – 15% и 3-я группа – 9% случаев, что подтверждается данными, полученными при попарном сравнении

(Таблицы 3.2, 3.3, 3.4, 3.8). Один выкидыш в анамнезе во 2-й группе в 23% случаев, в 1-й группе в 17% случаев, в 4-й группе в 13% случаев, в 3-й группе в 8% случаев. В 5% случаев было два выкидыша в 1-й и 2-й группах, в 2% случае в 4-й группе и только в 1% случаев в 3-й группе. Три выкидыша отмечены только во 2-й группе в 2% случаев, Медикаментозное прерывание произведено только в 2% случаев во 2-й группе и в 1% случаев в 3-й группе (Таблица 3.3, 3.8).

При оценке репродуктивного анамнеза пациенток во 2-й группе 13% беременностей осложнилось эктопическим расположением беременности, в 1-й группе – 4%, в 3 и 4-й группе данные сходны и составили – 1 % (Таблица 4.3). Гинекологический анамнез в 76 % случаев был отягощен в 3-й группе и в 73% случаев в 4-й группе, при этом наименее отягощен в 2-й группе – в 38% случаев, в 1-й группе – в 42%, показатель оценивался по принципу наличия или отсутствия фактора (Таблица 3.3).

В 1-й группе 43% пациенток имели отягощенный анамнез по воспалительным заболеваниям органов малого таза, включая цервициты, вагиниты и сальпингоофориты. Второе место занимали пациентки 3-й группы – 35%, минимальное количество воспалительных гинекологических заболеваний выявлено во 2-й группе – 19% (Таблица 3.3).

Первое место по неинфекционным гинекологическим заболеваниям занимала 3-я группа пациенток – 57%, в 4-й группе наименее отягощен гинекологический анамнез неинфекционной этиологии – 9%, 1-я и 2-я группы существенных различий по этому фактору не имели – 17% и 13%, соответственно (Таблица 3.3).

64% пациентки 4-й группы имели отягощенный соматический анамнез, что значительно превышало показатели в 1-й группе (41%), 2- и 3-я группы пациенток значительно не отличались между собой по данным показателям – 32% и 35% (Таблица 3.3).

Таблица 3.7 – Количество прерываний беременности и методов прерывания беременности по градациям в разных группах пациенток

Кол-во абортов	1-я группа			2-я группа			3-я группа			4-я группа		
	Всего	Хирургически	Медикаментозно	Всего	Хирургически	Медикаментозно	Всего	Хирургически	Медикаментозно	Всего	Хирургически	Медикаментозно
Один	10 (10%)	9 (9%)	1 (1%)	39 (39%)	37 (37%)	2 (2%)	11 (11%)	9 (9%)	2 (2%)	11 (11%)	10 (10%)	1 (1%)
Два	9 (9%)	17 (8%)	1 (1%)	12 (12%)	24 (24%)	0 (0%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	9 (9%)	6 (15%)	3 (3%)
Три	3 (3%)	8 (2%)	1 (1%)	6 (6%)	18 (18%)	0 (0%)	2 (2%)	6 (6%)	0 (0%)	2 (2%)	6 (6%)	0 (0%)
Четыре	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	8 (8%)	0 (0%)	4 (4%)	16 (16%)	0 (0%)	2 (2%)	8 (8%)	0 (0%)
Пять	1 (1%)	25 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)	15 (15%)	0 (0%)	3 (3%)	15 (15%)	0 (0%)
Девять	1 (1%)	9 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	24 (24%)	68 (68%)	3 (3%)	59 (59%)	87 (87%)	2 (2%)	22 (22%)	48 (48%)	4 (4%)	27 (27%)	54 (54%)	0 (0%)

Таблица 3.8 – Анализ самопроизвольных прерываний беременности у пациенток анализируемых групп

Кол-во прерываний	1-я группа			2-я группа			3-я группа			4-я группа		
	Всего	Хирургически	Медикаментозно	Всего	Хирургически	Медикаментозно	Всего	Хирургически	Медикаментозно	Всего	Хирургически	Медикаментозно
Один выкидыш	17 (17%)	17 (17%)	0 (0%)	23 (23%)	23 (23%)	0 (0%)	8 (8%)	8 (8%)	0 (0%)	13 (13%)	13 (13%)	0 (0%)
Два выкидыша	5 (5%)	10 (10 %)	0 (0%)	5 (5%)	8 (9 %)	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (0%)	2 (2%)	4 (4%)	0 (0%)
Три выкидыша	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	6 (2 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Четыре выкидыша	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Пять выкидышей	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего пациенток с выкидышами	22 (22%)	27 (27%)	0 (0%)	30 (30%)	37 (37%)	2 (2%)	9 (9 %)	11 (11%)	1 (1%)	15 (15%)	17 (17%)	0 (0%)

Проведен анализ оперативных вмешательств. Максимальная медиана длительности операции в 3-й группе составила 61 минуту, в 4-й группе – 55 минут, в 1-й и 3-й группе время оперативного вмешательства было одинаковым и составило 35 минут (Таблица 3.1).

В 1-й группе при небольшой длительности оперативного вмешательства (медиана 35 минут) медиана объёма кровопотери – 290 мл, в 3-й группе медиана объёма кровопотери – 133 мл при медиане времени проведения оперативного вмешательства в 61 минуту, в 4-й группе с медианой длительности операции в 55 минут кровопотеря была минимальной (медиана – 50 мл). 2-я группа по длительности вмешательства не отличалась от первой медиана – 35 минут, при этом медиана объёма кровопотери – 100 мл (Таблица 3.1). Полученные данные обусловлены нозологической формой, послужившей показанием к оперативному вмешательству.

Несмотря на длительность оперативного вмешательства и объём кровопотери, а также показания к оперативному вмешательству и наличие сопутствующей патологии, длительность оперативного вмешательства во всех четырех группах нахождения в стационаре составила в среднем – 4 дня (при этом максимальный верхний квартиль в 4-й группе был 5) (Таблица 3.1).

На рисунке 3.2 представлены распределение объема менструации по следующим градациям (скудные, умеренные, обильные). Обильные менструации чаще всего встречались во 2 группе: в 35% случаев; в 4-й группе обильные менструации были диагностированы в 23% случаев; и только в 1% случаев у пациенток 1-й группы.

Скудные менструальные выделения в основном отмечены в 1-й группе пациенток – 50%, минимальное количество пациенток со скудными менструациями встречались в 4-й группе – 4%, существенной разницы во 2 и 3-й группах отмечено не было: 21% и 20%, соответственно.

По объему менструации в четырех группах наблюдаются различия на уровне статистической значимости $p < 0,001$.

В таблице 3.9 представлены используемые методы контрацепции пациентками в ретроспективных группах. Так называемый «календарный» метод относили к значению «без контрацепции».

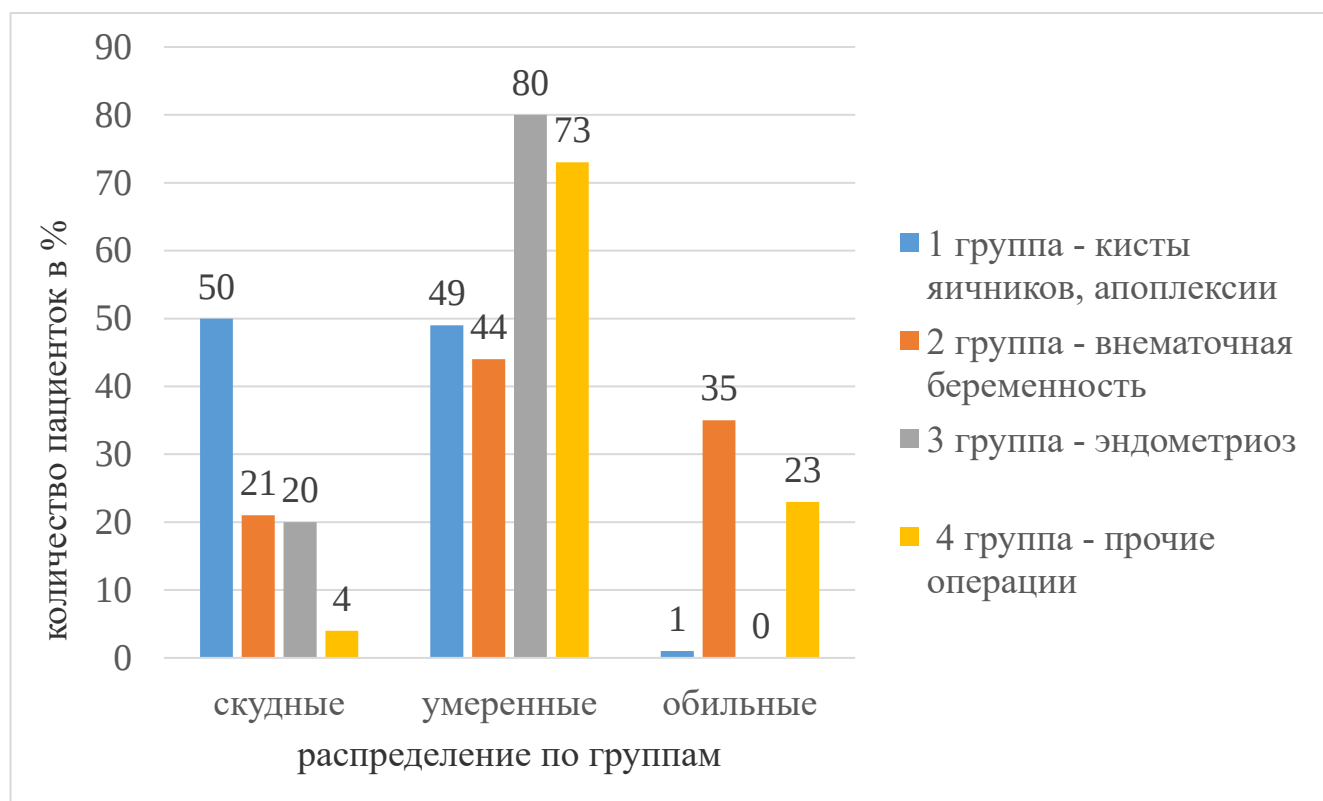


Рисунок 3.2 – Объем менструальной кровопотери у пациенток в исследуемых группах (в %)

Таблица 3.9 – Методы контрацепции, используемые пациентками ретроспективных групп

Метод контрацепции	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Барьерный	63 (63%)	12 (12%)	2 (2%)	3 (3%)
КОК	0 (0%)	3 (3%)	2 (2%)	0 (0%)
ВМС	0 (0%)	6 (6%)	11 (11%)	0 (0%)
Без контрацепции	37 (37%)	79 (79%)	85 (85%)	97 (97%)

Интересные данные были нами получены при оценке методов контрацепции. Согласно проведенного ретроспективного анализу, в преобладающем большинстве случаев пациентки всех групп не предохранялись. 97% пациенток - в 4-й группе, 85% - в 3-й группе, 79% - 2-й группы и 37% в 1-й группе – не использовали средств контрацепции.

ВМК применялся как метод контрацепции в 11% случаев у пациенток 3-й группы и в 6% случаев во 2-й группы. В 1-й и 4-й группе данный метод контрацепции не использовался. Гормональная контрацепция (КОК) применялась только у 3% пациенток из 2-й и 3-й групп (Рисунок 3.3).

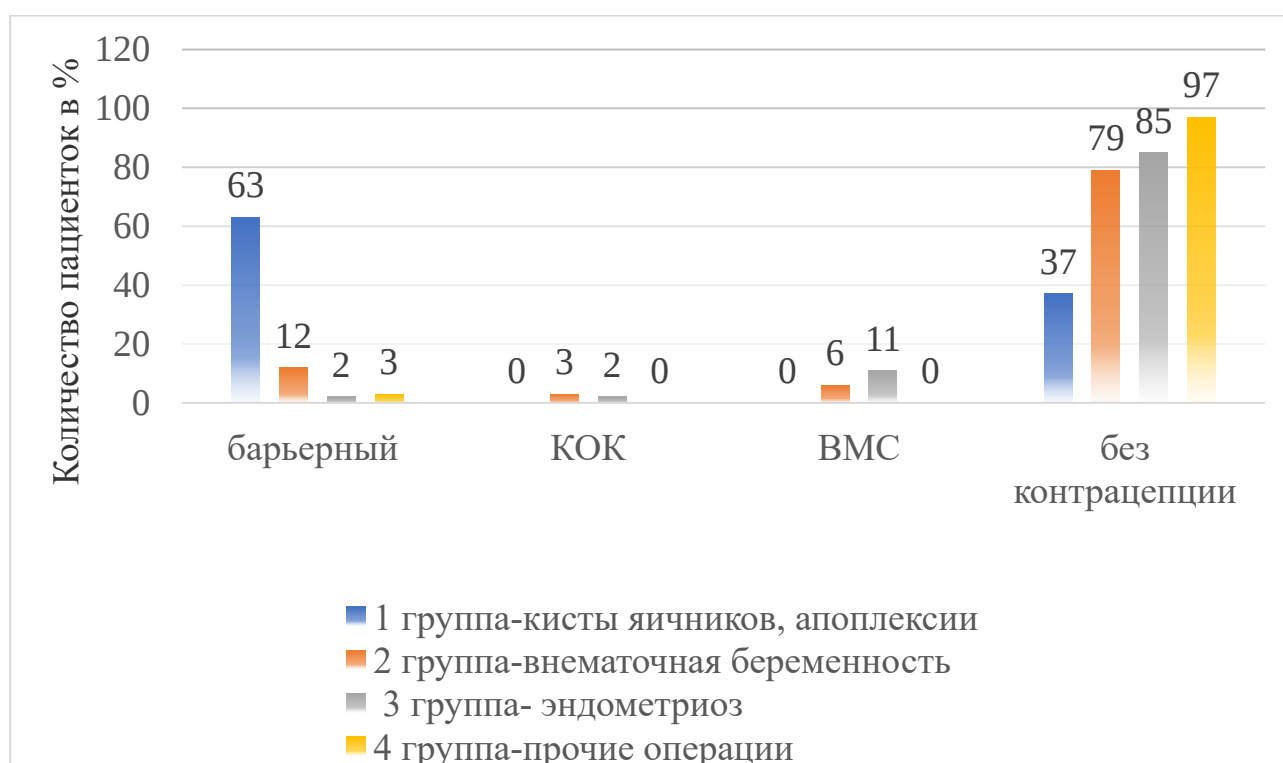


Рисунок 3.3 – Используемые методы контрацепции пациентками в исследуемых группах

Между частотными распределениями используемых методов контрацепции в четырех группах наблюдались различия на уровне статистической значимости $p < 0,001$.

Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о наличии дополнительных анамнестических факторов, которые потенциально могут

рассматриваться как предикторы спаечного процесса и использоваться для предоперационного прогнозирования риска его развития.

3.2. Определение абсолютных рисков и формирование балльной шкалы факторов риска спаечного процесса

Далее нами были рассмотрены вероятные факторы риска, найдены их абсолютные риски (частоты) в группах с разной выраженностью спаечного процесса и показатель повышения абсолютного риска (ПАР), характеризующий процент повышения риска в группе с выраженным спаечным процессом по отношению к группе с невыраженным спаечным процессом. Даны точечные и интервальные оценки (95% доверительный интервал) величин (Таблица 3.10).

В группу с невыраженным спаечным процессом (I - II степени) вошли 274 (68,5%), а в группу с выраженным спаечным процессом (III - IV степени) – 126 (31,5%) от общего числа пациенток ретроспективной группы.

На основе полученных данных была разработана балльная шкала для оценки выраженности послеоперационного спаечного процесса. Данная шкала учитывает значимость каждого фактора риска, определяя его вклад в общую оценку с целью дальнейшего выбора хирургической тактики.

На первом этапе были определены факторы риска, соответствующие следующим критериям:

- 1) вклад каждого дихотомического фактора в общую оценку определялся как разница долей признаков (снижение абсолютного риска);
- 2) повышение абсолютного риска должно быть статистически значимым. Его оценивали по критерию χ^2 Пирсона.

Таблица 3.10 – Показатели абсолютных рисков, повышения абсолютных рисков предположительных неблагоприятных факторов в отношении спаечного процесса

Показатели и фактор риска	АР I - II степени спаечного процесса	АР III - IV степени спаечного процесса	ПАР	P
Не замужем	30,2%≤35,8%≤41,5%	29,0%≤37,3%≤46,0%	не выявлено	≥0,05
Менархе <13 лет	10,7%≤14,6%≤19,0%	12,0%≤18,3%≤25,5%	не выявлено	≥0,05
Длительность цикла >30 дней	16,2%≤20,8%≤25,8%	13,3%≤19,8%≤27,3%	не выявлено	≥0,05
К-во дней менструации <3 и>7	13,9%≤18,2%≤23,0%	10,6%≤16,7%≤23,7%	не выявлено	≥0,05
Дисменорея (первичная или вторичная)	15,6%≤20,1%≤25,0%	39,7%≤48,4%≤57,2%	38,0%≤28,3%≤18,4%	$\chi^2=33,7, p<0.001$, $\phi=0.29$
Объем менструации (обильные)	6,9%≤10,2%≤14,1%	8,7%≤14,3%≤21,0%	не выявлено	≥0,05
Любые операции в анамнезе	22,3%≤27,4%≤32,8%	26,1%≤34,1%≤42,7%	не выявлено	≥0,05
Количество беременностей >3	9,4%≤13,1%≤17,4%	8,1%≤13,5%≤20,1%	не выявлено	≥0,05
Отсутствие родов или более 3	41,6%≤47,4%≤53,4%	34,3%≤42,9%≤51,6%	не выявлено	≥0,05
Роды осложненные	1,0%≤2,6%≤4,8%	0,4%≤2,4%≤5,8%	не выявлено	≥0,05
Аборты	23,6%≤28,8%≤34,3%	24,6%≤32,5%≤41,0%	не выявлено	≥0,05
Аборты хирургические	19,6%≤24,5%≤29,7%	19,6%≤27,0%≤35,1%	не выявлено	≥0,05
Аборты медикаментозные	3,1%≤5,5%≤8,5%	3,3%≤7,1%≤12,3%	не выявлено	≥0,05

Продолжение таблицы 3.10

Показатели и фактор риска	АР I - II степени спаечного процесса	АР III - IV степени спаечного процесса	ПАР	P
Выкидыши	10,6%≤19,0%≤23,7%	10,6%≤16,7%≤23,7%	не выявлено	≥0,05
Выкидыши хирургические	14,2%≤18,6%≤23,4%	10,2%≤16,1%≤23,2%	не выявлено	≥0,05
Внематочные беременности	2,3%≤4,4%≤7,1%	2,2%≤5,6%≤10,3%	не выявлено	≥0,05
Отсутствие контрацепции	70,3%≤75,5%≤80,4%	76,3%≤83,3%≤89,4%	не выявлено	≥0,05
Вагинит/цервицит/сальпингит	8,2%≤11,7%≤15,7%	14,0%≤20,6%≤28,2%	17,5%≤9,0%≤1,4%	$\chi^2=6,0$, $p=0,014$, $\phi=0,12$
Неинфекционные невоспалительные гинекологические заболевания	15,2%≤19,7%≤24,6%	25,3%≤33,3%≤41,9%	23,2%≤13,6%≤4,4%	$\chi^2=8,1$, $p=0,003$, $\phi=0,15$
Прочие патологии и/или операции	34,4%≤40,1%≤46,0%	40,4%≤49,2%≤58,0%	не выявлено	≥0,05
Из них соединительной ткани	6,9%≤10,2%≤14,1%	12,0%≤18,3%≤25,5%	16,3%≤8,0%≤1,0%	$\chi^2=5,0$, $p=0,025$, $\phi=0,11$
Из них мочевыводящих путей	11,3%≤15,3%≤19,8%	17,4%≤24,6%≤32,6%	18,3%≤9,3%≤1,1%	$\chi^2=5,0$, $p=0,026$, $\phi=0,11$

Примечание - p – уровень статистической значимости по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

В порядке убывания вклад в риск спаечного процесса внесли вклад следующие факторы:

- дисменорея первичная и вторичная (28,3%),
- неинфекционные невоспалительные гинекологические заболевания (13,6%),
- инфекции мочевыводящих путей (9,3%),
- вагинит/цервицит (9,0%),
- патология и/или заболевания соединительной ткани (8,0%).

Сравнительная оценка указанных выше факторов в формировании спаечного процесса различной степени выраженности (невыраженного I - II степени и выраженного III - IV степени) приведена на рисунках 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8.

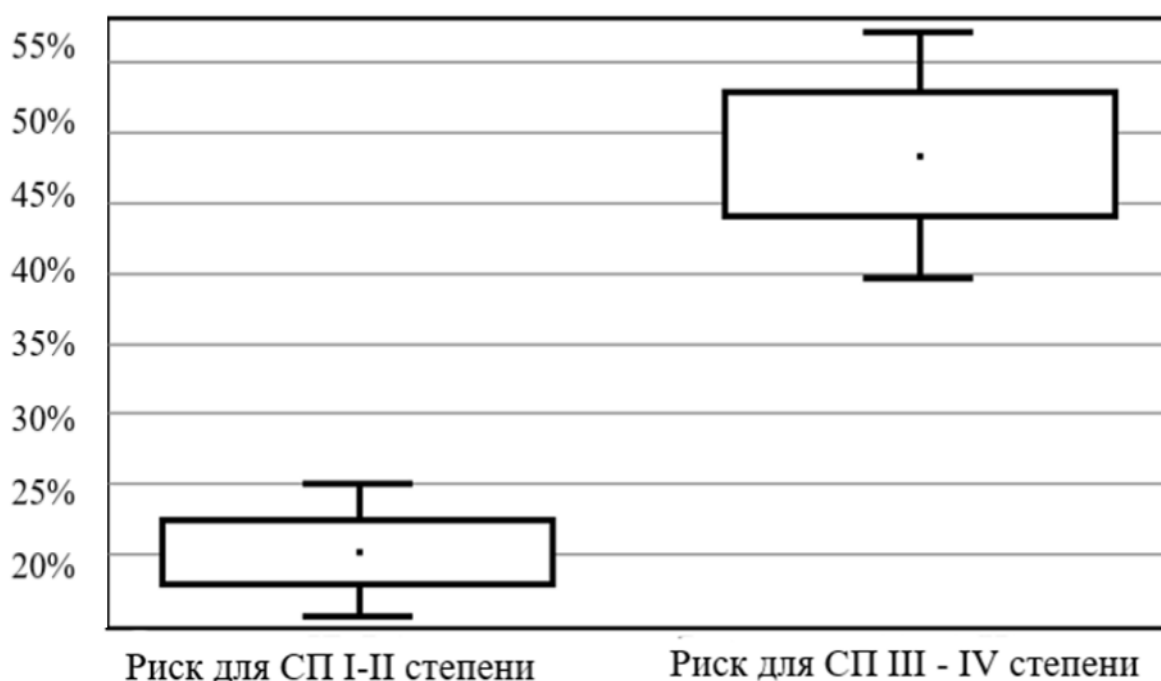


Рисунок 3.4 – Сравнительная оценка дисменореи, как фактора риска, СП в группах с невыраженным и выраженным спаечным процессом

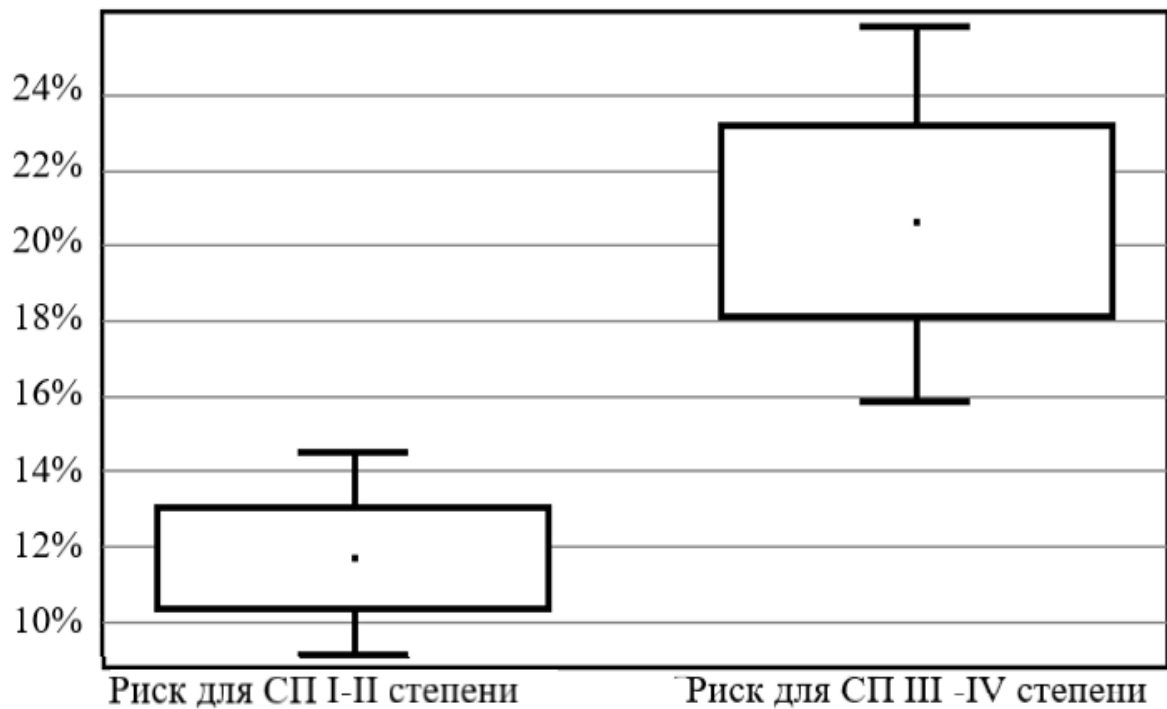


Рисунок 3.5 – Сравнительная оценка вагинит/цервицит/сальпингит, как фактора риска, для СП в группах с невыраженным и выраженным спаечным процессом

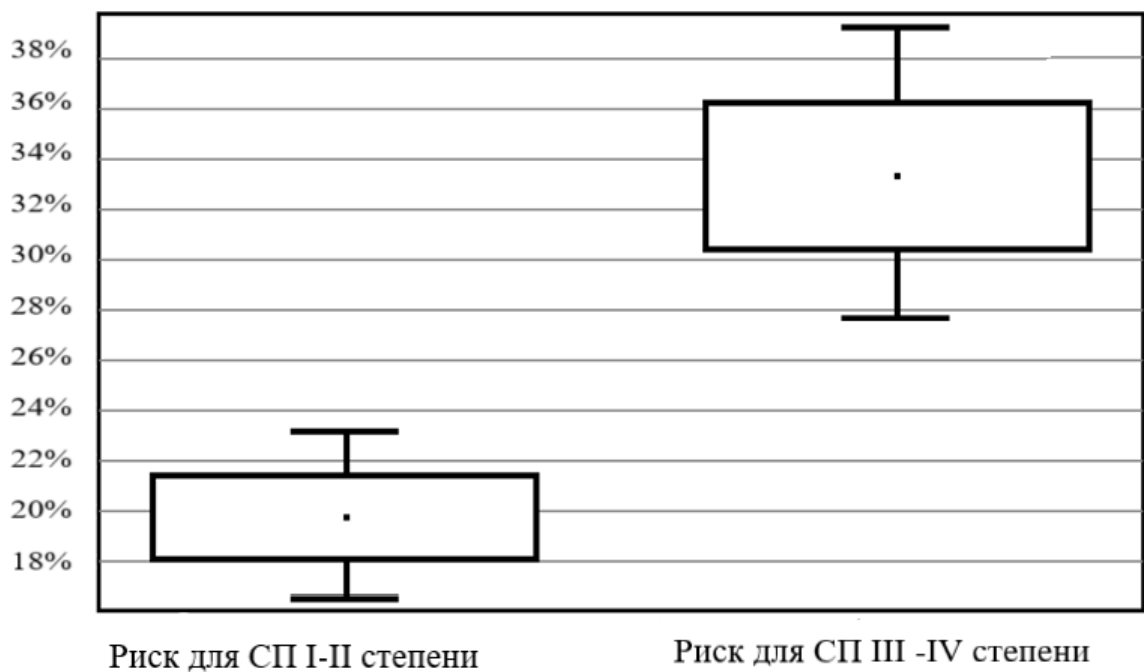


Рисунок 3.6 – Сравнительная оценка неинфекционных гинекологических заболеваний, как фактора риска СП, в группах с невыраженным и выраженным спаечным процессом

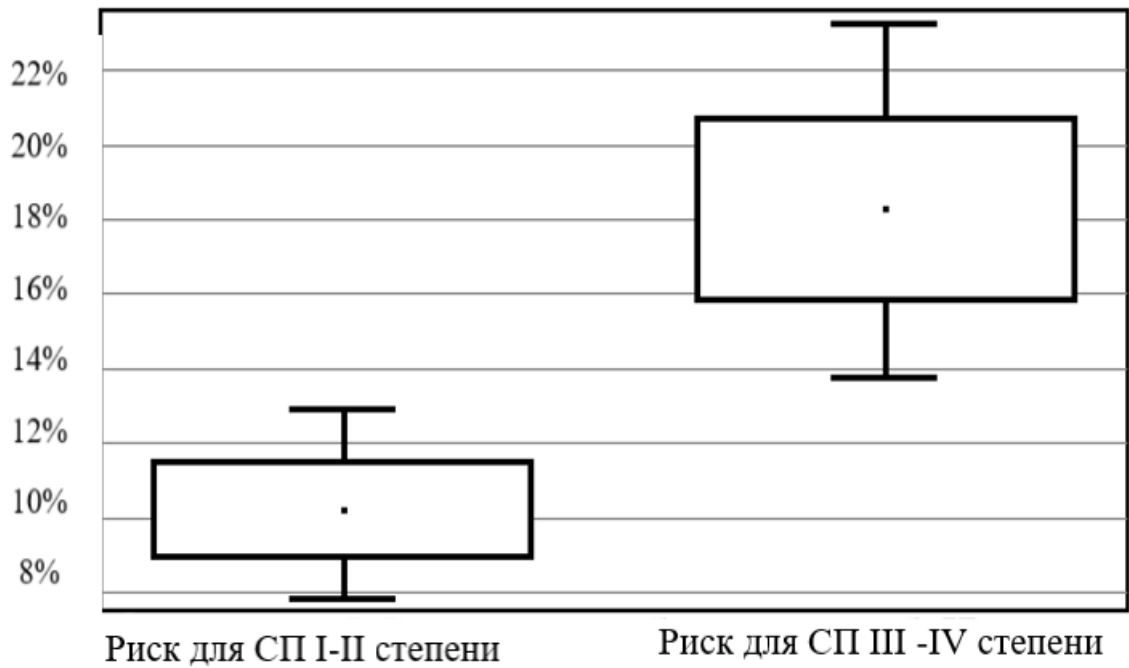


Рисунок 3.7 – Сравнительная оценка патологии/операции соединительной ткани как фактора риска СП в группах с невыраженным и выраженным спаечным процессом

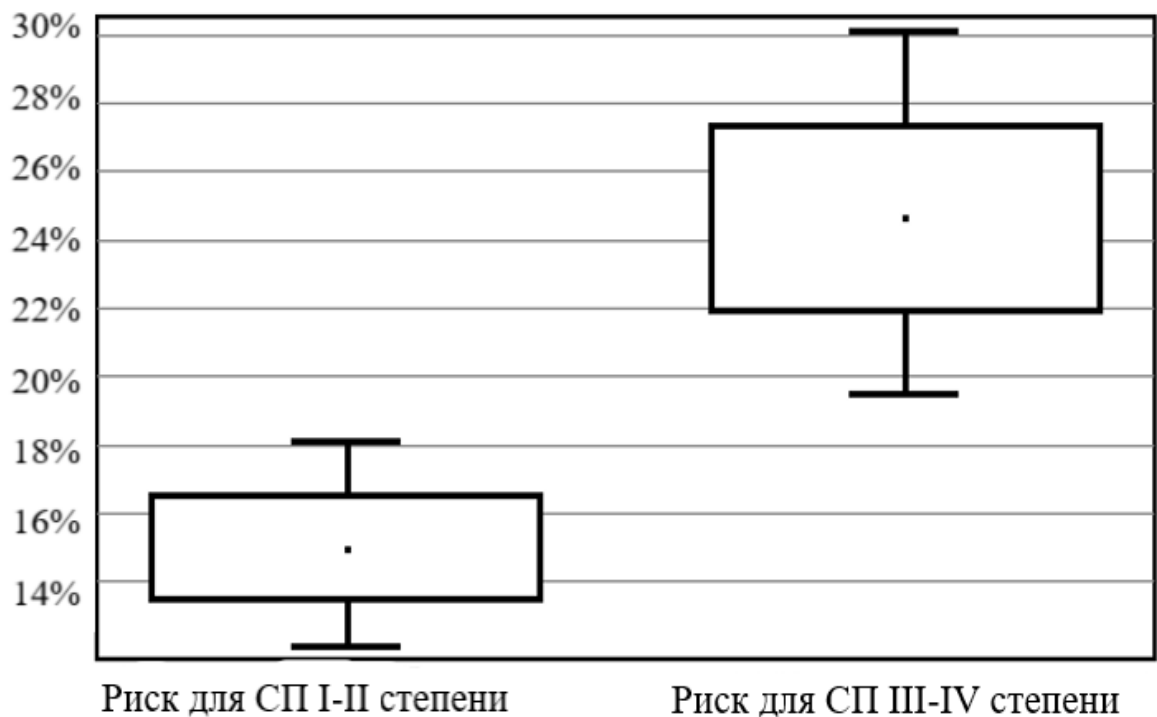


Рисунок 3.8 – Сравнительная оценка патологии/операции мочевыводящих путей, как фактора риска СП в группах с невыраженным и выраженным спаечным процессом

При нахождении показателя в диапазоне:

- менее 10% – его вклад оценивался в 1 балл;
- начиная от 10%, но менее 20% – в 2 балла;
- начиная от 20%, но менее 30% – в 3 балла и т. д.

Таким образом,

- при наличии дисменореи, присваивали значение 3,
- при наличии неинфекционных гинекологических заболеваний – 2,
- инфекций мочевыводящих путей – 1,
- вагинита/цервицита – 1,
- патологий и/или заболеваний соединительной ткани – 1.

Распределение всей совокупности пациенток по степени просуммированных значений (см. предыдущий абзац) спаечного процесса приведен на рисунке 3.10.

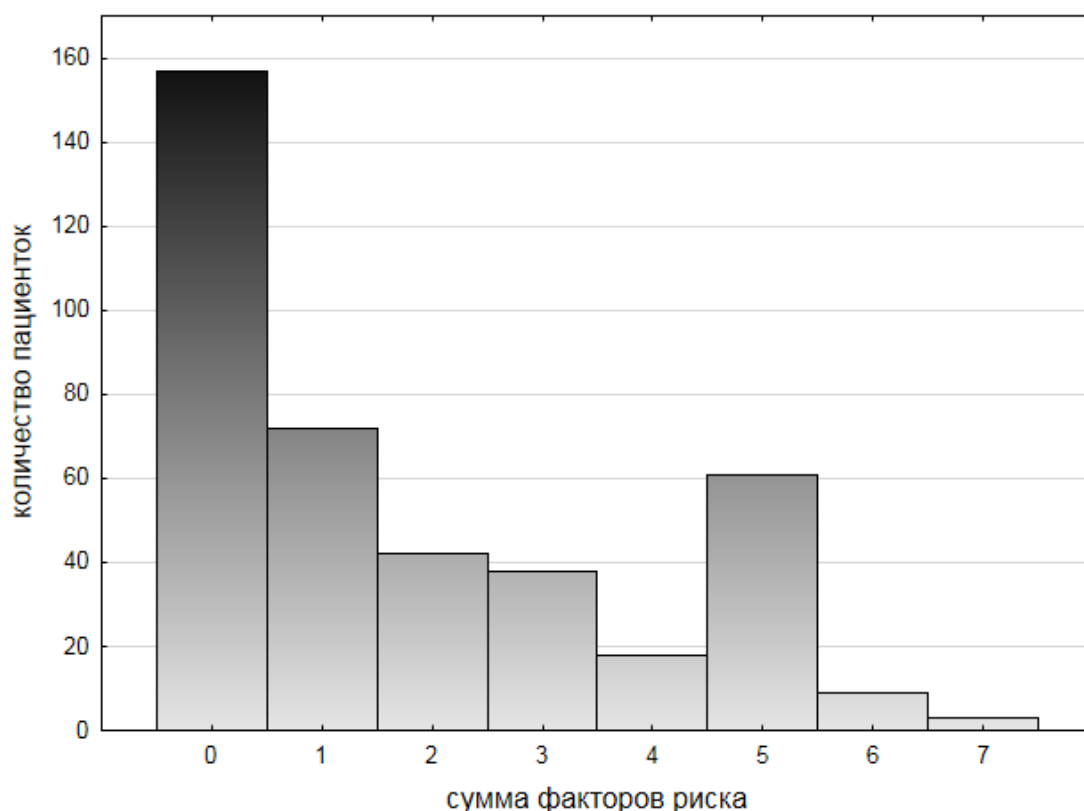


Рисунок 3.9 – Распределение суммы факторов риска по совокупности пациенток

Поскольку в данном случае распределение суммы сырых значений факторов риска спаечного процесса явно отличалось от нормального, имелись все основания провести их группировку по пятибалльной прямой шкале следующим образом:

1. сумма факторов риска 0 соответствует 1 баллу (риск очень низкий);
2. сумма факторов риска в пределах 1–2 соответствует 2 баллам (риск низкий);
3. сумма факторов риска в пределах 3–4 соответствует 3 баллам (риск средний);
4. сумма факторов риска в пределах 5–6 соответствует 4 баллам (риск высокий);
5. сумма факторов риска, равная 7–8 соответствует 5 баллам (риск очень высокий).

Отметим, что сумме факторов риска, равным 0, намеренно был поставлен в соответствие балл 1, поскольку нельзя априори утверждать, что риск вовсе отсутствует.

В таблицах 3.11, 3.12 подытожен алгоритм нахождения фактора риска развития спаечного процесса.

Таблица 3.11 – Факторы риска развития послеоперационного спаечного процесса и их числовая оценка в баллах

Фактор риска	Числовая оценка
Дисменорея	3
Вагинит/цервицит	1
Неинфекционные невоспалительные гинекологические заболевания	2
Заболевания соединительной ткани	1
Заболевания мочевыводящих путей	1
Сумма оценок	

Таблица 3.12 – Балльная шкала оценки факторов риска развития послеоперационного спаечного процесса при ургентном оперативном вмешательстве

Числовая оценка фактора риска	Итоговый балл риска развития послеоперационного спаечного процесса
0	Очень низкий
1	Низкий риск
2	
3	
4	Средний риск
5	
6	Высокий риск
7	
8	Очень высокий риск

3.3. Расчет объёма выборки для проведения проспективного исследования

По данным обзора Кокрейновской базы данных систематических обзоров «Жидкости и фармакологические препараты для профилактики СП после гинекологической хирургии» от 2020 года анализ 5 исследований показал среднее снижение риска спаечного процесса [216] на 74% при применении противоспаечных гелей. Наиболее консервативная оценка снижения риска СП [216]– на 43%. Принимая во внимание то, что рассматриваемые исследования проводились в рамках плановой гинекологической помощи, мы приняли в качестве ожидаемого результата снижения частоты СП в условиях ургентной гинекологической помощи еще более консервативную оценку – 30%.

Для разности частот степени риска в 30% получено, что каждой подгруппе следует иметь по 20 пациенток, а совокупная выборка, соответственно, должна быть не менее 40 человек, чтобы достичь разности частот в 30% при уровне статистической значимости ($p < 0,05$), что позволило отвергнуть нулевую статистическую гипотезу. Иными словами, следовало иметь не менее 40 пациенток, которые были под нашим наблюдением после повторной лапароскопии.

Однако, мы взяли исходную выборку для проспективного исследования заведомо большего объема, потому что далеко не все пациентки были подвергнуты повторной лапароскопии и, таким образом, оценен риск снижения СП.

Предлагалось оценить размер исходной выборки, исходя из следующих соображений, включающих анализ ретроспективной выборки и данных литературы.

При проведении ретроспективного анализа 400 историй болезни пациенток, поступивших в ургентном порядке для оперативного вмешательства, была проведена оценка анамнестических данных о наличии операций в исследуемых группах (каждая по 100 пациенток): с внематочными беременностями; с эндометриозом; с кистами; пациенток с различными оперативными вмешательствами, в основном хирургического профиля.

Пациентки из 4 группы не попадали под критерии отбора в проспективную выборку. Следовательно, далее расчет объема выборки для проспективного исследования был проведен без их учета.

У 89 из 300 пациенток (входящих в группы 1, 2, 3) в анамнезе присутствовало одно или более абдоминальных вмешательств ургентного характера. При анализе структуры и сроков проведения вмешательств установлено, что у 56 пациенток из 300 (18,7%) в промежутке от 0 до 3 лет имелось как минимум одно оперативное абдоминальное вмешательство, этиология которого была хирургического или гинекологического профиля. Из этих пациенток у 11 (3,7%) оперативных вмешательств в анамнезе за период 0 – 3 лет было от 3 до 5. Это позволяет сделать

вывод, что суммарная вероятность повторных оперативных вмешательств у ургентных пациенток с интервалом 0 - 3 года, согласно формуле объединения вероятностей, составила 21,7%.

Помимо этого, некоторые женщины подвергались повторной лапароскопии при подготовке к циклу ЭКО, при котором тоже оценивалась выраженность СП.

Медиана возраста для групп 1, 2, 3 составила 32 года. Это практически совпадает с данными Федеральной службы государственной статистики, согласно которым в 2021 году возраст с максимальными показателями деторождений приходился к 31 году [35, 175]. Следовательно, пациентки из ретроспективной выборки находились практически на пике активного репродуктивного возраста, многие из них имели желание забеременеть и родить ребенка с точки зрения общепопуляционных показателей по Российской Федерации. Также многие пациентки к этому возрасту, который является пиком репродукции, вступили или вступают в повторный брак и склонны к повторному деторождению [175].

В группе пациенток с внематочными беременностями были получены сведения о заинтересованности в сохранении беременности при ее благополучном исходе у 90% пациенток. Следовательно, в группе с внематочными беременностями 90% пациенток были склонны к реализации репродуктивного потенциала в будущем. Однако, в недавней работе Алиев Х. Г. и соавт. (2020) [131] установили, что после перенесенного вмешательства по поводу внематочной беременности в последующем лишь у 20% пациенток наступила маточная беременность. Поэтому вторичное бесплодие при внематочной беременности ожидалось в 80% случаев, а, учитывая медиану возраста этой группы 32 года, предположили, что эти пациентки обратились к помощи репродуктивных вспомогательных технологий.

В группе пациенток с внематочными беременностями были получены сведения о заинтересованности в сохранении беременности при ее благополучном исходе у 90% пациенток. Следовательно, в группе из 100 пациенток с внематочными беременностями 90 пациенток были склонны к реализации репродуктивного потенциала. Однако, в недавней работе Алиев Х. Г. и соавт. (2020) [131] установили, что после перенесенного вмешательства по поводу внематочной

беременности, в последующем лишь у 20% пациенток наступила маточная беременность. Поэтому вторичное бесплодие при внематочной беременности ожидалось в 80% случаев, а, учитывая медиану возраста этой группы в 32 года, принимая во внимание снижение фертильности, ожидаемо, что эти пациентки обратились к помощи репродуктивных вспомогательных технологий. Клинические рекомендации «Женское бесплодие» и приказ МЗ РФ № 803н [138], регламентируют ограничения по АМГ, уровень которого уменьшается с возрастом, особенно начиная с 35 лет. Следовательно, при возрасте 32 года большинство пациенток, претендующих на ЭКО, были ограничены по времени сроком примерно до 35 лет, то есть 0–3 годами. Учитывая вышеизложенное, применительно к группе внематочных беременностей ожидали, что 90% пожелали забеременеть, однако примерно 72% не сумели и, следовательно, обратились к помощи ЭКО.

В группе с эндометриозом имели детей лишь 30% пациенток, тогда как в группе с внематочными беременностями – 81%, а с кистами – 69%. Это свидетельствовало в пользу того, что пациентки с эндометриозом имели особую мотивацию при минимальной возможности реализации репродуктивного потенциала. В обширном ретроспективном исследовании, Федоров А. А. и соавт. (2022) [22], по результатам лапароскопий диагностировал бесплодие у 58% пациенток с эндометриозом, что потребовало применения ВРТ. Обращает на себя внимание, что средний возраст пациенток из цитируемой работы составил, как и в нашем исследовании, 32 года. Гипотетически этот контингент также мог активно прибегнуть к ЭКО, что в ряде случаев требовало проведение лапароскопии [137].

Согласно работе Кадесниковой Ю. А. и соавт. (2010) [152], частота наступления беременности у пациенток, перенесших одну операцию по поводу кисты яичника, составила 28%. Исходя из этого, также можно было ожидать, что максимальная обращаемость по поводу ЭКО могла составить 72%.

Подытоживая, из группы с внематочной беременностью на ЭКО могли обратиться 72% пациенток, из группы с эндометриозом – 58%, с кистами – 72%, то есть суммарно 67,3% (202 из 300 пациенток). С учетом того, что эта оценка могла

быть завышенной, мы снизили ее в 2 раза и предположили, что обращаемость на ЭКО составила 33,7% пациенток в течение 0 - 3 лет.

Итак, мы установили, что 21,7% пациенток могли подвергнуться urgentному оперативному вмешательству в срок 0–3 лет после ранее проведенного; 33,7% с высокой достоверностью обратились к ЭКО в этот же срок.

Используя формулу для объединения вероятностей и полагая в данном случае события независимыми (операция в связи с планированием беременности не находится в прямой зависимости от какой-либо urgentной операции в жизни пациентки), получили величину в 48,1% (оптимальный диапазон промежуточных значений 44-50%). Таким образом, ожидаемо, что в интервале 0-3 лет, как минимум, 44% пациенток подверглись каким-либо повторным операциям, в которых была проведена оценка выраженности спаечного процесса.

Сопоставляя с расчетным значением подгруппы для повторных лапароскопий у 40 пациенток, и ожидаемой частотой в 44% операций в интервале 0-3 года в общей проспективной выборке, получили, что ее объем составил 82 пациентки. Учитывая дополнительные непредвиденные обстоятельства и возможные сдвиги в статистических оценках, было принято решение расширить проспективную выборку до 100 человек и распределить их по 50 пациенток в группы ОГ и ГС.

На основании вышеизложенного можно заключить:

1. В ходе ретроспективного анализа были идентифицированы факторы риска, способствующие развитию спаечного процесса. Эти результаты стали основой для создания балльной шкалы, позволяющей оценивать степень выраженности спаечного процесса, что может повлиять на выбор тактики хирургического вмешательства. Шкала риска разработана на основе вклада каждого отдельного параметра в общий показатель.

2. Данные, полученные в процессе ретроспективного анализа, послужили основанием для расчёта объёма выборки проспективного исследования, который был определен как $n=100$, разделенных на две равные по количеству пациенток группы ($n=50$), у которых по разработанной балльной шкале выявлен средний, высокий и очень высокий риск развития СП.

ГЛАВА 4

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА В ТКАНИ СПАЕК ПРИ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЯХ В ГИНЕКОЛОГИИ

4.1. Морфологические особенности тазовых перитонеальных спаек при ургентных операциях в гинекологии

Одним из важных вопросов современной ургентной хирургии является ведение пациенток со спаечной болезнью органов малого таза. Адгезивный послеоперационный процесс имеет первостепенное значение для потери фертильности, развития спаечной кишечной непроходимости, формирования синдрома хронической тазовой боли, что нарушает качество жизни пациентки, ведет к сексуальным дисфункциям, снижению работоспособности, психоэмоциональным расстройствам на фоне неспособности к рождению детей.

Материалом для морфологического (гистологического и иммуногистохимического) исследования послужила ткань спаек, полученная при ургентном лапароскопическом оперативном вмешательстве на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста ($n = 100$).

В основную группу ($n=50$) с возрастом $30,00 \pm 5,08$ лет вошли пациентки:

- с эктопической беременностью ($n=19$);
- с кистами яичников ($n=23$);
- с наружным генитальным эндометриозом ($n=8$).

В группу сравнения ($n=50$) с возрастом $29,90 \pm 8,84$ лет, вошли пациентки:

- с эктопической беременностью ($n=18$);
- с кистами яичников ($n=14$);
- с наружным генитальным эндометриозом ($n=18$).

В качестве контроля использовалась ткань мезосальпинкса, полученная от здоровых женщин ($n=20$) с возрастом $40,90\pm4,58$ лет, при проведении добровольной хирургической стерилизации (ДХС).

Морфологическому исследованию в нашей работе подлежали спайки, полученные у пациенток при ургентном оперативном гинекологическом вмешательстве. Наиболее частыми нозологиями в нашем исследовании были: эктопическая (трубная) беременность, разрыв кисты желтого тела яичника, перекручивание яичника, ножки яичника и маточной трубы, а также разрыв эндометриоидной кисты.

Материалом для комплексного морфологического и ИГХ исследования являлся операционный материал: образцы ткани тазовых перитонеальных спаек (размером $1 \times 1 \times 0,5$ см), полученные от 100 пациенток за период с 2023 по 2024 год в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст – $29,95\pm7,17$ лет) со СП ОМТ I–II степени (согласно критериям R-AFS), которым выполнялось оперативное вмешательство в ургентном порядке с нозологическими формами: эктопическая (трубная) беременность, разрывы кист яичника, в том числе фолликулярных кист, кист желтого тела, перекрут кисты яичника, включающий анатомическую и хирургическую ножку, а также разрывы эндометриоидных кист и образцы серозной оболочки маточной трубы (размером $1 \times 1 \times 0,5$ см), полученные от 20 здоровых женщин в возрасте от 30 до 48 лет (средний возраст – $40,90\pm4,58$ лет), которым выполнялась добровольная эндоскопическая стерилизация с целью контрацепции, завершения генеративной функции в период с 2023 по 2024 гг.

При рутинном гистологическом исследовании ткань спаек, удаленных при ургентном оперативном вмешательстве, представляла собой сложную структуру комбинированного строения. В нашем исследовании выявлены определенные характерные особенности строения спайки у таких пациенток.

Тело спайки было образовано массивом соединительной ткани, покрытым полностью или частично мезотелием.

Мезотелий, покрывающий спайку, располагался в виде монослоя клеток, и часто формировал мелкие узлы пролифераты. Соединительная ткань спайки в

основном была представлена грубоволокнистой фиброзной тканью с выраженным отеком, очагами разволокнения, а также фокусами фибриноидного набухания и гиалиноза. В соединительной ткани располагались множественные кровеносные сосуды различного калибра, иногда с явлениями артериолосклероза и гиалиноза. Обращали на себя внимание выраженные гемодинамические расстройства в ткани спаяк, удаленных на фоне экстренной гинекологической патологии невоспалительного генеза. Большинство кровеносных сосудов были расширены, переполнены кровью. В отдельных случаях обнаруживались периваскулярные кровоизлияния, а также явления стаза и формирование микротромбов (Рисунок 4.1).

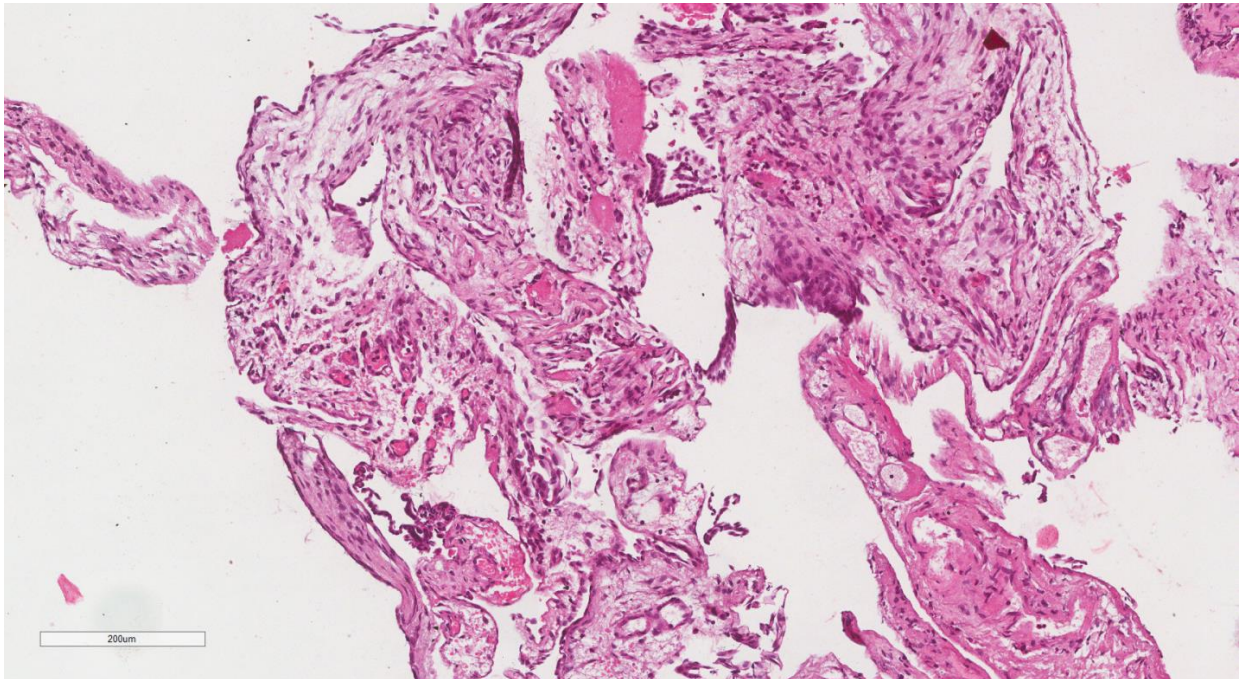


Рисунок 4.1 - Ткань тазовой перитонеальной спайки с выраженным интерстициальным отеком, полнокровием, частично покрытая мезотелиоцитами.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 12$

Обязательным компонентом клеточного состава спайки были клетки воспалительного ряда. Мононуклеары и отростчатые макрофаги располагались в спайке преимущественно в виде периваскулярных скоплений, реже распределялись в спайке диффузно.

В ткани спаек в большинстве наблюдений даже на микроскопическом уровне обнаруживались нервные волокна. Нервы включали как миелинизированные, так и немиелинизированные аксоны и часто, но не всегда, были связаны с кровеносными сосудами.

В единичных случаях в ткани спаек была обнаружена жировая ткань, в виде крупных массивов или единичных клеток.

В материале, полученном от пациенток с эндометриозом из основной группы (n=28), в ткани спаек определялись мелкие очаги эндометриоидных гетеротопий. Такие очаги представляли собой мелкие участки стромы эндометрия, иногда с наличием железоподобных тубулярных структур. В окружающей ткани определялись гранулы золотисто-коричневого пигмента, скопления клеток воспалительного ряда и выраженный фиброз (Рисунок 4.2).

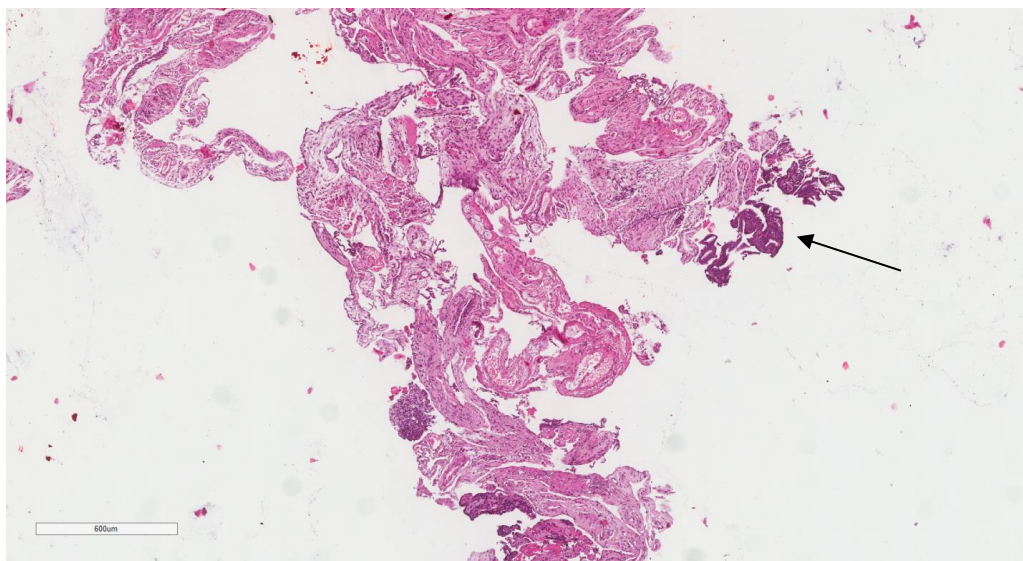


Рисунок 4.2 - Эндометриоидные гетеротопии в ткани тазовой перитонеальной спайки (указаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 8$

Спайки, ассоциированные с наружным генитальным эндометриозом, характеризовались более выраженными склеротическими процессами, участками отложения золотисто-бурого пигмента (гемосидерин) и массивными лимфоидными инфильтратами. Такие инфильтраты располагались как очагово, преимущественно

периваскулярно, так и в виде массивных диффузных инфильтратов по всей ткани спайки.

Материалом для гистологического и иммуногистохимического исследования у женщин контрольной группы, были фрагменты маточных труб, покрытые мезосальпингсом. При рутинной окраске гематоксилином и эозином, маточная труба имела типичное гистологическое строение. Покрывающий ее мезосальпингс представлял собой тонкий слой рыхлой волокнистой соединительной ткани, и монослой мезотелия. В соединительной ткани отмечалось очаговая слабо выраженная гиперемия, располагались единичные мононуклеары (Рисунок 4.3).

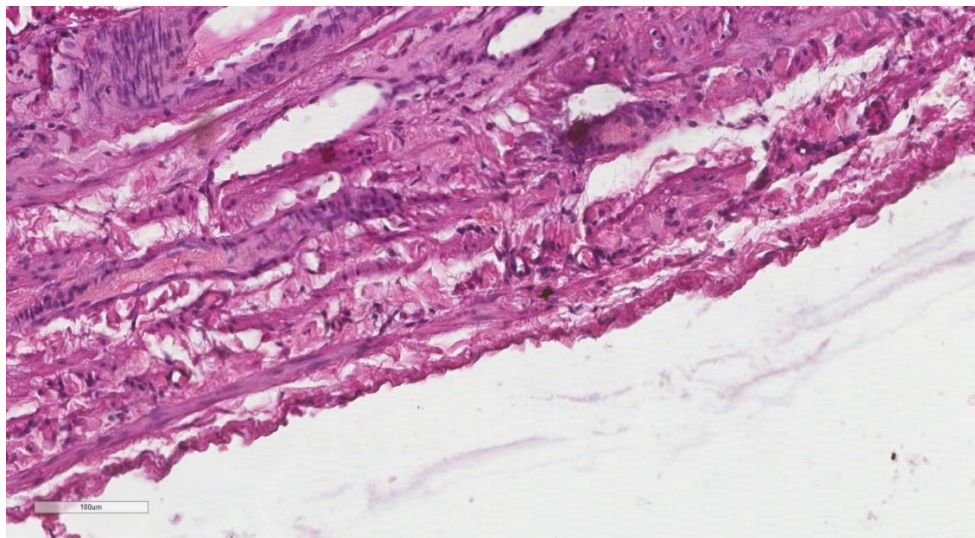


Рисунок 4.3 – Фрагмент мезосальпингса здоровой женщины контрольной группы.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$.

Целью проведенного иммуногистохимического исследования была альфа-цепь высокоаффинного гетеротримерного рецептора ИЛ-2 CD25+, который экспрессировался в активированных циркулирующих иммунных комплексах и регуляторных Т-клетках. Они представляли собой эффекторные CD4+ Т-клетки в стадии активации [41, 42, 47, 96, 97, 136, 154, 170, 171, 177, 240, 242]. Единоновременно изучался класс I скванджер-рецепторов, которые экспрессировался на M-(Hb) макрофагах и M2 макрофагах. Известно, что выделение CD163+ на

моноцитах индуцирует выделение провоспалительных цитокинов [176], в связи с чем изучалась экспрессия CD 163+ [34, 41, 42, 47, 189].

Иммуногистохимическое исследование с избранными маркерами CD25+ и CD163+ дало негативную реакцию (отсутствие экспрессии).

4.2. Иммуногистохимическая оценка состояния некоторых звеньев местного иммунитета в ткани спаек при urgentных операциях в гинекологии

В ткани тазовых перитонеальных спаек при всех urgentных патологиях отмечалась высокая концентрация CD163+ позитивных клеток. Количественный анализ показал, что число таких клеток составляет в горячих точках $34,2 \pm 0,6$ (Рисунок 4.4).

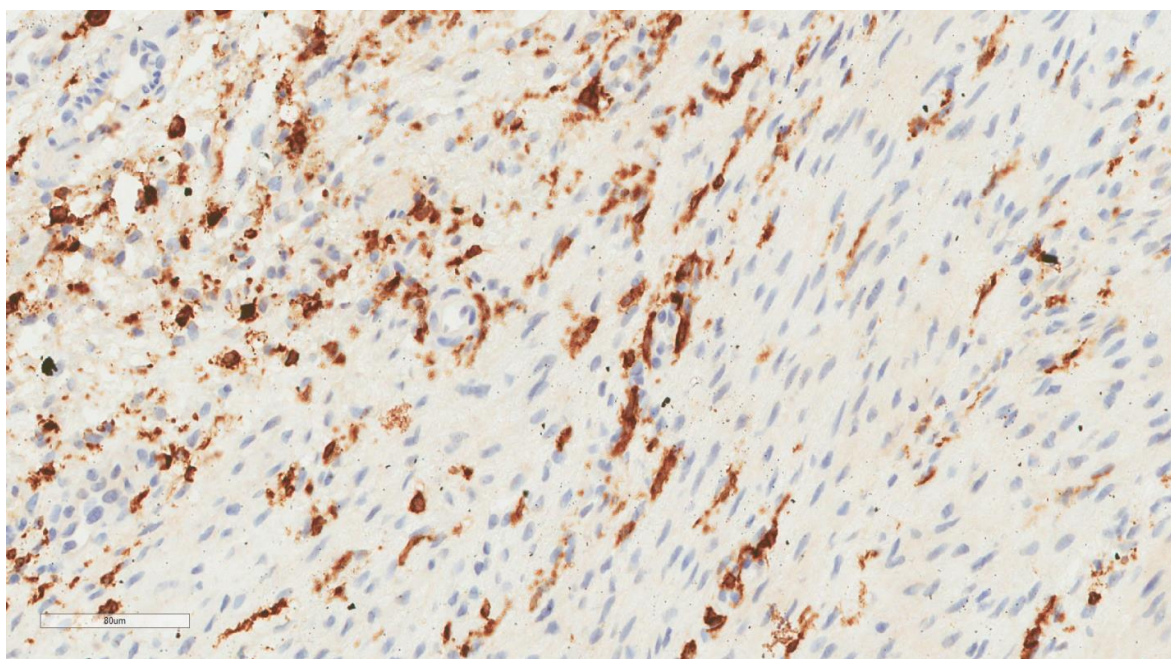


Рисунок 4.4 - Позитивная цитоплазматическая экспрессия CD163+-клеток в ткани тазовой перитонеальной спайки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD163, $\times 40$

В 28 случаях ($n=28$) на фоне наружного генитального эндометриоза, который был выявлен при гистологическом исследовании, количество $CD163^{+}$ -клеток составляло $70,0 \pm 1,2$ (Рисунок 4.5).

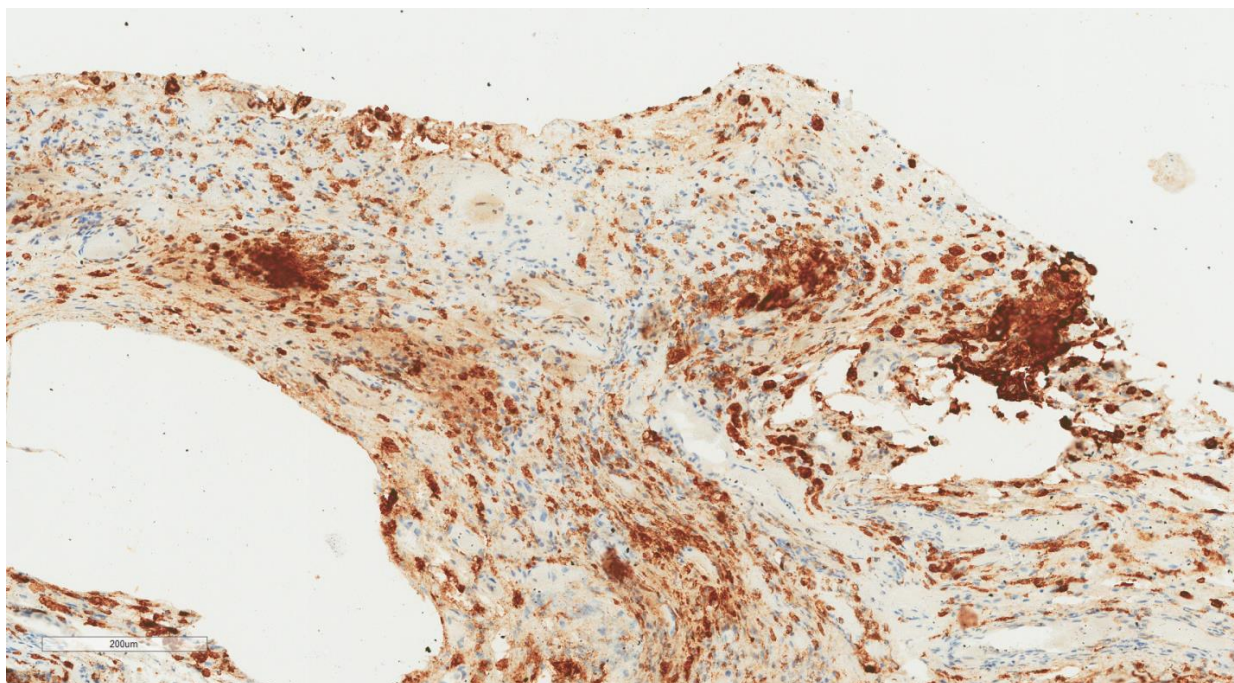


Рисунок 4.5 - Выраженная позитивная цитоплазматическая реакция маркера $CD163^{+}$ в наблюдениях с морфологически верифицированным эндометриозом ткани спайки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к $CD163$, $\times 12$

Иммуногистохимическое исследование ткани тазовых перитонеальных спаек с $CD25^{+}$ дало негативный результат с полным отсутствием экспрессии данного маркера. Исключение составляли случаи с верифицированным в спайке эндометриозом. Экспрессия $CD25^{+}$ наблюдалась только в спайках пациенток с очагами эндометриоза в 28 случаях ($n=28$). В таких наблюдениях обнаруживались очаговые скопления $CD25^{+}$ клеток с выраженной цитоплазматической реакцией (Рисунок 4.6). Число $CD25^{+}$ клеток составляло в этих наблюдениях $18,8 \pm 0,3$.

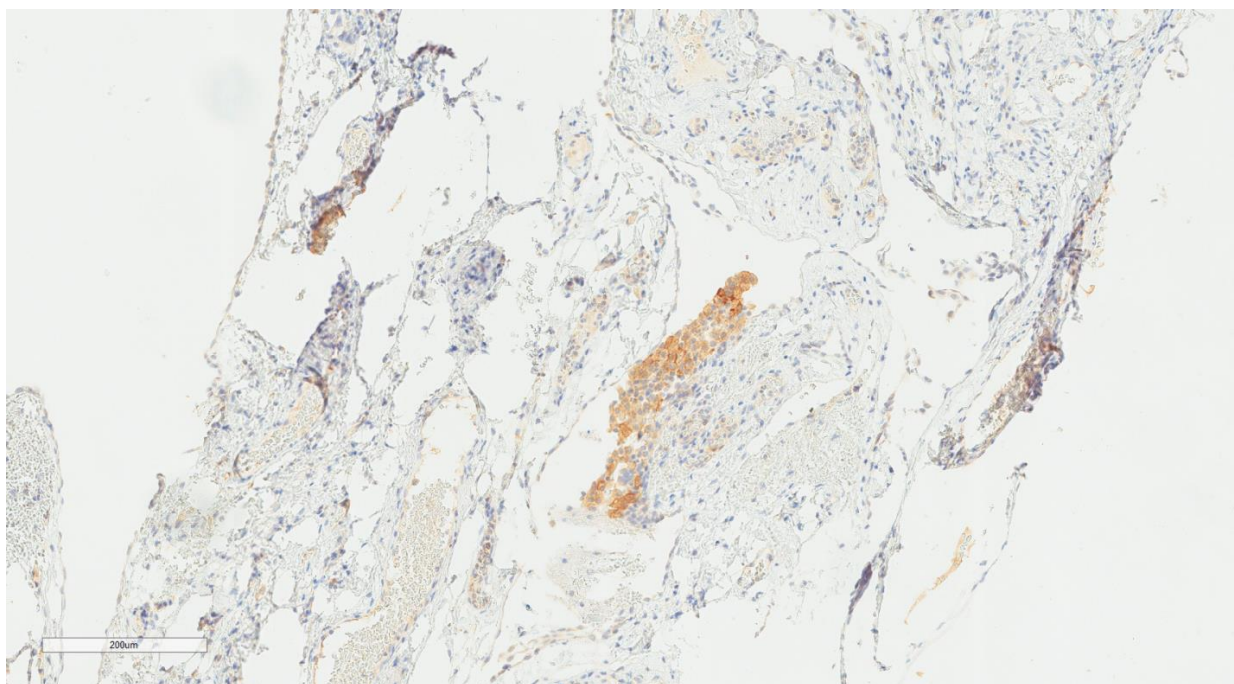


Рисунок 4.6 - Очаг скопления клеток со слабой позитивной цитоплазматической реакцией CD25+ в ткани тазовой перитонеальной спайки на фоне эндометриоза.

Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD25, $\times 12$

Сводные данные по количеству CD25+ и CD163+ клеток в разных группах исследования отражены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Сравнительный анализ экспрессии иммунокомпетентных клеток в ткани спайки и серозной оболочки маточной трубы

CD	1	2	3
	без эндометриоза до лечения (n=72)	с эндометриозом до лечения (n=28)	P
CD25+	0,0 $\pm$ 0,0	18,8 $\pm$ 0,3	t ₁₂ =109,1 p ₁₂ <0,001
CD163+	34,2 $\pm$ 0,6	70,0 $\pm$ 1,2	t ₁₂ =8,1 p ₁₂ <0,001

Примечание – p статистическая значимость различий между показателями в подгруппах с эндометриозом и без эндометриоза по критерию Стьюдента

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем CD25+ и выраженностью спаечного процесса ($r=0,23$; $t=2.37$, $p=0,020$), и аналогично для CD163+ и выраженностью спаечного процесса ($r=0,26$; $t=2.61$, $p=0,010$), что подтверждает их роль в формировании спаек и указывает на патогенетическую обоснованность применения иммуномодулирующей терапии в раннем послеоперационном периоде.

В ткани спаек, удаленных на фоне ургентной гинекологической патологии, отмечались выраженные гемодинамические расстройства, в виде отека, полнокровия и кровоизлияний, а также явления стаза и формирование микротромбов.

Спайки, ассоциированные с наружным генитальным эндометриозом, характеризовались более выраженными склеротическими процессами, участками отложения золотисто-бурого пигмента (гемосидерин) и массивными лимфоидными инфильтратами.

Иммуногистохимическое исследование ткани спаек пациенток с ургентной гинекологической патологией выявило ряд особенностей. CD163+ достаточно ярко экспрессировался во всех наблюдениях. При этом, самым высоким было количество CD163+ клеток у пациенток со спаечным процессом развившемся на фоне эндометриоза. Вероятно, высокая экспрессия белка CD163+ в спайках при эндометриозе, обусловлена тем, что этот белок участвует в очищении организма от комплексов гемоглобин-гаптоглобин, а также в эндоцитозе этих комплексов. Эндометриоз сопровождается формированием множественных, различной степени выраженности кровоизлияний в тканях, что приводит к накоплению в очагах эндометриоза и прилежащих тканях M2-CD163+ клеток. M2-альтернативно активированные макрофаги, экспрессирующие скванджер-рецептор CD163+, обладают иммуномодулирующим, толерогенным и противовоспалительным эффектом. Также CD163+ макрофаги способствуют ангиогенезу и ремоделированию в ткани, что объясняет их высокую экспрессию в тканях спаек.

Активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с антителами к CD25+, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек

обнаруживаются только в случаях, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом. В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25+- клетки в ткани спаек обнаружены не были. CD25+-лимфоциты обладают свойством подавлять активацию аутореактивных Т-клеток, таким образом предотвращая (или снижая) аутореактивность (аутоиммунное воспаление). Установлено, что хроническое воспаление при эндометриозе является триггером разбалансировки иммунной системы, приводя к повышению аутореактивности [240, 260]. Возможно, высокая концентрация в очагах эндометриоза CD25+лимфоцитов направлена на подавление высокого уровня иммунореактивности у таких пациенток и является их косвенным маркером.

Таким образом, в тканях тазовых спаек, удаленных на фоне экстренной гинекологической патологии, на местном уровне выявлен значительный дисбаланс иммунорегуляторных процессов, характеризующихся нарушением функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

На основании вышеизложенного можно сделать выводы:

1. Установлена прямая корреляция между уровнями CD25+ и CD163+ и выраженностью спаечного процесса, что подтвердило их участие в формировании спаек и обосновало целесообразность применения иммуномодулирующей терапии в раннем послеоперационном периоде.

2. Иммуногистохимическое исследование ткани тазовых перитонеальных спаек с CD25+ выявило экспрессию данного маркера только в спайках с верифицированным эндометриозом. В ткани тазовых перитонеальных спаек при всех ургентных патологиях отмечалась высокая концентрация CD163+ позитивных клеток, максимальная также у пациенток с верифицированным эндометриозом. Это диктует необходимость выделения в ОГ и ГС дополнительно подгрупп пациенток: с эндометриозом и без эндометриоза.

3. Включение в терапию аминодигидрофталазиндион натрия обосновано его возможностью воздействовать на звенья врожденного и адаптивного иммунитета, за счет обратимого угнетения избыточного синтеза активированных макрофагами провоспалительных цитокинов, активации синтеза

противовоспалительных цитокинов и нормализацией фагоцитарной активности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА ПРИ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЯХ В ГИНЕКОЛОГИИ

Данный этап диссертационной работы посвящен изучению эффективности предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий (КЛПМ) при проведении ургентного лапароскопического вмешательства. Согласно дизайну в проспективное исследование были включены 100 пациенток, разделенные на две равные по количеству женщин группы: основная группа (ОГ) (n=50) и группа сравнения (ГС) (n=50), у которых по разработанной нами балльной шкале был выявлен средний, высокий и очень высокий риск развития СПОМТ. В каждой из групп выделены подгруппы с наличием и без эндометриоза (в ОГ с эндометриозом n=12, в ГС с эндометриозом n=16). В контрольную группу (КГ) вошли 20 женщин, относящихся к I группе здоровья, обратившиеся с целью добровольной хирургической стерилизации, ввиду необходимости завершения репродуктивной функции, которые не состояли на учете у гинеколога, не имели в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз и различные хирургические вмешательства, в том числе не относящиеся к гинекологической сфере.

5.1. Клиническая характеристика пациенток проспективных групп

Средний возраст пациенток в проспективных группах составил $29,95 \pm 7,17$ лет. Характеристика возраста пациенток проспективной группы представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Распределение пациенток проспективных групп по возрасту

Группы	ОГ (n = 50)	ГС (n = 50)	КГ (n = 20)
Возраст в годах	30,00±5,08	29,90±8,84	40,90±4,58

Демографическая характеристика групп, включающая возраст пациенток и паритет, представлена в таблице 5.2 с оценкой статистической значимости.

Таблица 5.2 - Сравнительный анализ показателей возраста и количества детей в контрольной, основной и сравнительной группах

Группа Показатели	КГ	ОГ	ГС	p _{множ.}	p _{КГ-ОГ}	p _{КГ-ГС}	p _{ОГ-КГ}
1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст (лет)	41 (36,5; 44,5)	30 (27; 33)	33 (23; 37)	<0,001	<0,001	<0,001	≥0,05
Число детей	4 (3; 4,5)	1 (0; 1)	1 (0; 2)	<0,001	<0,001	<0,001	≥0,05

Примечание – Описательная статистика в столбцах 2–4 представлена в виде медианы и квартилей. Уровень статистической значимости различий по критерию Краскела-Уоллиса (для множественных сравнений уровня признака в независимых выборках) представлен в столбце 5. В столбцах 6–8 представлены уровни статистической значимости апостериорных попарных сравнений по критерию U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

В ОГ и ГС различия показателей возраста не были выраженными и значимыми, медиана в ОГ составила – 30 лет, а в ГС – 33 года. Значения в контрольной группе существенно отличались от таковых в остальных группах ($p < 0,001$).

В КГ средний возраст пациенток существенно отличался от проспективных групп, что обусловлено критериями включения в данную группу, куда вошли

пациентки, обратившиеся для добровольной хирургической стерилизации, необходимым условием которой, в соответствии с законодательством Российской Федерации, возраст женщины должен быть более 32 лет при наличии в семье одного ребёнка и более, либо при наличии в семье двоих и более детей без ограничений по возрасту. Это также объясняет отличия в исследуемых проспективных группах, где количество детей преобладало в контрольной группе ($p < 0,001$).

По этиологическому фактору, явившемуся причиной госпитализации в ургентном порядке существенных различий в ОГ и ГС не было. В ОГ вошло на 6% больше пациенток с кистами различной этиологии в сравнении с ГС и на 8% меньше пациенток с эндометриозом, а пациенток с эктопической беременностью всего на 2% больше в ОГ (Таблица 5.3). Отсутствие существенных различий по морфологии в изучаемых группах, позволило получить достоверные результаты применения предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Таблица 5.3 – Сравнительный анализ частоты встречаемости этиологических факторов, послуживших причиной проведения оперативного вмешательства в п, %

Этиологический фактор	ОГ, n %	ГС, n %	P
Пациентки с кистами любой этиологии (исключены эндометриодные)	20 (40%)	17 (34%)	$\geq 0,05$
Пациентки с внематочными беременностями	18 (36%)	17 (34%)	$\geq 0,05$
Пациентки с эндометриозом различной локализации	12 (24%)	16 (32%)	$\geq 0,05$

В таблице 5.4 приведена описательная статистика и результаты сопоставления качественных дихотомических признаков для групп ОГ и ГС.

Таблица 5.4 – Сравнительный анализ данных анамнеза пациенток, отобранных для проведения работы в основной и группах сравнения в п, %

Показатели	Подгруппа	ОГ (n, %)	ГС (n, %)	P
Альгодисменорея	Да	49 (98%)	3 (6%)	<0,001
	Нет	1 (2%)	47 (94%)	
Любые операции в анамнезе	Да	50 (100%)	50 (100%)	≥0,05
	Нет	0 (0%)	0 (0%)	
Контрацепция	Да	10 (20%)	11 (22%)	≥0,05
	Нет	40 (80%)	39 (78%)	
Роды	Да	31 (62%)	26 (52%)	≥0,05
	Нет	19 (38%)	24 (48%)	
Аборты	Да	14 (27%)	12 (24%)	≥0,05
	Нет	36 (72%)	38 (76%)	
Выкидыши	Да	5 (10%)	4 (8%)	≥0,05
	Нет	45 (90%)	46 (92%)	
Внематочные беременности	Да	1 (2%)	4 (8%)	≥0,05
	Нет	49 (98%)	46 (92%)	
Вагинит/цервицит	Да	48 (96%)	0 (0%)	<0,001
	Нет	2 (4%)	50 (100%)	
Сальпингит	Да	47 (94%)	0 (0%)	<0,001
	Нет	3 (6%)	50 (100%)	
Уреаплазма	Да	49 (98%)	0 (0%)	<0,001
	Нет	1 (2%)	50 (100%)	
Хламидии	Да	29 (58%)	0 (0%)	<0,001
	Нет	21 (42%)	50 (100%)	
Неинфекционные невоспалительные заболевания	Да	50 (100%)	0 (0%)	<0,001
	Нет	0 (0%)	50 (100%)	

Продолжение таблицы 5.4

Показатели	Подгруппа	ОГ (n, %)	ГС (n, %)	P
Заболевания соединительной Ткани	Да	44 (88%)	0 (0%)	<0,001
	Нет	6 (12%)	50 (100%)	
Заболевания мочевыводящей системы	Да	50 (100%)	0 (0%)	<0,001
	Нет	0 (0%)	50 (100%)	
Степени спаечного процесса	Вторая	48 (96%)	41 (82%)	$\geq 0,05$
	Первая	2 (4%)	9 (18%)	
Контроль проводился	Да	16 (32%)	18 (36%)	$\geq 0,05$
	Нет	34 (68%)	32 (64%)	

Примечание – Описательная статистика групп пациенток, у которых присутствовал данный признак и соответствующая частота в n, %, сравнительный анализ дихотомических признаков в группах.

Отмечены следующие существенные различия. В основной группе 98% пациенток предъявляли жалобы на болезненные менструации, в группе сравнения данные жалобы были только у 6% пациенток ($p < 0,001$) (Таблица 5.4).

Отягощенный хирургический анамнез в основной группе и группе сравнения был у 100% пациенток, что обусловлено критериями отбора пациенток в исследуемые группы ($p \geq 0,05$) (Таблица 5.4, 5.5). Показаниями для проведения оперативного вмешательства были urgentные ситуации в анамнезе, связанные с хирургическими, акушерскими и гинекологическими этиологическими факторами.

Существенных различий в группах по этиологическому фактору не выявлено, в основном причиной первичного вмешательства в обеих группах были аппендэктомия в 48% случаев в основной группе и 46% в группе сравнения, частота резекций яичника также существенно не различалась – 32% в основной группе и 30% в группе сравнения, а частота кесарева сечения составила в обеих группах по 6% (Таблица 5.4).

Таблица 5.5 – Сравнительный анализ причин первичного хирургического вмешательства в анамнезе у пациенток в основной группе и группе сравнения в п, %

Показатели	Показания	ОГ (n)	ГС (n)	P
Аппендэктомия	Экстренное	24 (48%)	23 (46%)	$\geq 0,05$
Кесарево сечение	Экстренное	3 (6%)	3 (6%)	$\geq 0,05$
Резекция яичника	Экстренное	16 (32%)	15 (30%)	$\geq 0,05$
Холецистэктомия	Экстренное	0	5 (10%)	$\geq 0,05$
Туботомия	Экстренное	1 (2%)	0	$\geq 0,05$
Эндометриоз	Экстренное	1 (2%)	0	$\geq 0,05$
Адгезиолизис	Плановое	1 (2%)	0	$\geq 0,05$
Пельвиоперитонит	Экстренное	2 (4%)	1 (2%)	$\geq 0,05$
Перитонит девочек	Экстренное	0	3 (6%)	$\geq 0,05$
Пилоростеноз	Экстренное	1 (2%)	0	$\geq 0,05$
Дивертикулез	Экстренное	1 (2%)	0	$\geq 0,05$

Не отмечено существенных различий между группами по применению контрацепции, количеству родов, абортов, выкидышей и внематочных беременностей. В основной группе только каждая пятая пациентка использовала различные методы контрацепции (20%), в группе сравнения - 22%. Роды в анамнезе имели 62% пациентки основной группы и 52% – группы сравнения, аборты – 27% и 24% в основной и группе сравнения, соответственно, выкидыши – 20% и 8% по группам, соответственно ($p \geq 0,05$) (Таблица 5.4).

В основной и группе сравнения выявлены существенные различия в инфекционных гинекологических заболеваниях в анамнезе. В основной группе у 96% пациенток в анамнезе был диагностирован вагинит различной этиологии, в группе сравнения таких данных в анамнезе не обнаружено ($p < 0,001$). Из воспалительных заболеваний в структуре с высокой долей значимости преобладали: в основной группе сальпингит был диагностирован у 94% пациенток,

в группе сравнения пациентки с данной нозологией не встречались; урогенитальный уреаплазмоз и хламидиоз – 98% и 0% и 58% и 0%, соответственно в основной группе и группе сравнения ($p < 0,001$) (Таблица 5.4).

Также в основной группе у всех пациенток диагностированы заболевания соединительной ткани в 100% случаев относительно группы сравнения, где данная нозология не встречалась (0%) ($p < 0,001$) (Таблица 5.4).

Нами не отмечено существенных различий в исследуемых группах по степени распространенности спаечного процесса органов малого таза. Однако, II степень спаечного процесса была преобладающей в основной группе у 96% женщин и у 82% - в группе сравнения ($p \geq 0,05$) (Рисунок 5.1, 5.2).

Также не выявлено статистически значимых различий в основной группе и группе сравнения по количеству пациенток с отдаленным морфологическим контролем 32% и 36% соответственно ($p \geq 0,05$) (Таблица 5.4).

В анализируемых группах не отмечено существенных различий в возрасте начала половой жизни: медиана составила 18 лет; в наступлении менархе – медиана 13 лет, длительность цикла – медиана 28 дней, в количестве детей – медиана 1 ($p \geq 0,05$) (Таблица 5.4).

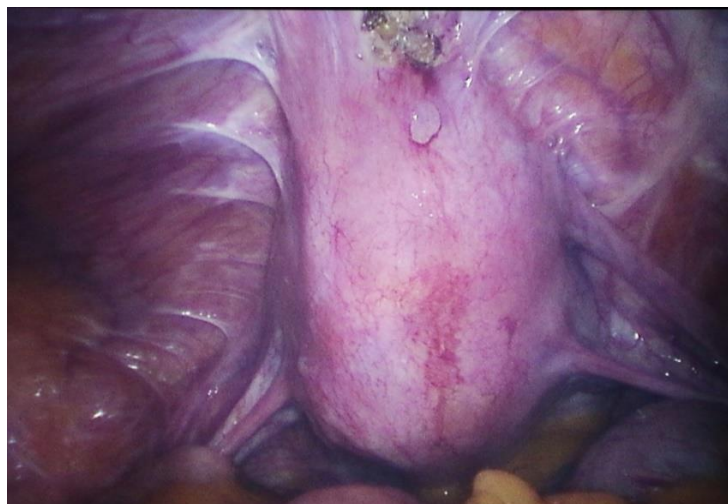


Рисунок 5.1 – Лапароскопическая картина спаечного процесса II степени у пациентки из основной группы при повторном ургентном вмешательстве

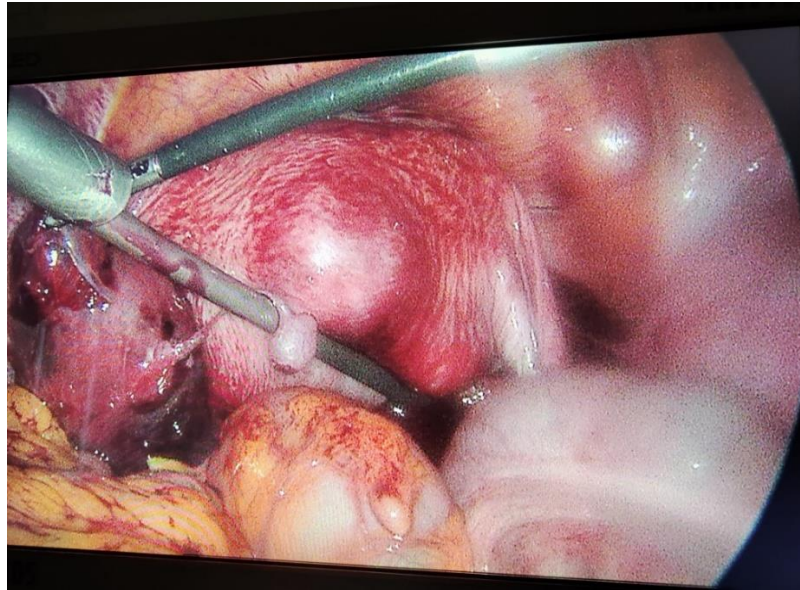


Рисунок 5.2 – Интраоперационная картина спаечного процесса II степени у пациентки группы сравнения при повторной ургентной операции по поводу эктопической беременности

В таблице 5.5 представлена и обобщена описательная статистика количественных признаков и результаты сравнений по критерию U Манна-Уитни в исследуемых группах.

Пациенткам на дооперационном этапе проводилось тестирование по оценке факторов риска спаечного процесса в малом тазу, согласно разработанной нами балльной шкале. В ОГ и ГС были включены пациентки, имеющие высокие факторы риска по развитию спаечного процесса органов малого таза - медиана составляет 8 баллов ($\geq 0,05$) (Таблица 5.6).

Мы не получили достоверной разницы по длительности оперативного вмешательства в исследуемых группах: медиана основной группы составила 39 минут, группы сравнения – 33 минуты ($p \geq 0,05$). Аналогичные данные получены и по объёму кровопотери во время операции в группах: медиана – 150 мл в обеих группах ($p \geq 0,05$) (Таблица 5.4).

Статистически значимыми оказались различия по группам в длительности нахождения пациенток в стационаре после ургентного оперативного вмешательства: при медиане 3 в обеих группах, в группе сравнения в отличие от

основной группы верхний квартиль был больше и составил 4 ($p \geq 0,001$) (Таблица 5.4), что свидетельствует о более длительном пребывании части пациенток в стационаре из группы сравнения.

Таблица 5.6 – Описательная статистика и сравнительный анализ количественных признаков в исследуемых группах

Показатели	Группа	ОГ	ГС	P
Возраст НПЖ		18 (16; 18)	18 (17; 18)	$\geq 0,05$
Менархе		13 (12; 13)	13 (12; 13)	$\geq 0,05$
Длительность цикла		28 (28; 28)	28 (28; 28)	$\geq 0,05$
Кол-во дней менструации		5 (4; 5)	4 (4; 5)	0,036
Кол-во беременностей		1 (0;2)	1 (0;2)	$\geq 0,05$
Роды		1 (0; 1)	1 (0; 2)	$\geq 0,05$
Оценка по шкале риска спаечного процесса		8 (8; 8)	8 (8; 8)	$\geq 0,05$
Время проведения операции (мин)		39 (30; 45)	35 (25; 50)	$\geq 0,05$
Кровопотеря (мл)		150 (130; 200)	150 (150; 259)	$\geq 0,05$
Длительность нахождения в стационаре (койко-дни)		3 (3; 3)	3 (3; 4)	0,001

Примечание – Описательная статистика в столбцах 2 и 3 представлена в виде медианы и квартилей. Уровень статистической значимости различий по критерию U Манна-Уитни уровня признаков между группами представлен в столбце 4.

Таким образом, в проспективное исследование, согласно дизайну, были включены пациентки однородные по: этиопатогенетическим и морфологическим характеристикам, обусловившим необходимость первичного оперативного вмешательства; а также по методу контрацепции и паритету, но демонстрирующие статистически значимые различия по дополнительным предикторам риска, идентифицированным при ретроспективном анализе и выделенным в шкалу

дополнительных факторов риска. Стратификация участниц основной проспективной группы осуществлялась в соответствии с оригинальной оценочной шкалой, валидизированной в рамках диссертационного исследования.

5.2. Оценка эффективности комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса в малом тазу

Эффективность комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса в малом тазу у пациенток репродуктивного возраста в отдаленном периоде определялась по:

- 1) снижению частоты и степени выраженности спаечного процесса в органах малого таза при повторной лапароскопии;
- 2) оценке репродуктивной функции в послеоперационном периоде;
- 3) оценке качества жизни пациенток, перенесших повторные ургентные оперативные вмешательства;
- 4) иммуногистохимической оценка состояния некоторых звеньев местного иммунитета в ткани спаек при ургентных операциях в гинекологии.

5.2.1. Оценка частоты и выраженности послеоперационного спаечного процесса органов малого таза по данным повторной лапароскопии

По данным разных авторов, в 20–50% случаев спаечный процесс органов малого таза может быть причиной нарушения репродуктивной функции, и даже приводить к бесплодию. Это может быть связано не только с нарушением анатомии маточных труб, но и подавлением роста фолликулов в яичнике за счет параовариальных и перитубарных спаек [120].

Индукция суперовуляции в протоколах ЭКО в большинстве случаев бывает бесполезной у пациенток с выраженными степенями спаечного процесса [64, 112] что вероятно связано с нарушением кровоснабжения яичников, их последующей ишемизацией и развитием воспалительного процесса, замыкающего порочный круг. Перитубарные и интратубарные спайки оказывают влияние на нормальную

перистальтическую активность маточных труб и транспорт яйцеклетки. Такие нарушения приводят не только к нарушению репродуктивной функции, но и к высокой частоте внематочной беременности.

В каждой из проспективных групп часть пациенток подверглись проведению повторного ургентного лапароскопического вмешательства по различным показаниям, что позволило нам оценить частоту встречаемости и степень выраженности послеоперационного спаечного процесса, а также провести оценку эффективности предложенного КЛПМ.

Показания для повторного оперативного вмешательства у пациенток основной и группы сравнения представлены в таблице 5.7. В каждой из групп было повторно прооперировано по 20 женщин, статистически значимых различий в показаниях для проведения лапароскопии между ОГ и ГС не обнаружено.

Таблица 5.7 – Показания для проведения повторной лапароскопии у пациенток проспективных групп (в абсолютных числах, %)

Показания	ОГ (n = 20)	ГС (n = 20)	P
Эктопическая беременность	2 (10%)	5 (25%)	0,41
Разрыв кист яичника	5 (25%)	-	0,06
Холецистэктомия	3 (15%)	1 (5%)	0,60
Аппендэктомия	4 (20%)	4 (20%)	1,00
Диагностическая лапароскопия	3 (15%)	3 (15%)	1,00
Патология маточных труб перед ЭКО	3 (15%)	7 (35%)	0,28

При проведении первичного вмешательств в ОГ в 30% случаев был диагностирован спаечный процесс I степени, а в 70 % случаев – спаечный процесс второй степени (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Частоты встречаемости и выраженность спаечного процесса в исследуемых группах у пациенток, подвергшихся повторному вмешательству (n, %)

Показатели	ОГ (n = 20)		ГС (n =20)	
	Первичная операция	Повторная операция	Первичная операция	Повторная операция
Не выявлен СП	0 (0%)	7 (35%)	0 (0%)	0 (0%)
I степень СП	6 (30%)	8 (40%)	5 (25%)	1 (5%)
II степень СП	14 (70%)	2 (10%)	15 (75%)	3 (15%)
III степень СП	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	12 (60%)
IV степень СП	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	5 (25%)

После проведенного предложенного нами комплекса лечебных мероприятий в основной группе отмечено улучшение показателей - у 35% пациенток не выявлен спаечный процесс при проведении повторной лапароскопии, на 10% уменьшился спаечный процесс II степени, что, несомненно, произошло за счет уменьшения на 60% количества пациенток со спаечным процессом II степени выраженности. Однако, спаечный процесс III стадии диагностирован у 2 пациенток, что составило 10 %, и IV стадии у 1 пациентки (5 %) случаев с эндометриозом, которые отказались от включения в терапию в послеоперационном периоде патогенетической терапии эндометриоза из-за гормонофобии.

При проведении повторной лапароскопии в исследуемых группах выявлено статистически значимое снижение частоты рецидива спаек на 33,3% (95% ДИ: 10,5%–54,6%) ($p=0,009$); в то время как в группе сравнения частота рецидивов не изменилась (Таблица 5.8, 5.9).

Таблица 5.9 - Выраженность спаечного процесса в основной и группе сравнения

Группа	Первичная операция Me (Q1; Q3)	Повторная операция Me (Q1; Q3)	p (сравнение данных первичной и повторной операций)
ОГ	2 (1; 2)	1 (0; 1,5)	T=34.5; Z=2.22; p=0.026
ГС	2 (1,5; 2)	3 (3; 3,5)	T=20.0; Z=3.01; p=0.003

Примечание – Расчет статистической значимости произведен посредством критерия Вилкоксона

5.2.2. Оценка репродуктивной функции в послеоперационном периоде

Одним из критериев эффективности предложенного нами комплекса лечебно-диагностических мероприятий по профилактике послеоперационного спаечного процесса при ургентных операциях в гинекологии явилась оценка репродуктивной функции у пациенток основной группы и группы сравнения в отдаленном послеоперационном периоде, а также результаты контрольной лапароскопии, доказывающие его отсутствие или снижение степени его тяжести.

Оценивалась частота наступления беременности в естественном цикле после проведенного лечения в течение 12 месяцев у пациенток с репродуктивными планами и с I–II степенью спаечного процесса органов малого таза (Таблица 5.10, Рисунок 5.3).

Таблица 5.10 - Частота наступления беременности у пациенток в исследуемых группах в течение периода наблюдения (12 месяцев) (n, %)

Группы	Основная Группа	Группа Сравнения
Беременность		
Наступила	18 (36%)	3 (6%)
Не наступила	32 (74%)	47 (94%)

Примечание - $\chi^2=11,81$, $p<0,001$, $\phi =0,34$

В основной группе у 36% пациенток наступила беременность в течение 12 месяцев после проведенного повторного ургентного оперативного вмешательства с использованием предложенного нами алгоритма, тогда как в группе сравнения беременность наступила только у 6% пациенток.

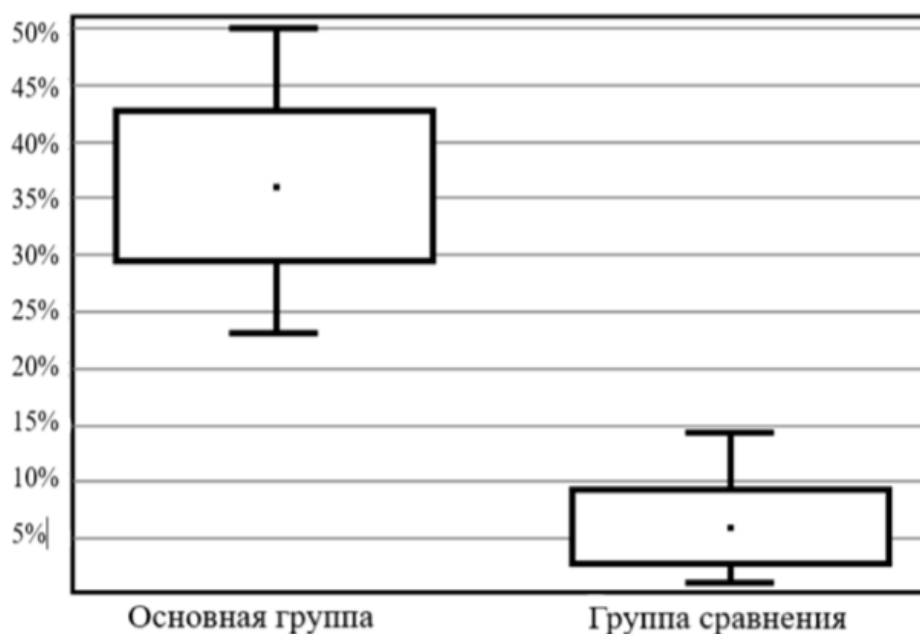


Рисунок 5.3 – Частота наступления беременности в основной и группе сравнения

Отмечено повышение частоты наступления беременности в основной группе на 30,0% (95% ДИ: 14,3%–44,4%) ($p < 0,001$), что позволяет сделать вывод об эффективности предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

У 2 пациенток в основной группе беременность прервалась в сроке до 12 недель ввиду наличия генетической патологии абортусов, выявленной при проведении кариотипирования.

В группе сравнения у двух пациенток наступила повторная внематочная беременность.

Проведенный статистический анализ продемонстрировал достоверное увеличение частоты наступления беременности в основной группе, полученные

данные подтверждают существенное преобладание предложенной терапевтической стратегии в достижении основных клинических исходов при сохранении типичного профиля акушерских осложнений.

5.2.3. Оценка качества жизни пациенток, перенесших повторные ургентные оперативные вмешательства

При проведении диссертационной работы уделялось внимание оценке качества жизни пациенток, перенесших повторные ургентные оперативные вмешательства, для чего применялся ряд шкал.

Сравнения признаков в группах ОГ и ГС в один и тот же срок проводилось с помощью критерия U Манна-Уитни, динамики признаков – критерия Фридмана (непараметрический однофакторный дисперсионный анализ для зависимых выборок), а апостериорные сравнения – посредством критерия Вилкоксона для зависимых выборок с поправкой Бонферрони.

Оценка болевого синдрома проводилась с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), оценивающей по 10 бальной шкале интенсивность болевого синдрома в первые сутки после операции и при выписке из стационара. Для переменной «Оценка боли», которая измерялась лишь дважды, использовали критерий Вилкоксона. Получены результаты, в которых отмечена значительно более низкая интенсивность болевого синдрома в ОГ ($p_{\text{ОГ-ГС}} < 0,001$). Так в первые сутки после операции в ОГ оценка по шкале ВАШ $1,76 \pm 0,12$, в то время как в ГС в первые сутки результат $3,54 \pm 0,18$ ($p < 0,001$), при выписке в ОГ оценка боли $0,38 \pm 0,19$, что значительно ниже, чем в ГС $1,50 \pm 0,13$ ($p < 0,001$) (Таблица 5.11, Рисунок 5.4).

Таблица 5.11 - Анализ показателей качества жизни пациенток, перенесших повторные ургентные оперативные вмешательства

Показа- тель	Наблю- дение	ОГ	ГС	p ОГ-ГС	p _{дин. ОГ}	p _{1-2 ОГ}	p _{1-3 ОГ}	p _{2-3 ОГ}	p _{дин. ГС}	p _{1-2 ГС}	p _{1-3 ГС}	p _{2-3 ГС}
Оценка боли ВАШ	1	1,76±0,12	3,54±0,18	<0,001	<0,001	<0,001	–	–	<0,001	<0,001	–	–
	2	0,38±0,19	1,50±0,13	<0,001								
	–	–	–	–								
Шкала Катц	1	11,90±0,04	10,36±0,17	<0,001	0,007	≥0,05	≥0,05	≥0,05	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
	2	12,00±0,00	11,32±0,13	<0,001								
	3	12,00±0,00	11,88±0,08	≥0,05								
Шкала FSS	1	9,38±0,13	11,92±0,38	<0,001	<0,001	0,010	0,010	≥0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	2	9,04±0,04	10,70±0,31	<0,001								
	3	9,00±0,00	9,44±0,21	<0,001								
Шкала HADS	1	2,28±0,39	7,02±0,64	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	2	0,52±0,12	4,02±0,35	<0,001								
	3	0,00±0,00	1,66±0,20	<0,001								
Шкала PSR	1	113,12±1,40	97,46±2,16	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	2	115,64±2,17	107,60±1,38	<0,001								
	3	119,96±0,04	115,84±0,72	<0,001								

Примечание – 2 столбец – порядковый номер наблюдения: 1 – на первые сутки после операции; 2 – в день выписки; 3 – через 1 месяц после операции. 3,4 столбцы – описательная статистика в виде медианы и квартилей. Столбец 5 – статистическая значимость различий уровня признаков по критерию U Манна-Уитни между группами ОГ и ГС. В столбцах 6 и 10 – уровни статистической значимости различий по критерию Краскела-Уоллиса (для множественных сравнений уровней признаков в независимых выборках) соответственно для групп ОГ и ГС. В столбцах 7–9 и 9–11 представлены уровни статистической значимости апостериорных попарных сравнений по критерию U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони соответственно для групп ОГ и ГС.

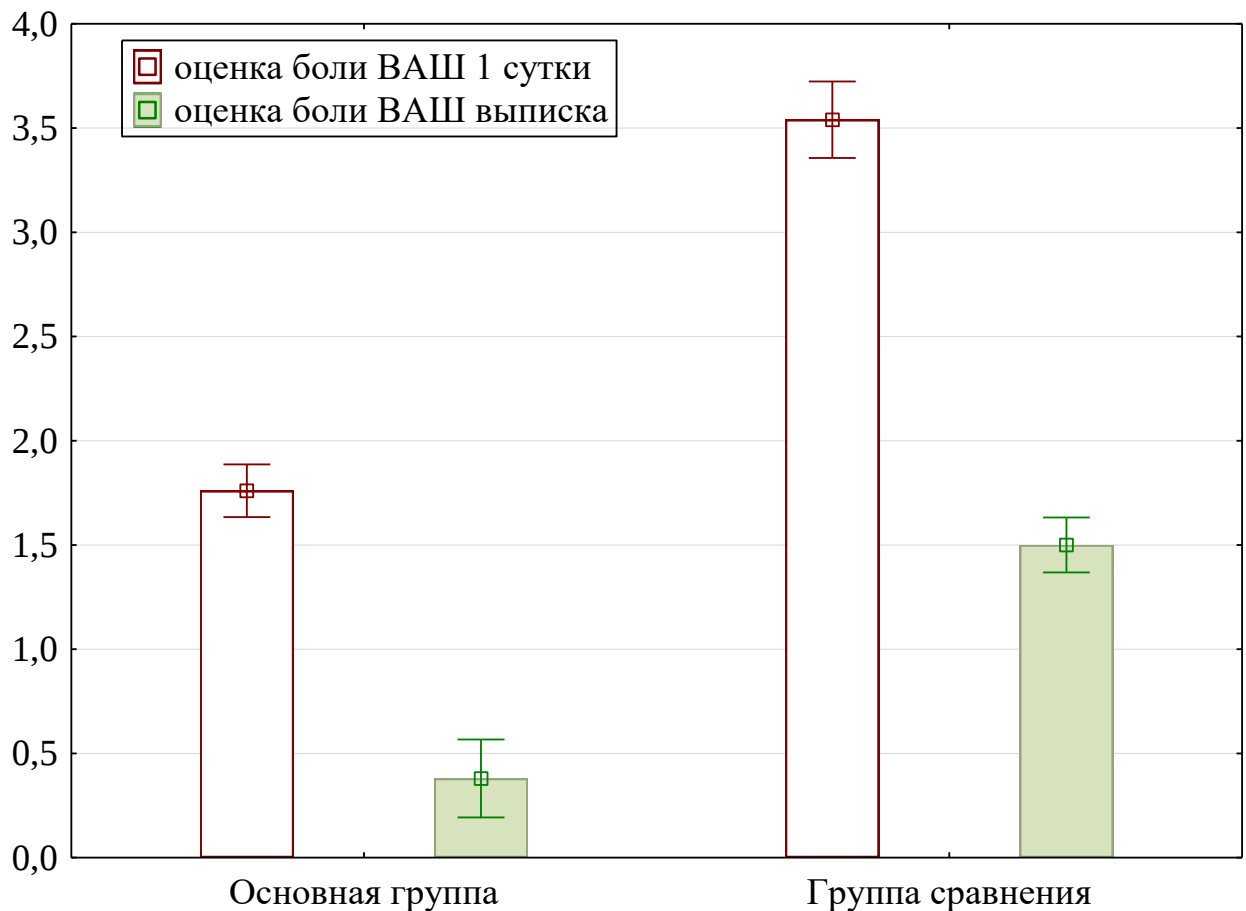


Рисунок 5.4 – Сравнительная оценка интенсивности боли в исследуемых группах

Это может быть обусловлено рядом факторов. В первую очередь – влиянием противовоспалительного геля, механически разделяющего поврежденную поверхность и уменьшающего трение [76, 84, 178, 194]. А кроме того, послеоперационная боль – это совокупность соматической, висцеральной, нейропатической составляющих, где операционная травма в сочетании с местной воспалительной реакцией активируют ноцицепторы. Воспалительная составляющая боли поддерживается цитокинами, усугубляя воздействие цитокинов на ноцицептивные рецепторы, передающие сигнал из участка повреждения в спинной мозг, поэтому включение в терапию иммуномодулирующего препарат также позволяет снизить интенсивность болевого синдрома [84, 87].

Для оценки базовой активности в повседневной жизни применялась шкала Катца (the activities of daily living (ADLs)). Первому наблюдению соответствовали 1

сутки после операции; второму – день выписки; третьему – 1 месяц после оперативного лечения.

Получены статистически значимые различия в основной и группе сравнения. В первые сутки и при выписке показатели были лучше в ОГ и ГС ($p < 0,001$) (Таблица 5.11. Рисунок 5.5). Это позволяет сделать вывод о том, что пациентки в основной группе при применении КЛПМ быстрее вернулись к привычному образу жизни. Через месяц в двух группах статистически значимых различий уже не обнаруживалось.

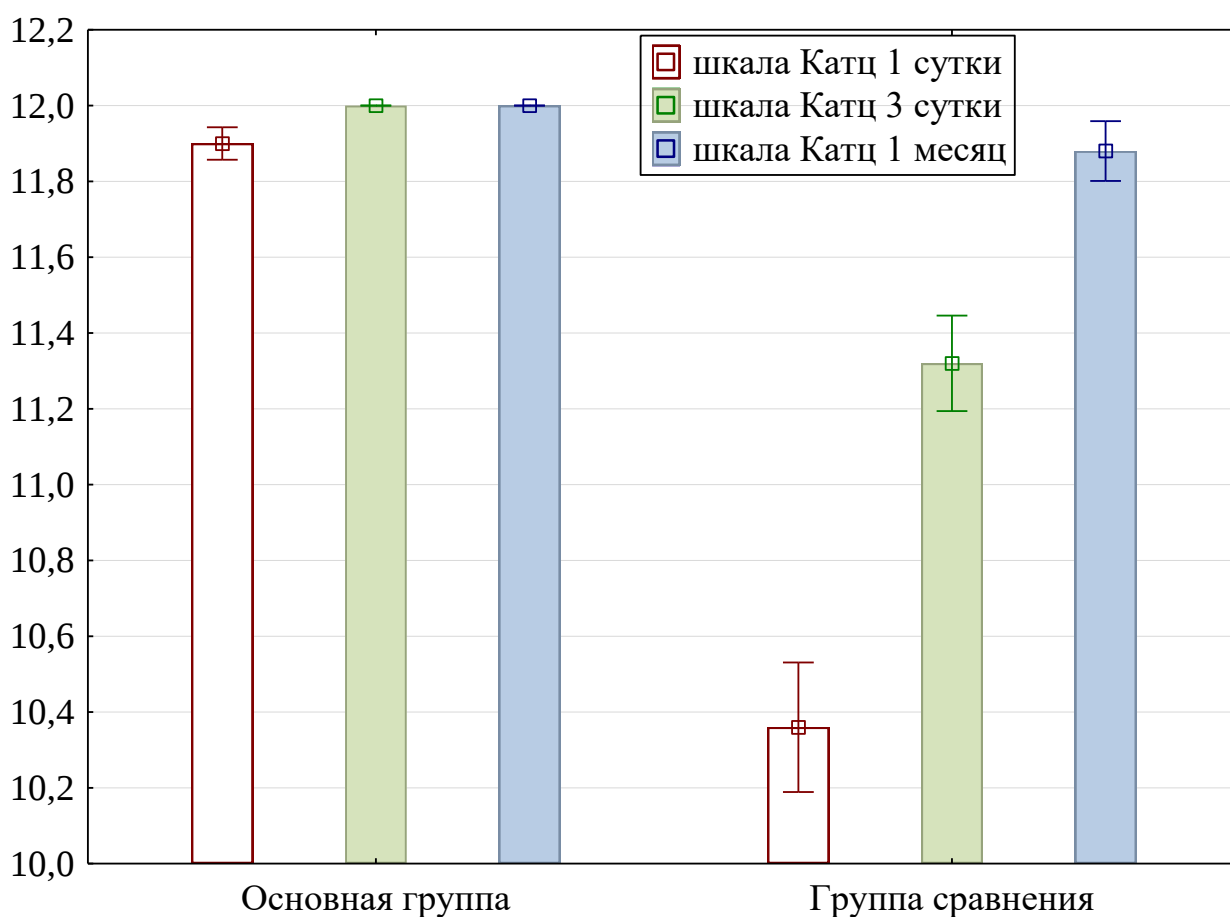


Рисунок 5.5 – Сравнительная оценка базовой активности в повседневной жизни (шкала Катца) в ОГ и ГС

При оценке качества жизни по шкале оценки степени тяжести астении Fatigue Severity Scale (FSS), также первому наблюдению соответствовали 1 сутки после операции; второму – день выписки; третьему – 1 месяц после оперативного

лечения. Учитывая, потенциальный эффект миорелаксантов, потенцирующий усталость в послеоперационном периоде проводилась оценка степени тяжести астении [11]. Следует отметить, что на фоне проводимого КЛМП в ОГ в первые сутки отмечались значительно лучшие показатели, чем в ГС ($p < 0,001$), что сохранялось и при выписке ($p < 0,001$). Через месяц различия были не столь существенны ($p \geq 0,05$) (Таблица 5.11, Рисунок 5.6).

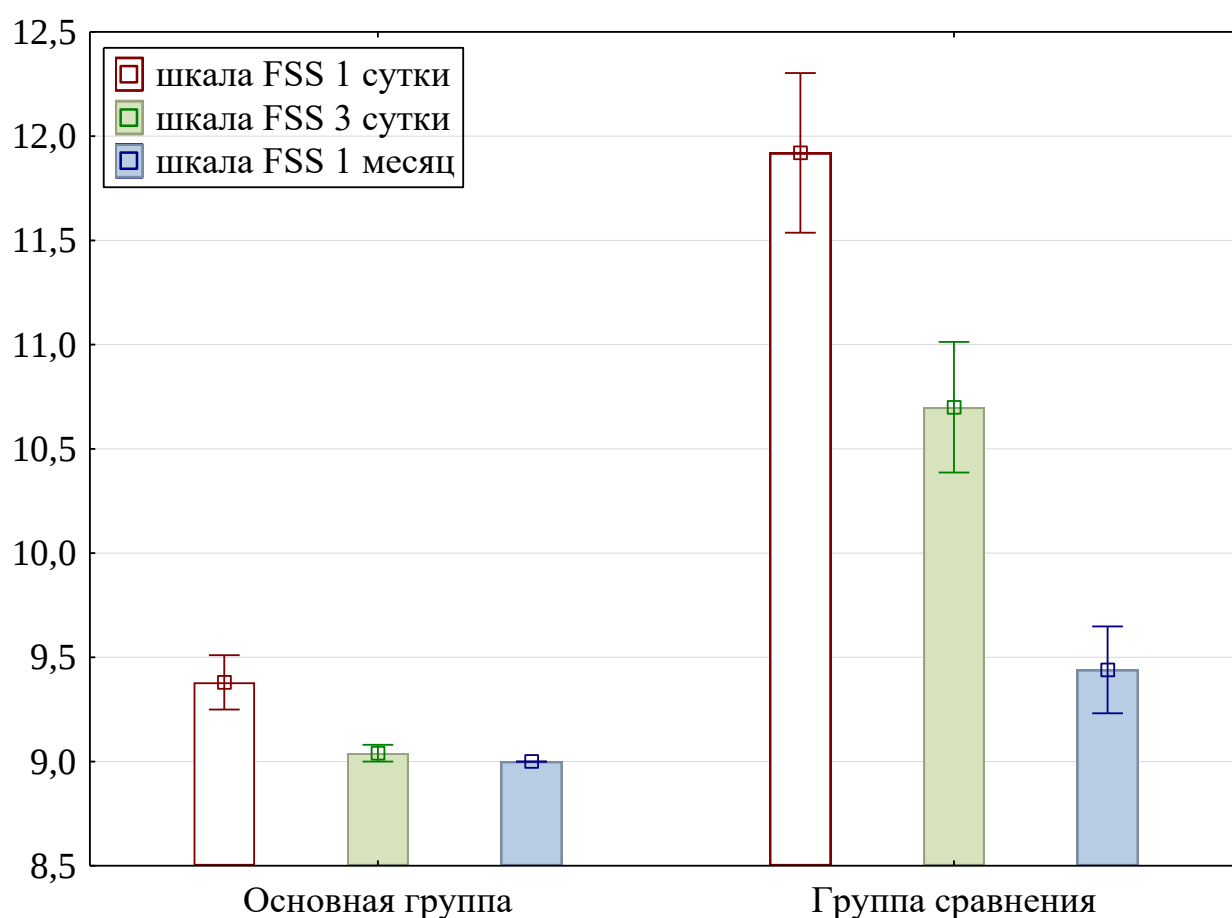


Рисунок 5.6 – Сравнительная оценка тяжести астении в ОГ и ГС в 1-е сутки и при выписке из стационара

При оценке по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) первому наблюдению соответствовали 1 сутки после операции; второму – день выписки; третьему – 1 месяц после оперативного лечения. Обнаружены статистически значимые различия между группами ОГ и ГС

как в первые сутки, при выписке и через месяц ($p < 0,001$) (Таблица 5.11, Рисунок 5.7).

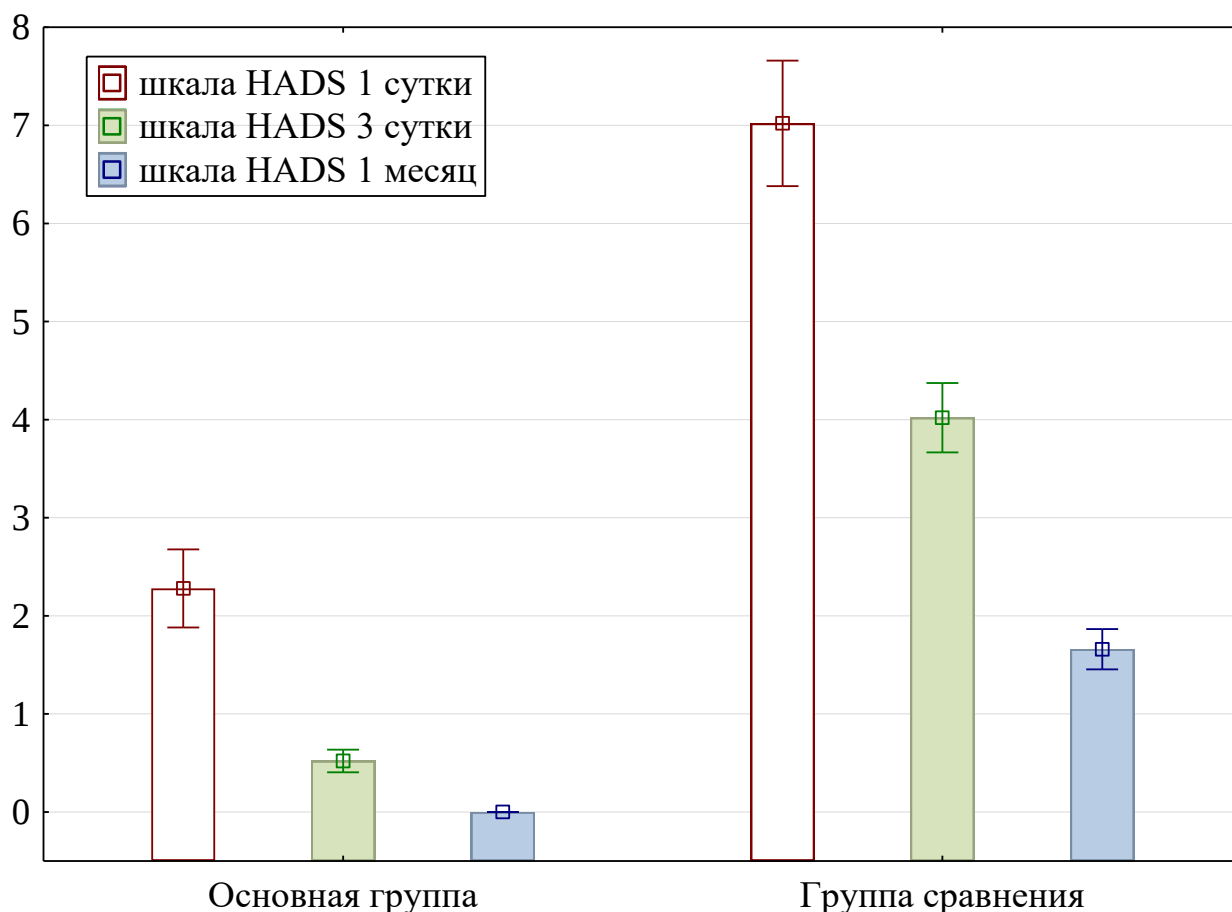


Рисунок 5.7 – Сравнительная оценка тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии в ОГ и ГС

Опросника PSR (Postdischarge Surgical Recovery Scale) — используемый для оценки уровня восстановления пациентов после выписки, в котором первому наблюдению соответствовали 1 сутки после операции; второму – день выписки; третьему – 1 месяц после оперативного лечения также продемонстрировал существенные различия в группах ОГ и ГС как в первые сутки, так при выписке и через 1 месяц ($p < 0,001$) (Таблица 5.10, Рисунок 5.8).

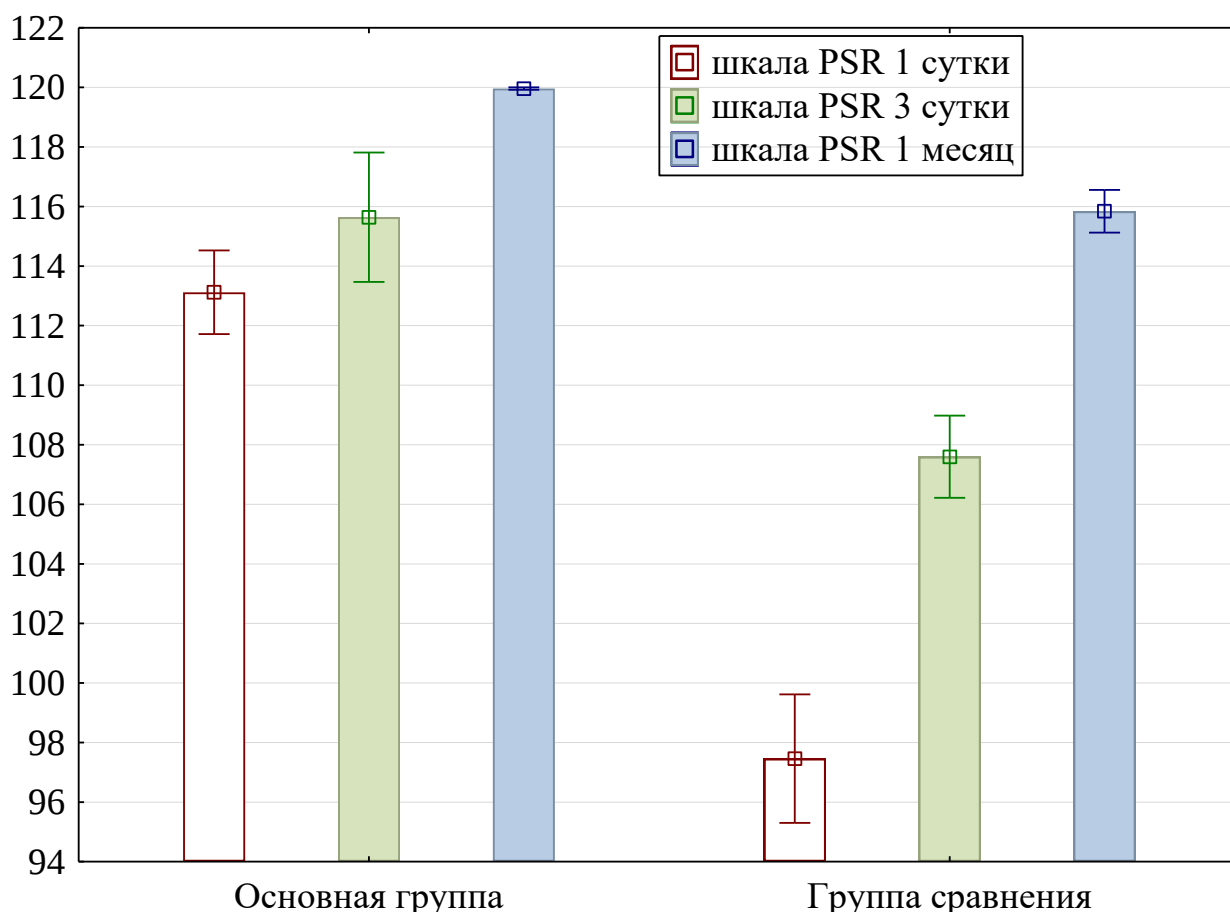


Рисунок 5.8 – Сравнительная оценка уровня восстановления пациентов после выписки в ОГ и ГС

Эффективность предложенного комплекса мер по профилактике спаек после повторных ургентных гинекологических операций, подтверждается статистически значимым уменьшением интенсивности боли по шкале ВАШ ($p < 0,001$) в раннем послеоперационном периоде; получены значительно более лучшие показатели по шкале оценки степени тяжести астении в ОГ в первые сутки, в сравнении с ГС ($p < 0,001$), что сохранялось и при выписке ($p < 0,001$); при оценке по госпитальной шкале тревоги и депрессии как в первые сутки, при выписке так и через месяц в ОГ получены значительно более лучшие показатели в сравнении с ГС ($p < 0,001$); также отмечено значительно более лучшее восстановление после выписки по шкале PSR ($p < 0,001$) в позднем послеоперационном периоде.

5.2.4. Иммуногистохимическая оценка состояния некоторых звеньев местного иммунитета в ткани спаек при urgentных операциях в гинекологии

Все пациентки проспективных групп находились под нашим наблюдением в течение 12 месяцев. 40 пациенткам (по 20 человек в каждой) из обеих групп, которые были прооперированы повторно в urgentном порядке по различным показаниям, было проведено контрольное ИГХ исследование тканей спаек, взятых интраоперационно, с последующим определением маркеров CD25+, CD163+ в промежутке 6–12 месяцев после первичной лапароскопии.

Сводные данные по количеству CD25+ и CD163+ клеток в исследуемых проспективных группах отражены в таблице 5.12. После проведенного КЛМП в ткани спаек, полученных у пациенток основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС), были выявлены следующие количественные показатели CD163+ клеток. В основной группе отмечалось снижение количества CD163+ клеток, как в наблюдениях с эндометриозом ($48,1 \pm 2,8$), так и без него ($12,9 \pm 1,4$) $p_{34} < 0,001$, $t_{34} = 11,9$ (Таблица 5.12, Рисунок 5.9).

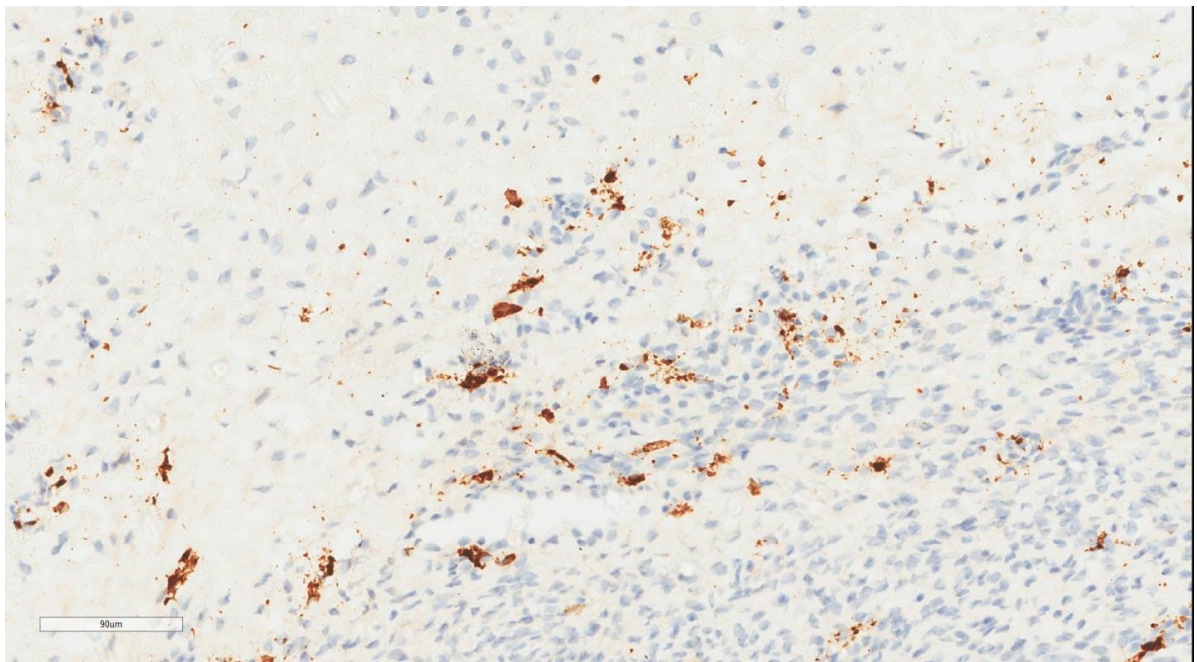


Рисунок 5.9 – Очаговая умеренная позитивная цитоплазматическая реакция с CD163+ в ткани тазовой перитонеальной спайки, полученной у пациентки экспериментальной группы после лечения. ИГХ ($\times 30$)

Таблица 5.12 – Сравнительный анализ экспрессии CD25+ и CD163+ клеток в ткани тазовых перитонеальных спаек на фоне стандартной терапии и при применении КЛМП ($M \pm m$)

	ОГ и ГС (без эндометриоза) до лечения (n=72)	ОГ и ГС (эндометриоз) до лечения (n=28)	ОГ после лечения без эндометриоза (n=11)	ОГ (эндометриоз) после лечения (n=9)	ГС после лечения без эндометриоза (n=12)	ГС (эндометриоз) после лечения (n=8)	p	p	p
CD25+	0,0±0,0	18,8±0,3	0,0±0,0	10,9±0,6	0,0±0,0	16,4±1,5	t ₁₂ =109,1 p ₁₂ <0,001	t ₃₄ =19,1 p ₃₄ <0,001	t ₅₆ =13,4 p ₅₆ <0,001
CD163+	34,2±0,6	70,0±1,2	12,9±1,4	48,1±2,8	25,1±0,8	60,9±4,1	t ₁₂ =8,1 p ₁₂ <0,001	t ₃₄ =11,9 p ₃₄ <0,001	t ₅₆ =13,3 p ₅₆ <0,001

Примечание - В столбце 7 представлены эмпирические значения критерия Стьюдента t и уровня статистической значимости p сравнений между величинами в столбцах 1 и 2. В столбце 8 представлены эмпирические значения критерия Стьюдента t и уровня статистической значимости p сравнений между величинами в столбцах 3 и 4. В столбце 7 представлены эмпирические значения критерия Стьюдента t и уровня статистической значимости p сравнений между величинами в столбцах 5 и 6.

В группе сравнения, у пациенток, которым проводилась стандартная терапия, также отмечалось снижение количества CD163+ клеток, как в наблюдениях с эндометриозом ($60,9 \pm 4,1$), так и без него ($25,1 \pm 0,8$), однако значительно менее выраженное $p_{56} < 0,001$, $t_{56} = 13,3$ (Таблица 5.12, Рисунок 5.10).

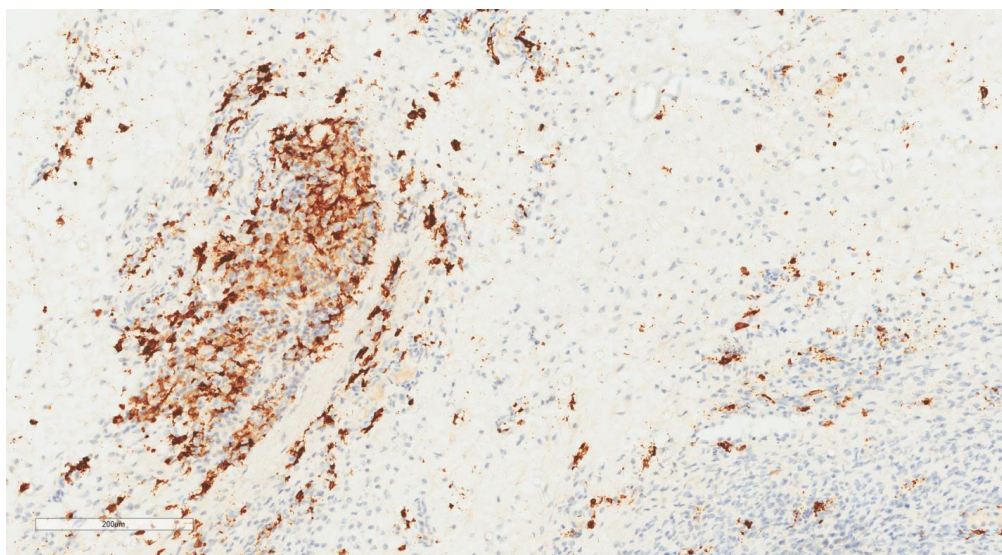


Рисунок 5.10 – Массивные скопления CD163+ клеток с выраженной цитоплазматической реакцией у пациентки группы сравнения, получавшей стандартное лечение. ИГХ ($\times 12$)

Экспрессия CD25+ наблюдалась только в спайках пациенток с очагами эндометриоза. В основной группе на фоне оптимизированного лечения число CD25+ клеток у таких пациенток составило $10,9 \pm 0,6$, а в группе сравнения, получавших стандартную терапию соответственно $16,4 \pm 1,5$ (Таблица 5.12, Рисунок 5.11).

Иммуногистохимическое исследование ткани спаек пациенток основной группы и группы сравнения выявило ряд ярких особенностей.

Нами было отмечено, что экспрессия CD25+ определяется только в ткани спаек у пациенток с эндометриоидными гетеротопиями. В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25+ в ткани спаек не экспрессировался.

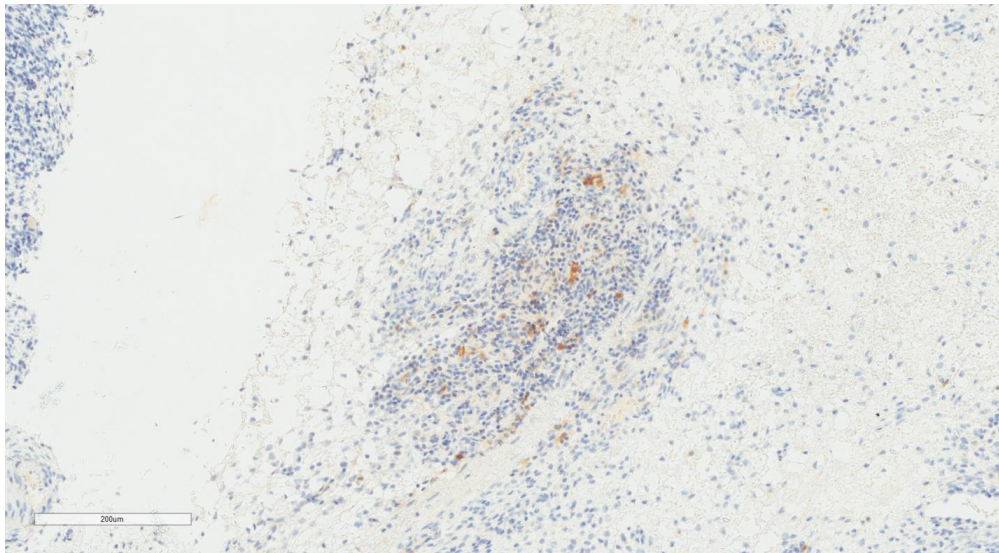


Рисунок 5.11. - Единичные CD25+ клетки со слабой цитоплазматической реакцией в ткани спайки пациентки экспериментальной группы, после лечения. ИГХ ($\times 12$)

CD163+ достаточно ярко экспрессировался во всех наблюдениях. Количество CD163+ клеток самым высоким было у пациенток со спаечным процессом на фоне эндометриоза до проведения лечения ($70,0 \pm 1,2$) (Таблица 5.11).

При применении КЛМП у пациенток (основная группа) отмечается значительное снижение количества CD163+ клеток. У пациенток с эндометриоидными гетеротопиями в 1,5 раза, у пациенток со спаечным процессом другой этиологии в 2,7 раза. При проведении стандартной терапии (группа сравнения) уровень CD25+ оставался практически неизменным, а в основной группе снижался в 1,8 раза.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с CD25+, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек обнаруживаются только в случаях, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом. Большая концентрация этих клеток может свидетельствовать о высоком уровне иммунореактивности у таких пациентов. На фоне проводимого комплекса лечебно-профилактических мероприятий отмечено улучшением показателей клеточно-гуморального иммунитета в ткани спаек: уровень CD25+ снизился в основной группе у пациенток с эндометриозом до $10,9 \pm 0,6$ ед. в то время, как в группе

сравнения до $16,4 \pm 1,5$ в ГС; уровень CD163+ снизился в основной группе у пациенток с эндометриозом до $48,1 \pm 2,8$, в то время как в группе сравнения только до $60,9 \pm 4,1$; у пациенток без эндометриоза уровень CD163+ снизился в основной группе до $12,9 \pm 1,4$, а в группе сравнения $25,1 \pm 0,8$. При применении комплекса лечебно-профилактических мероприятий пациенток в основной группе отмечается значительное снижение количества CD163+ и CD 25+ клеток.

Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение образования послеоперационных спаек при проведении ургентных гинекологических операций с применением противоспаячного биосовместимого геля «Реформ» и иммуностропного препарата Галавит® способствует снижению макрофагальной активности и замедлению темпов ремоделирования тканей и спайкообразования.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Спаечная болезнь органов малого таза по-прежнему является актуальным вопросом для обсуждения, исследований, инноваций и споров в медицинской практике [9, 15, 30-32, 48, 76, 83, 84, 102, 115, 117, 143, 173, 199, 201, 262, 267]. По данным ВОЗ отмечено, что при urgentных операциях, таких как аппендэктомия, резекция яичников по поводу апоплексии или разрыва кист, удаление миоматозных узлов при некрозе миоматозного узла, тубэктомии при экстрапеческой беременности в 60–80% случаев приводят к формированию послеоперационного спаечного процесса [68, 122, 146, 168, 179, 200]. Послеоперационный спаечный процесс является одной из наиболее частых причин трубно-перитонеального бесплодия – 20 - 30% [97, 146, 148, 150, 168, 196, 218, 248], хронических тазовых болей – более 45% и экстрапеческой беременности – 4 – 7% [31, 64, 101, 263], что значительно снижает качество жизни пациенток [31, 263] и приводит к существенным экономическим затратам для системы здравоохранения, даже если не учитывать расходы государства на вспомогательные репродуктивные технологии [15, 98, 99, 184, 212].

Несмотря на внедряемые технологии в профилактике спаек, смертность от осложнений в послеоперационном периоде, развившихся вследствие спаечного процесса брюшной полости, составляет по данным различных авторов от 19% до 55% [1, 46, 106, 114, 178].

Высокая распространенность спаечного процесса и связанных с ним осложнений, ограниченность понимания патогенетических основ его формирования и недостаточная эффективность хирургического лечения, особенно при проведении оперативного вмешательства по поводу urgentной патологии, определяет медико-социальное значение данного вопроса и диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования спаек на клеточном и органно-

тканевом уровнях и обуславливает приоритетность поиска дополнительных патогенетически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Доказана гипотеза о роли операционной травмы брюшины в развитии послеоперационного спаечного процесса [1, 9, 15, 31, 48, 83, 84, 114, 117, 133, 199, 262]. Изучение роли маркеров клеточного звена иммунитета в патогенезе развития спаек открывают новые перспективы в диагностике и лечении послеоперационного спаечного процесса органов малого таза, что позволяет реализовывать персонализированный подход к выбору метода лечения и последующей реабилитации пациенток с данной патологией [36, 38, 40, 47, 93, 95, 126, 127, 149, 266]. Однако, вызывает трудности принятие решений по поводу выбора схем лечения у пациентов при urgentных ситуациях с незапланированным оперативным вмешательством, что в большинстве ситуаций становятся фундаментом для формирования спаечного процесса в малом тазу. Поэтому научный поиск в направлении патогенетических схем лечения послеоперационного спаечного процесса органов малого таза у пациенток после urgentных операций продолжается.

Целью проведенного ретроспективного анализа было определение факторов риска, позволяющих прогнозировать возникновение спаечного процесса в послеоперационном периоде у пациенток, поступающих в гинекологический стационар в urgentном порядке в дооперационном периоде с целью разработки мер профилактики послеоперационного спаечного процесса в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде и сохранения генеративной функции у пациенток репродуктивного возраста.

Исследование проводилось в два этапа – ретроспективный и проспективный. Каждый из этапов являлся фрагментом работы, направленным на решение конкретной задачи.

На ретроспективном этапе проведен анализ 449 историй болезни, полученных методом случайного отбора, из которых выделено 400 историй пациенток со СПОМТ. На основе анализа полученных данных определены наиболее весомые факторы риска формирования СПОМТ.

Средние показатели возраста пациенток во всех четырёх исследуемых группах были сопоставимы: медиана в группах 1–3 (кисты яичников, внематочная беременность, эндометриоз) составила 32 года, тогда как в группе 4 (пациентки с хирургическими вмешательствами в анамнезе) – 34 года. Статистически значимые различия при попарном сравнении были обнаружены исключительно между второй и четвёртой, а также третьей и четвёртой группами. Таким образом, на основании проведённого анализа не выявлено убедительной связи между возрастом пациенток и развитием спаечной болезни малого таза, за исключением локальных различий в отдельных группах, что может быть связано с иными конфаундинг-факторами и свидетельствуют об отсутствии значимого влияния возраста на формирование спаечного процесса в малом тазу в рамках проведённого ретроспективного анализа.

При анализе возраста начала половой жизни в ретроспективных группах существенных отличий не обнаружено, что косвенно свидетельствует об отсутствии влияния коитархе на развитие спаечного процесса. Однако, это наблюдение отличается от данных некоторых других работ, посвященных этиологии спаечного процесса органов малого таза [2, 125]. Может потребоваться дальнейшее изучение этого вопроса, ввиду недостаточного количества исследований, изучающих связь между возрастом сексуального дебюта и спаечным процессом. Но следует отметить, что в проведенных ранее работах связь раннего коитархе и спаечного процесса является результатом не именно раннего начала половой жизни, а следствием интраканаликулярного распространения воспалительного агента с формированием адгезивного процесса в малом тазу. Ведущей причиной наблюдаемой закономерности, вероятно, выступает низкий уровень осведомленности молодого населения о механизмах передачи инфекционно-воспалительных заболеваний.

Полученные данные согласуются с результатами ретроспективного анализа применения контрацептивных методов в исследуемых группах. Сравнительная оценка обнаружила существенную диспропорцию в применении методов контрацепции: использовали методы контрацепции 63% женщин в 1-й группе, 21%

– во 2-й, 15% – в 3-й и лишь 3% – в 4-й. При этом барьерные методы контрацепции применяли только 63% пациенток 1-й группы, тогда как во 2-й, 3-й и 4-й группах этот показатель составил 88%, 2% и 3% соответственно. Результаты анализа демонстрируют крайне низкий уровень приверженности к барьерным методам контрацепции в исследуемой популяции, что требует разработки дополнительных мер по повышению медицинской грамотности пациенток.

У исследованного нами контингента возраст наступления менархе во всех четырех группах составил в среднем 14 лет, что соответствует показателям по РФ [131].

Далее оценивались количество браков и семейный статус на момент госпитализации в сравниваемых группах.

На ретроспективном этапе работы проводился анализ детерминант сексуальной активности и СП в малом тазу. В 1, 3 и 4-й группах пациентки в основном имели один брак в анамнезе, при этом частота встречаемости СП в этих группах имеет существенные различия: в 1-й группе 92% пациенток, а в 4-й группе – 79% с 1-й степенью СП, а в 3-й и 4-й 50% и 42% соответственно. У пациенток в 1-й группе, где в основном имелся только один брак в анамнезе не выявлено ни одного случая СП 4 степени, в то время как у пациенток прочих групп СП 4-й степени выявлен в 7% во 2-й группе, 13% в 3-й группе и 3% в 4-й группе. Во 2-й группе 58% пациенток на момент госпитализации состояло в браке, при этом медиана составила 2, что свидетельствует о большей частоте повторных браков в этой группе. Парные сравнения показали, что количество браков во 2-й группе статистически значимо выше, чем в 3-й. Анализ литературных источников свидетельствует, что в 42–80% случаев внематочная беременность развивается на фоне воспалительных изменений [175, 176]. Выявление во 2-й группе (больные с эктопической беременностью) большего количества браков согласуется с этими данными и позволяет рассматривать воспаление как предиктор СП. Поскольку хронический воспалительный процесс является доказанным этиологическим фактором трубной беременности, его патогенетическая роль в формировании тазовых спаек представляется очевидной.

В третью группу вошли пациентки с осложнёнными формами эндометриозной болезни. В многочисленных работах, изучающих этиопатогенез эндометриоза, отмечено значительное спайкообразование, в основе которого – инициируемое очагами эктопического эндометрия нарушение структуры брюшины, активация фибробластов, нарушение равновесия системы коагуляции и фибринолиза [31]. Ввиду имеющихся литературных данных, тяжелый спаечный процесс у пациенток с эндометриозом не следует связывать с количеством браков несмотря на то, что в 3-й группе только 50% пациенток состояли в браке, из которых 60% - в первом.

Эпидемиологические характеристики сексуального поведения могут указывать на то, что каждый новый партнер приносит с собой уникальный набор инфекционных и воспалительных заболеваний, включая условно-патогенную флору. Это может привести к различным заболеваниям мочеполовой системы, а также стать триггером таких состояний, как сальпингит, цервицит и вагинит и имеет прямые клинические импликации для развития спаечного процесса. Между частотными распределениями по стадиям спаечного процесса в четырех группах наблюдались различия на уровне статистической значимости $p < 0,001$.

При проведении статистического анализа не выявлена значимость влияния количества браков на течение спаечного процесса в малом тазу, что исключает возможность рассмотрения этого фактора в исследуемых когортах, как фактора риска.

При ретроспективном анализе воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта отмечено их наличие в анамнезе в 1-й группе у 21% пациенток, во 2-й, 3 и 4 й группах соответственно 10%, 13% и 14%. Явления сальпингита отмечены в 22%, в 1 и 3-й группах, 9% и 11% в 3 и 4 группах соответственно. СП выявлен при этом выявлен в 100% случаев в 1-й и 4-х группах, в 94% и 95% случаев в 2-й и 3-й группах. Это подтвердило роль хронических воспалительных процессов в малом тазу с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2=6,0$, $p=0,014$, $\phi=0,12$) в формировании СП, что позволило выделить вагинит, цервицит, сальпингит в шкалу дополнительных факторов риска.

Выявлена роль воспалительных заболеваний мочевыводящих путей в формировании спаечного процесса с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2=5,0$, $p=0,026$, $\phi=0,11$).

Полученные результаты демонстрируют статистически значимую связь между неинфекционными гинекологическими патологиями и развитием спаечной болезни ($\chi^2=8,1$; $p=0,003$; $\phi=0,15$). Полученные данные позволяют рассматривать данную группу заболеваний как независимый фактор риска формирования тазовых спаек. Выявленные статистически значимые взаимосвязи диктуют необходимость учета этого фактора риска при планировании комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

В нашем исследовании отмечена роль в формировании СП дополнительного фактора риска- дисменореи, с высокой степенью значимости $\chi^2=33,7$, $p<0.001$, $\phi=0.29$, что может быть обусловлено: ишемически-реперфузионными повреждениями; персистирующим воспалением, дисрегуляцией системы матриксных металлопротеиназ. Полученные нами данные позволяют учитывать этот фактор как дополнительный, при прогнозировании риска формирования спаек в брюшной полости.

На основании проведенного ретроспективного анализа установлено, что недифференцированная дисплазия соединительной ткани является статистически значимым дополнительным фактором риска ($\chi^2=5,0$; $p=0,025$; $\phi=0,11$). Полученные результаты согласуются с данными, представленными Бен Салха и соавт. [10], которыми также подтверждая роль соединительнотканной патологии в изучаемой патогенетической цепи и позволяют включить недифференцированную дисплазию соединительной ткани в перечень значимых факторов риска развития изучаемой патологии, что требует учета данного состояния при разработке профилактических мероприятий и терапевтических стратегий.

На основании проведенного анализа разработана прогностическая шкала оценки риска формирования спаечного процесса в брюшной полости, которая может быть использована для: стратификации пациентов по степени риска; отбора участников в основную когорту проспективного исследования;

индивидуализированного прогнозирования вероятности развития спаечной болезни.

Проведен анализ наличия оперативных вмешательств в анамнезе. Учитывая анализ структуры проведенных оперативных вмешательств: кесарева сечение, холецистэктомии, аппендэктомии, преобладающих в анамнезе у пациенток, перспектива существенного снижения количества операций сомнительна. Так, согласно данным Росстата за период с 2010 года по 2022 год незначительно снизилось количество пациенток с операциями на женских половых органах с 1524,8 в 2010 году до 1344,1 в 2010 году; однако на органах брюшной полости, наоборот, увеличилось с 1267,4 до 1460,6 в 2022 году [174]. Полученные результаты подтверждают актуальность проведенного диссертационного исследования и необходимость включения в периоперационного ведения ургентных пациенток разработанного комплекса мероприятий.

Далее нами были рассмотрены вероятные факторы риска, найдены их абсолютные риски (частоты) в группах с разной выраженностью спаечного процесса и показатель повышения абсолютного риска (ПАР), характеризующий процент повышения риска в группе с выраженным спаечным процессом по отношению к группе с невыраженным спаечным процессом. Даны точечные и интервальные оценки (95% доверительный интервал) величин.

В группу с невыраженным спаечным процессом (I - II степени) вошли 274 (68,5%), а в группу с выраженным спаечным процессом (III - IV степени) – 126 (31,5%) от общего числа пациенток ретроспективной группы.

На основе полученных данных была разработана балльная шкала для оценки выраженности послеоперационного спаечного процесса. Данная шкала учитывает значимость каждого фактора риска, определяя его вклад в общую оценку с целью дальнейшего выбора хирургической тактики.

На первом этапе были определены факторы риска, соответствующие следующим критериям:

- 1) вклад каждого дихотомического фактора в общую оценку определялся как разница долей признаков (снижение абсолютного риска);

2) повышение абсолютного риска должно быть статистически значимым. Его оценивали по критерию χ^2 Пирсона.

В порядке убывания вклад в риск спаечного процесса внесли вклад следующие факторы:

- болезненные менструации (28,3%),
- неинфекционные невоспалительные гинекологические заболевания (13,6%),
- инфекции мочевыводящих путей (9,3%),
- вагинит/цервицит (9,0%),
- патология и/или заболевания соединительной ткани (8,0%).

При нахождении показателя в диапазоне:

- менее 10% – его вклад оценивался в 1 балл;
- начиная от 10%, но менее 20% – в 2 балла;
- начиная от 20%, но менее 30% – в 3 балла и т. д.

Таким образом,

- если менструация болезненная, присваивали значение 3,
- при наличии неинфекционных гинекологических заболеваний – 2,
- инфекций мочевыводящих путей – 1,
- вагинита/цервицита – 1,
- патологий и/или заболеваний соединительной ткани – 1.

Поскольку в данном случае распределение суммы сырых значений факторов риска спаечного процесса явно отличалось от нормального, имелись все основания провести их группировку по пятибалльной прямой шкале следующим образом:

1. сумма факторов риска 0 соответствует 1 баллу (риск очень низкий);
2. сумма факторов риска в пределах 1–2 соответствует 2 баллам (риск низкий);
3. сумма факторов риска в пределах 3–4 соответствует 3 баллам (риск средний);
4. сумма факторов риска в пределах 5–6 соответствует 4 баллам (риск высокий);
5. сумма факторов риска, равная 7–8 соответствует 5 баллам (риск очень высокий).

Отметим, что сумме факторов риска, равным 0, намеренно был поставлен в соответствие балл 1, поскольку нельзя априори утверждать, что риск вовсе отсутствует.

Для обеспечения репрезентативности выборки в проспективном исследовании использовались: результаты собственного ретроспективного анализа клинических случаев; данные систематических обзоров литературы; анализ существующих публикаций по исследуемой проблематике.

По данным обзора Кокрейновской базы данных систематических обзоров «Жидкости и фармакологические препараты для профилактики СП после гинекологической хирургии» от 2020 года [215], анализ 5 исследований показал среднее снижение риска спаечного процесса на 74% при применении противоспаечных гелей. Наиболее консервативная оценка снижения риска СП – на 43% [215]. Принимая во внимание то, что рассматриваемые исследования проводились в рамках плановой гинекологической помощи, мы приняли в качестве ожидаемого результата снижения частоты СП в условиях ургентной гинекологической помощи еще более консервативную оценку – 30%.

Для разности частот степени риска в 30% получено, что каждой подгруппе следует иметь по 20 пациенток, а совокупная выборка, соответственно, должна быть не менее 40 человек, чтобы достичь разности частот в 30% при уровне статистической значимости ($p < 0,05$), что позволило отвергнуть нулевую статистическую гипотезу. Иными словами, следовало иметь не менее 40 пациенток, которые были под нашим наблюдением после повторной лапароскопии.

Однако, мы взяли исходную выборку для проспективного исследования заведомо большего объема, потому что далеко не все пациентки были подвергнуты повторной лапароскопии и, таким образом, оценен риск снижения СП.

Предлагалось оценить размер исходной выборки, исходя из следующих соображений, включающих анализ ретроспективной выборки и данных литературы.

При проведении ретроспективного анализа 400 историй болезни пациенток, поступивших в ургентном порядке для оперативного вмешательства, была проведена оценка анамнестических данных о наличии операций в исследуемых группах (каждая по 100 пациенток): с внематочными беременностями; с эндометриозом; с кистами; пациенток с различными оперативными вмешательствами, в основном хирургического профиля.

Пациентки из 4 группы не попадали под критерии отбора в проспективную выборку. Следовательно, далее расчет объема выборки для проспективного исследования был проведен без их учета.

Помимо этого, некоторые женщины подвергались повторной лапароскопии при подготовке к циклу ЭКО, при котором тоже оценивалась выраженность СП.

Медиана возраста для групп 1, 2, 3 составила 32 года. Это практически совпадает с данными Федеральной службы государственной статистики, согласно которым в 2021 году возраст с максимальными показателями деторождений приходился к 31 году [175]. Следовательно, пациентки из ретроспективной выборки находились практически на пике активного репродуктивного возраста, многие из них имели желание забеременеть и родить ребенка с точки зрения общепопуляционных показателей по Российской Федерации. Также многие пациентки к этому возрасту, который является пиком репродукции, вступили или вступают в повторный брак и склонны к повторному деторождению [175].

В группе пациенток с внематочными беременностями были получены сведения о заинтересованности в сохранении беременности при ее благополучном исходе у 90% пациенток. Следовательно, в группе с внематочными беременностями 90% пациенток были склонны к реализации репродуктивного потенциала в будущем. Однако, в недавней работе Алиев Х. Г. и соавт. (2020) [4, 131] установили, что после перенесенного вмешательства по поводу внематочной беременности в последующем лишь у 20% пациенток наступила маточная беременность. Поэтому вторичное бесплодие при внематочной беременности ожидалось в 80% случаев, а, учитывая медиану возраста этой группы 32 года, предположили, что эти пациентки обратились к помощи репродуктивных вспомогательных технологий.

Клинические рекомендации «Женское бесплодие» и приказ МЗ РФ № 803н [138], регламентируют ограничения по АМГ, уровень которого уменьшается с возрастом, особенно начиная с 35 лет. Следовательно, при возрасте 32 года большинство пациенток, претендующих на ЭКО, были ограничены по времени сроком примерно до 35 лет, то есть 0–3 годами. Учитывая вышеизложенное, применительно к группе внематочных беременностей ожидали, что 90% пожелаали забеременеть, однако примерно 72% не сумели и, следовательно, обратились к помощи ЭКО.

В группе с эндометриозом имели детей лишь 30% пациенток, тогда как в группе с внематочными беременностями – 81%, а с кистами – 69%. Это свидетельствовало в пользу того, что пациентки с эндометриозом имели особую мотивацию при минимальной возможности реализации репродуктивного потенциала. В обширном ретроспективном исследовании, Федоров А. А. и соавт. (2022) по результатам лапароскопий диагностировал бесплодие у 58% пациенток с эндометриозом, что потребовало применения ВРТ [22]. Обращает на себя внимание, что средний возраст пациенток из цитируемой работы составил, как и в нашем исследовании, 32 года. Гипотетически этот контингент также мог активно прибегнуть к ЭКО, что в ряде случаев требовало проведение лапароскопии [137].

Согласно работе Кадесниковой Ю. А. и соавт. (2010) частота наступления беременности у пациенток, перенесших одну операцию по поводу кисты яичника, составила 28% [152]. Исходя из этого, также можно было ожидать, что максимальная обращаемость по поводу ЭКО могла составить 72%.

Подытоживая, из группы с внематочной беременностью на ЭКО могли обратиться 72% пациенток, из группы с эндометриозом – 58%, с кистами – 72%, то есть суммарно 67,3% (202 из 300 пациенток). С учетом того, что эта оценка могла быть завышенной, мы снизили ее в 2 раза и предположили, что обращаемость на ЭКО составила 33,7% пациенток в течение 0–3 лет.

Итак, мы установили, что 21,7% пациенток могли подвергнуться urgentному оперативному вмешательству в срок 0–3 лет после ранее проведенного; 33,7% с высокой достоверностью обратились к ЭКО в этот же срок.

Используя формулу для объединения вероятностей и полагая в данном случае события независимыми (операция в связи с планированием беременности не находится в прямой зависимости от какой-либо ургентной операции в жизни пациентки), получили величину в 48,1% (оптимальный диапазон промежуточных значений 44-50%). Таким образом, ожидаемо, что в интервале 0-3 лет, как минимум, 44% пациенток подверглись каким-либо повторным операциям, в которых была проведена оценка выраженности спаечного процесса.

Сопоставляя с расчетным значением подгруппы для повторных лапароскопий у 40 пациенток, и ожидаемой частотой в 44% операций в интервале 0-3 года в общей проспективной выборке, получили, что ее объем составил 82 пациентки. Учитывая дополнительные непредвиденные обстоятельства и возможные сдвиги в статистических оценках, было принято решение расширить проспективную выборку до 100 человек и распределить их по 50 пациенток в группы ОГ и ГС.

В ходе ретроспективного анализа были идентифицированы факторы риска, способствующие развитию спаечного процесса. Эти результаты стали основой для создания балльной шкалы, позволяющей оценивать степень выраженности спаечного процесса, что может повлиять на выбор тактики хирургического вмешательства. Шкала риска разработана на основе вклада каждого отдельного параметра в общий показатель.

Данные, полученные в процессе ретроспективного анализа, послужили основанием для расчёта объёма выборки проспективного исследования, который был определен как $n=100$, разделенных на две равные по количеству пациенток группы ($n=50$), у которых по разработанной балльной шкале выявлен средний, высокий и очень высокий риск развития СП.

Одним из важных вопросов современной ургентной хирургии является ведение пациенток со спаечной болезнью органов малого таза. Адгезивный послеоперационный процесс имеет первостепенное значение для потери фертильности, развития спаечной кишечной непроходимости, формирования синдрома хронической тазовой боли, что нарушает качество жизни пациентки,

ведет к сексуальным дисфункциям, снижению работоспособности, психоэмоциональным расстройствам на фоне неспособности к рождению детей.

Морфологическому исследованию в нашей работе подлежали спайки, полученные у 100 пациенток при повторном ургентном оперативном гинекологическом вмешательстве. Наиболее частыми нозологиями в нашем исследовании были: эктопическая (трубная) беременность, разрыв кисты желтого тела яичника, перекручивание яичника, ножки яичника и маточной трубы, а также разрыв эндометриоидной кисты.

При рутинном гистологическом исследовании ткань спаек, удаленных при ургентном оперативном вмешательстве, представляла собой сложную структуру комбинированного строения. В нашем исследовании выявлены определенные характерные особенности строения спайки у таких пациенток.

Тело спайки было образовано массивом соединительной ткани, покрытым полностью или частично мезотелием.

Мезотелий, покрывающий спайку, располагался в виде монослоя клеток, и часто формировал мелкие узлы пролифераты. Соединительная ткань спайки в основном была представлена грубоволокнистой фиброзной тканью с выраженным отеком, очагами разволокнения, а также фокусами фибриноидного набухания и гиалиноза. В соединительной ткани располагались множественные кровеносные сосуды различного калибра, иногда с явлениями артериолосклероза и гиалиноза. Обращали на себя внимание выраженные гемодинамические расстройства в ткани спаек, удаленных на фоне экстренной гинекологической патологии невоспалительного генеза. Большинство кровеносных сосудов были расширены, переполнены кровью. В отдельных случаях обнаруживались периваскулярные кровоизлияния, а также явления стаза и формирование микротромбов.

Обязательным компонентом клеточного состава спайки были клетки воспалительного ряда. Мононуклеары и отростчатые макрофаги располагались в спайке преимущественно в виде периваскулярных скоплений, реже распределялись в спайке диффузно.

В ткани спаек в большинстве наблюдений даже на микроскопическом уровне обнаруживались нервные волокна. Нервы включали как миелинизированные, так и немиелинизированные аксоны и часто, но не всегда, были связаны с кровеносными сосудами.

В единичных случаях в ткани спаек была обнаружена жировая ткань, в виде крупных массивов или единичных клеток.

В материале, полученном от пациенток с эндометриозом из основной группы (n=28), в ткани спаек определялись мелкие очаги эндометриоидных гетеротопий. Такие очаги представляли собой мелкие участки стромы эндометрия, иногда с наличием железоподобных тубулярных структур. В окружающей ткани определялись гранулы золотисто-коричневого пигмента, скопления клеток воспалительного ряда и выраженный фиброз.

Спайки, ассоциированные с наружным генитальным эндометриозом, характеризовались более выраженными склеротическими процессами, участками отложения золотисто-бурого пигмента (гемосидерин) и массивными лимфоидными инфильтратами. Такие инфильтраты располагались как очагово, преимущественно периваскулярно, так и в виде массивных диффузных инфильтратов по всей ткани спайки.

Материалом для гистологического и иммуногистохимического исследования у женщин контрольной группы, были фрагменты маточных труб, покрытые мезосальпингсом. При рутинной окраске гематоксилином и эозином, маточная труба имела типичное гистологическое строение. Покрывающий ее мезосальпингс представлял собой тонкий слой рыхлой волокнистой соединительной ткани, и монослой мезотелия. В соединительной ткани отмечалось очаговая слабо выраженная гиперемия, располагались единичные мононуклеары.

Целью проведенного иммуногистохимического исследования была альфа-цепь высокоаффинного гетеротримерного рецептора ИЛ-2 CD25+, который экспрессировался в активированных циркулирующих иммунных комплексах и регуляторных Т-клетках. Они представляли собой эффекторные CD4+ Т-клетки в стадии активации [40-42, 77, 178]. Единовременно изучался класс I скванджер-

рецепторов, которые экспрессировались на М-(Hb) макрофагах и М2 макрофагах. Известно, что выделение CD163+ на моноцитах индуцирует выделение провоспалительных цитокинов [40-41, 104, 108, 135, 165], в связи с чем изучалась экспрессия CD163+.

Иммуногистохимическое исследование с избранными маркерами CD25+ и CD163+ дало негативную реакцию (отсутствие экспрессии).

В ткани тазовых перитонеальных спаек при всех ургентных патологиях отмечалась высокая концентрация CD163+ позитивных клеток. Количественный анализ показал, что число таких клеток составляет в горячих точках $34,2 \pm 0,6$.

В 28 случаях на фоне наружного генитального эндометриоза были выявлены при гистологическом исследовании CD163+-клетки, количество которых составило $70,0 \pm 1,2$.

Иммуногистохимическое исследование ткани тазовых перитонеальных спаек с CD25+ дало негативный результат с полным отсутствием экспрессии данного маркера. Исключение составляли случаи с верифицированным в спайке эндометриозом. В наших наблюдениях обнаруживались очаговые скопления CD25+ клеток с выраженной цитоплазматической реакцией. Число CD25+ клеток составляло в этих наблюдениях $18,8 \pm 0,3$.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем CD25+ и выраженностью спаечного процесса ($r=0,23$; $t=2.37$, $p=0,020$), и аналогично для CD163+ и выраженностью спаечного процесса ($r=0,26$; $t=2.61$, $p=0,010$), что подтверждает их роль в формировании спаек и указывает на патогенетическую обоснованность применения иммуномодулирующей терапии в раннем послеоперационном периоде.

В ткани спаек, удаленных на фоне ургентной гинекологической патологии, отмечались выраженные гемодинамические расстройства, в виде отека, полнокровия и кровоизлияний, а также явления стаза и формирование микротромбов.

Спайки, ассоциированные с наружным генитальным эндометриозом, характеризовались более выраженными склеротическими процессами, участками

отложения золотисто-бурого пигмента (гемосидерин) и массивными лимфоидными инфильтратами.

Иммуногистохимическое исследование ткани спаек пациенток с ургентной гинекологической патологией выявило ряд особенностей. CD163+ достаточно ярко экспрессировался во всех наблюдениях. При этом, самым высоким было количество CD163+ клеток у пациенток со спаечным процессом развившемся на фоне эндометриоза. Вероятно, высокая экспрессия белка CD163+ в спайках при эндометриозе, обусловлена тем, что этот белок участвует в очищении организма от комплексов гемоглобин-гаптоглобин, а также в эндоцитозе этих комплексов. Эндометриоз сопровождается формированием множественных, различной степени выраженности кровоизлияний в тканях, что приводит к накоплению в очагах эндометриоза и прилежащих тканях M2-CD163+ клеток. M2-альтернативно активированные макрофаги, экспрессирующие скванджер-рецептор CD163+, обладают иммуномодулирующим, толерогенным и противовоспалительным эффектом. Также CD163+ макрофаги способствуют ангиогенезу и ремоделированию в ткани, что объясняет их высокую экспрессию в тканях спаек.

Активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с антителами к CD25+, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек обнаруживаются только в случаях, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом. В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25+- клетки в ткани спаек обнаружены не были. CD25+-лимфоциты обладают свойством подавлять активацию аутореактивных Т-клеток, таким образом предотвращая (или снижая) аутореактивность (аутоиммунное воспаление).

Установлено, что хроническое воспаление при эндометриозе является триггером разбалансировки иммунной системы, приводя к повышению аутореактивности [2, 41]. Возможно, высокая концентрация в очагах эндометриоза CD25+ лимфоцитов направлена на подавление высокого уровня иммунореактивности у таких пациенток и является их косвенным маркером.

Таким образом, в тканях тазовых спаек, удаленных на фоне экстренной гинекологической патологии, на местном уровне выявлен значительный дисбаланс

иммунорегуляторных процессов, характеризующихся нарушением функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Согласно дизайну в проспективное исследование были включены 100 пациенток, разделенные на две равные по количеству женщин группы: основная группа (ОГ) (n=50) и группа сравнения (ГС) (n=50), у которых по разработанной нами балльной шкале был выявлен средний, высокий и очень высокий риск развития СПОМТ. В каждой из групп выделены подгруппы с наличием и без эндометриоза (в ОГ с эндометриозом n=12, в ГС с эндометриозом n=16). В контрольную группу (КГ) вошли 20 женщин, относящихся к I группе здоровья, обратившиеся с целью добровольной хирургической стерилизации, ввиду необходимости завершения репродуктивной функции, которые не состояли на учете у гинеколога, не имели в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз и различные хирургические вмешательства, в том числе не относящиеся к гинекологической сфере.

Средний возраст пациенток в проспективных группах составил $29,95 \pm 7,17$ лет. В ОГ и ГС различия показателей возраста не были выраженными и значимыми, медиана в ОГ составила – 30 лет, а в ГС – 33 года. Значения в контрольной группе существенно отличались от таковых в остальных группах ($p < 0,001$).

В КГ средний возраст пациенток существенно отличался от проспективных групп, что обусловлено критериями включения в данную группу, куда вошли пациентки, обратившиеся для добровольной хирургической стерилизации, необходимым условием которой, в соответствии с законодательством Российской Федерации, возраст женщины должен быть более 32 лет при наличии в семье одного ребёнка и более, либо при наличии в семье двоих и более детей без ограничений по возрасту. Это также объясняет отличия в исследуемых проспективных группах, где количество детей преобладало в контрольной группе ($p < 0,001$).

По этиологическому фактору, явившемуся причиной госпитализации в ургентном порядке существенных различий в ОГ и ГС не было. В ОГ вошло на 6% больше пациенток с кистами различной этиологии в сравнении с ГС и на 8%

меньше пациенток с эндометриозом, а пациенток с эктопической беременностью всего на 2% больше в ОГ. Отсутствие существенных различий по морфологии в изучаемых группах, позволило получить достоверные результаты применения предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Отмечены следующие существенные различия. В основной группе 98% пациенток предъявляли жалобы на болезненные менструации, в группе сравнения данные жалобы были только у 6% пациенток ($p < 0,001$).

Отягощенный хирургический анамнез в основной группе и группе сравнения был у 100% пациенток, что обусловлено критериями отбора пациенток в исследуемые группы ($p \geq 0,05$). Показаниями для проведения оперативного вмешательства были urgentные ситуации в анамнезе, связанные с хирургическими, акушерскими и гинекологическими этиологическими факторами.

Существенных различий в группах по этиологическому фактору не выявлено, в основном причиной первичного вмешательства в обеих группах были аппендэктомия в 48% случаев в основной группе и 46% в группе сравнения, частота резекций яичника также существенно не различалась – 32% в основной группе и 30% в группе сравнения, а частота кесарева сечения составила в обеих группах по 6%.

Не отмечено существенных различий между группами по применению контрацепции, количеству родов, аборт, выкидышей и внематочных беременностей. В основной группе только каждая пятая пациентка использовала различные методы контрацепции (20%), в группе сравнения - 22%. Роды в анамнезе имели 62% пациентки основной группы и 52% – группы сравнения, аборты – 27% и 24% в основной и группе сравнения, соответственно, выкидыши – 20% и 8% по группам, соответственно ($p \geq 0,05$). Полученные данные соответствуют общей тенденции в России: на 7% уменьшилось число процедур по прерыванию беременности – в 2023 году их было проведено 467586 против 503809 в 2022 году, как свидетельствуют данные Росстата [56]. Это, с одной стороны, позволяет судить об эффективности программы, направленной на сохранение каждой беременности

В основной и группе сравнения выявлены существенные различия в инфекционных гинекологических заболеваниях в анамнезе. В основной группе у 96% пациенток в анамнезе был диагностирован вагинит различной этиологии, в группе сравнения таких данных в анамнезе не обнаружено ($p < 0,001$). Из воспалительных заболеваний в структуре с высокой долей значимости преобладали: в основной группе сальпингит был диагностирован у 94% пациенток, в группе сравнения пациентки с данной нозологией не встречались; урогенитальный уреаплазмоз и хламидиоз – 98% и 0% и 58% и 0%, соответственно в основной группе и группе сравнения ($p < 0,001$).

Учитывая низкий уровень барьерной контрацепции в обеих группах, полученные результаты могут отражать не реальное положение дел, а проблемы догоспитального звена в обследовании пациенток. Отсутствие просветительных мероприятий, направленных на информированность пациенток об опасности promiscuiteta и необходимость использования надежной контрацепции, является общегосударственной проблемой. Низкий уровень комплаентности пациенток к диспансерному наблюдению и обследованию позволяет предположить, что в ГС при своевременном и квалифицированном обследовании могут быть выявлены те же факторы риска, что потребует проведения комплекса профилактических мероприятий спаечного процесса. Внедрение модифицированной методики должно быть, в последующем, рассмотрено для всех групп наблюдения, с целью сохранения фертильности и улучшения результативности проведенного оперативного лечения. Это особенно актуально в аспекте действующей политики государства, направленной на повышение рождаемости.

Также в основной группе у всех пациенток диагностированы заболевания соединительной ткани в 100% случаев относительно группы сравнения, где данная нозология не встречалась (0%) ($p < 0,001$).

Нами не отмечено существенных различий в исследуемых группах по степени распространенности спаечного процесса органов малого таза. Однако, II степень спаечного процесса была преобладающей в основной группе у 96% женщин и у 82% - в группе сравнения ($p \geq 0,05$).

Также не выявлено статистически значимых различий в основной группе и группе сравнения по количеству пациенток с отдаленным морфологическим контролем 32% и 36% соответственно ($p \geq 0,05$).

В анализируемых группах не отмечено существенных различий в возрасте начала половой жизни: медиана составила 18 лет; в наступлении менархе – медиана 13 лет, длительность цикла – медиана 28 дней, в количестве детей – медиана 1 ($p \geq 0,05$).

Пациенткам на дооперационном этапе проводилось тестирование по оценке факторов риска спаечного процесса в малом тазу, согласно разработанной нами балльной шкале. В ОГ и ГС были включены пациентки, имеющие высокие факторы риска по развитию спаечного процесса органов малого таза - медиана составляет 8 баллов ($\geq 0,05$).

Мы не получили достоверной разницы по длительности оперативного вмешательства в исследуемых группах: медиана основной группы составила 39 минут, группы сравнения – 33 минуты ($p \geq 0,05$). Аналогичные данные получены и по объёму кровопотери во время операции в группах: медиана – 150 мл в обеих группах ($p \geq 0,05$).

Статистически значимыми оказались различия по группам в длительности нахождения пациенток в стационаре после ургентного оперативного вмешательства: при медиане 3 в обеих группах, в группе сравнения в отличие от основной группы верхний квартиль был больше и составил 4 ($p \geq 0,001$), что свидетельствует о более длительном пребывании части пациенток в стационаре из группы сравнения.

Клиническая эффективность предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий в отдаленном послеоперационном у пациенток проспективных групп оценивалась по частоте и выраженности спаечного процесса органов малого таза по данным повторной лапароскопии; успешной реализации репродуктивной функции в послеоперационном периоде; восстановлению качества жизни пациенток, перенесших повторные ургентные оперативные вмешательства;

по иммуногистохимическому исследованию состояния некоторых звеньев местного иммунитета в ткани спаек при urgentных операциях в гинекологии.

По данным разных авторов, в 20–50% случаев спаечный процесс органов малого таза может быть причиной нарушения репродуктивной функции, и даже приводить к бесплодию. Это может быть связано не только с нарушением анатомии маточных труб, но и подавлением роста фолликулов в яичнике за счет параовариальных и перитубарных спаек [120].

Индукция суперовуляции в протоколах ЭКО в большинстве случаев бывает бесполезной у пациенток с выраженными степенями спаечного процесса [63, 116], что вероятно связано с нарушением кровоснабжения яичников, их последующей ишемизацией и развитием воспалительного процесса, замыкающего порочный круг. Перитубарные и интратубарные спайки оказывают влияние на нормальную перистальтическую активность маточных труб и транспорт яйцеклетки. Такие нарушения приводят не только к нарушению репродуктивной функции, но и к высокой частоте внематочной беременности.

В каждой из проспективных групп часть пациенток подверглись проведению повторного urgentного лапароскопического вмешательства по различным показаниям, что позволило нам оценить частоту встречаемости и степень выраженности послеоперационного спаечного процесса, а также провести оценку эффективности предложенного КЛПМ. В каждой из групп было повторно прооперировано по 20 женщин.

При проведении первичного вмешательств в ОГ в 30% случаев был диагностирован спаечный процесс I степени, а в 70 % случаев – спаечный процесс второй степени.

После проведенного предложенного нами комплекса лечебных мероприятий в основной группе отмечено улучшение показателей - у 35% пациенток не выявлен спаечный процесс при проведении повторной лапароскопии, на 10% уменьшился спаечный процесс II степени, что, несомненно, произошло за счет уменьшения на 60% количества пациенток со спаечным процессом II степени выраженности. Однако, спаечный процесс III стадии диагностирован у 2 пациенток, что составило

10 %, и IV стадии у 1 пациентки (5 %) случаев с эндометриозом, которые отказались от включения в терапию в послеоперационном периоде патогенетической терапии эндометриоза из-за гормонофобии.

При проведении повторной лапароскопии в исследуемых группах выявлено статистически значимое снижение частоты рецидива спаек на 33,3% (95% ДИ: 10,5%–54,6%) ($p=0,009$); в то время как в группе сравнения частота рецидивов не изменилась.

Одним из критериев эффективности предложенного нами комплекса лечебно-диагностических мероприятий по профилактике послеоперационного спаечного процесса при ургентных операциях в гинекологии явилась оценка репродуктивной функции у пациенток основной группы и группы сравнения в отдаленном послеоперационном периоде, а также результаты контрольной лапароскопии, доказывающие его отсутствие или снижение степени его тяжести.

Оценивалась частота наступления беременности в естественном цикле после проведенного лечения в течение 12 месяцев у пациенток с репродуктивными планами и с I–II степенью спаечного процесса органов малого таза.

В основной группе у 36% пациенток наступила беременность в течение 12 месяцев после проведенного повторного ургентного оперативного вмешательства с использованием предложенного нами алгоритма, тогда как в группе сравнения беременность наступила только у 6% пациенток.

Отмечено повышение частоты наступления беременности в основной группе на 30,0% (95% ДИ: 14,3%–44,4%) ($p<0,001$), что позволяет сделать вывод об эффективности предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

У 2 пациенток в основной группе беременность прервалась в сроке до 12 недель ввиду наличия генетической патологии абортусов, выявленной при проведении кариотипирования.

В группе сравнения у двух пациенток наступила повторная внематочная беременность.

При проведении диссертационной работы уделялось внимание оценке качества жизни пациенток, перенесших повторные ургентные оперативные вмешательства, для чего применялся ряд шкал.

Оценка болевого синдрома проводилась с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), оценивающей по 10 бальной шкале интенсивность болевого синдрома в первые сутки после операции и при выписке из стационара. Для переменной «Оценка боли», которая измерялась лишь дважды, использовали критерий Вилкоксона. Получены результаты, в которых отмечена значительно более низкая интенсивность болевого синдрома в ОГ ($p_{ог-гс} < 0,001$). Так в первые сутки после операции в ОГ оценка по шкале ВАШ $7,76 \pm 0,12$, в то время как в ГС в первые сутки результат $3,54 \pm 0,18$ ($p < 0,001$), при выписке в ОГ оценка боли $0,38 \pm 0,19$, что значительно ниже, чем в ГС $1,50 \pm 0,13$ ($p < 0,001$).

Это может быть обусловлено рядом факторов. В первую очередь – влиянием противоспаечного геля, механически разделяющего поврежденную поверхность и уменьшающего трение [37, 94, 215]. А кроме того, послеоперационная боль – это совокупность соматической, висцеральной, нейропатической составляющих, где операционная травма в сочетании с местной воспалительной реакцией активируют ноцицепторы. Воспалительная составляющая боли поддерживается цитокинами, усугубляя воздействие цитокинов на ноцицептивные рецепторы, передающие сигнал из участка повреждения в спинной мозг, поэтому включение в терапию иммуномодулирующего препарат также позволяет снизить интенсивность болевого синдрома [105].

Для оценки базовой активности в повседневной жизни применялась шкала Катца (the activities of daily living (ADLs)). Первому наблюдению соответствовали 1 сутки после операции; второму – день выписки; третьему – 1 месяц после оперативного лечения.

Получены статистически значимые различия в основной и группе сравнения. В первые сутки и при выписке показатели были лучше в ОГ и ГС ($p < 0,001$). Это позволяет сделать вывод о том, что пациентки в основной группе при применении

КЛПМ быстрее вернулись к привычному образу жизни. Через месяц в двух группах статистически значимых различий уже не обнаруживалось.

При оценке качества жизни по шкале оценки степени тяжести астении Fatigue Severity Scale (FSS), также первому наблюдению соответствовали 1 сутки после операции; второму – день выписки; третьему – 1 месяц после оперативного лечения. Учитывая, потенциальный эффект миорелаксантов, потенцирующий усталость в послеоперационном периоде проводилась оценка степени тяжести астении [28]. Следует отметить, что на фоне проводимого КЛМП в ОГ в первые сутки отмечались значительно более лучшие показатели, чем в ГС ($p < 0,001$), что сохранялось и при выписке ($p < 0,001$). Через месяц различия были не столь существенны ($p \geq 0,05$).

При оценке по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) первому наблюдению соответствовали 1 сутки после операции; второму – день выписки; третьему – 1 месяц после оперативного лечения. Обнаружены статистически значимые различия между группами ОГ и ГС как в первые сутки, при выписке и через месяц ($p < 0,001$).

Опросника PSR (Postdischarge Surgical Recovery Scale) — используемый для оценки уровня восстановления пациентов после выписки, в котором первому наблюдению соответствовали 1 сутки после операции; второму – день выписки; третьему – 1 месяц после оперативного лечения также продемонстрировал существенные различия в группах ОГ и ГС как в первые сутки, так при выписке и через 1 месяц ($p < 0,001$).

Все пациентки проспективных групп находились под нашим наблюдением в течение 12 месяцев. 40 пациенткам (по 20 человек в каждой) из обеих групп, которые были прооперированы повторно в ургентном порядке по различным показаниям, было проведено контрольное ИГХ исследование тканей спаек, взятых интраоперационно, с последующим определением маркеров CD25+, CD163+ в промежутке 6–12 месяцев после первичной лапароскопии.

После проведенного КЛМП в ткани спаек, полученных у пациенток основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС), были выявлены следующие количественные

показатели CD163+ клеток. В основной группе отмечалось снижение количества CD163+ клеток, как в наблюдениях с эндометриозом ($48,1 \pm 2,8$), так и без него ($12,9 \pm 1,4$) $p_{34} < 0,001$, $t_{34} = 11,9$.

В группе сравнения, у пациенток, которым проводилась стандартная терапия, также отмечалось снижение количества CD163+ клеток, как в наблюдениях с эндометриозом ($60,9 \pm 4,1$), так и без него ($25,1 \pm 0,8$), однако значительно менее выраженное $p_{56} < 0,001$, $t_{56} = 13,3$.

Экспрессия CD25+ наблюдалась только в спайках пациенток с очагами эндометриоза. В основной группе на фоне оптимизированного лечения число CD25+ клеток у таких пациенток составило $10,9 \pm 0,6$, а в группе сравнения, получавших стандартную терапию соответственно $16,4 \pm 1,5$.

Иммуногистохимическое исследование ткани спаек пациенток основной группы и группы сравнения выявило ряд ярких особенностей.

Нами было отмечено, что экспрессия CD25+ определяется только в ткани спаек у пациенток с эндометриоидными гетеротопиями. В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25+ в ткани спаек не экспрессировался.

CD163+ достаточно ярко экспрессировался во всех наблюдениях. Количество CD163+ клеток самым высоким было у пациенток со спаечным процессом на фоне эндометриоза до проведения лечения ($70,0 \pm 1,2$).

При применении КЛМП у пациенток (основная группа) отмечалось значительное снижение количества CD163+ клеток. У пациенток с эндометриоидными гетеротопиями в 1,5 раза, у пациенток со спаечным процессом другой этиологии в 2,7 раза. При проведении стандартной терапии (группа сравнения) уровень CD25+ оставался практически неизменным, а в основной группе снижался в 1,8 раза.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с CD25+, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек обнаруживаются только в случаях, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом. Большая

концентрация этих клеток может свидетельствовать о высоком уровне иммунореактивности у таких пациентов.

Таким образом, предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение образования послеоперационных спаек при проведении ургентных гинекологических операций с применением противоспаечного биосовместимого геля Реформ и иммуностропного препарата Галавит® способствует снижению макрофагальной активности и замедлению темпов ремоделирования тканей и спайкообразования.

ВЫВОДЫ

1. На основании ретроспективного анализа медицинской документации установлено, что частота встречаемости послеоперационного спаечного процесса органов малого таза у пациенток с urgentными вмешательствами в анамнезе составила 89,0% в структуре интраоперационных диагнозов на фоне выявленных дополнительных этиологических факторов риска: неинфекционные гинекологические заболевания ($\phi=0,15$, $p=0,003$), инфекционные заболевания женских половых органов ($\phi=0,12$, $p=0,014$), инфекционные заболевания мочевыделительной системы ($\phi=0,11$, $p=0,026$), хронические заболевания соединительной ткани ($\phi=0,11$, $p=0,025$), наличие вторичной или первичной дисменореи ($\phi=0,29$, $p<0,001$). Предложенная балльная шкала оценки риска формирования послеоперационных спаек позволяет выделить группы пациенток по развитию рецидива спаечного процесса и спрогнозировать их исход.

2. Активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с CD25+, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек обнаруживались только в случаях, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом. В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25+ в ткани спаек не экспрессировался. Уровень скванджер-рецептора CD163+ в ткани спаек был существенно выше у пациенток с эндометриозом ($70,0\pm 1,2$), в сравнении без эндометриоза ($34,2\pm 0,6$) ($t=8,1$, $p<0,001$). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем CD25+ ($r=0,23$; $t=2,37$, $p=0,020$) и CD163+ ($r=0,26$; $t=2,61$, $p=0,010$), и степенью выраженности спаечного процесса, что указывает на их роль в образовании спаек и патогенетически обосновывает использование иммуномодуляторов в раннем послеоперационном периоде.

3. Разработанный комплекс лечебно-профилактических мер направлен на раннее выявление факторов риска развития послеоперационного спаечного процесса в органах малого таза, регулирование его патогенетических механизмов

после ургентных гинекологических операций, активизацию иммунорегуляторных механизмов клеточного и гуморального звеньев иммунитета в раннем послеоперационном периоде, и имеет практическую направленность.

4. Определена положительная динамика изученных компонентов клеточно-гуморального звена иммунитета в ткани спаек после ургентных гинекологических операций с использованием предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий (статистически значимое снижение показателей CD25+, CD163+ в ткани спаек у пациенток основной группы ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно).

5. Эффективность предложенного комплекса мер по профилактике спаек после повторных ургентных гинекологических операций, подтверждается статистически значимым снижением частоты рецидива спаек на 35,0% (95% ДИ: 15,1%-58,1%) ($p = 0,008$), повышением частоты наступления беременности на 30,0% (95% ДИ: 14,3%-44,4%) ($p < 0,001$); уменьшением интенсивности боли по шкале ВАШ ($p < 0,001$) в раннем послеоперационном периоде и улучшением восстановления после выписки по шкале PSR ($p < 0,001$) в позднем послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования риска развития послеоперационного спаечного процесса у пациенток, поступающих в ургентном порядке в гинекологический стационар, необходимо использовать разработанную балльную шкалу факторов риска. При высоком риске спайкообразования (выше 3 баллов) с профилактической целью следует применять комплекс предложенных лечебно-профилактических мер, включающий барьерные и иммуномодулирующие препараты после ургентных гинекологических операций.

2. Комплекс мер по профилактике образования послеоперационных спаек при проведении ургентных гинекологических операций, включает в себя:

- применение биполярного коагулятора при разъединении спаек во время операции;
- введение в брюшную полость в конце операции противоспаечного геля «Реформ» в дозировке 5,0 мл на операцию;
- назначение иммуномодулятора Галавит® через сутки после операции по следующей схеме: 5 инъекций в дозе по 100 мг через 48 часов 5 инъекций и 5 инъекций по 100 мг с интервалом в 72 часа.

3. Контроль эффективности предложенного комплекса проводить по опросникам госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и шкале оценки степени тяжести астении Fatigue Severity Scale (FSS), PSR (Postdischarge Surgical Recovery Scale) через 1 месяц после оперативного вмешательства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР	- абсолютный риск
БП	- брюшная полость
ВАШ	- визуальная аналоговая шкала
ВКМ	- внеклеточный матрикс
ВМС	- внутриматочная спираль
ВРТ	- вспомогательные репродуктивные технологии
ГБУЗ РК	- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым
ГК	- гиалуроновая кислота
ГКС	- глюкокортикостероиды
ГРЛС	- Государственный реестр лекарственных средств
ГС	- группа сравнения
ДИ	- доверительный интервал
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТП	- дорожно-транспортное происшествие
ДХС	- добровольная хирургическая стерилизация
ЖКБ	- желчнокаменная болезнь
ИГХ	- иммуногистохимическое исследование
ИЛ	- интерлейкины
ИММ	- ингибиторы матриксных металлопротеиназ
КГ	- контрольная группа
КЖ	- качество жизни

КЛПМ	- комплекс лечебно-профилактических мероприятий
КОК	- комбинированные оральные контрацептивы
М1	- макрофаги 1-го типа
М2	- макрофаги 2-го типа
МЕ	- медиана
МЗ РК	- Министерство Здравоохранения Республики Крым
Мл	- миллилитры
МФ	- макрофаги
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
НПЖ	- начало половой жизни
ОВ	- оперативное вмешательство
ОГ	- основная группа
ПАР	- повышение абсолютного риска
ПГК	- полигликолевая кислота
ПВС	- поливиниловый спирт
ПМК	- полимолочная кислота
ПС	- перитонеальные спайки
ПТЭФ	- политетрафторэтилен
ПЭГ	- полиэтиленгликоль
РФ	- Российская Федерация
СПОМТ	- спаечный процесс органов малого таза
США	- Соединенные Штаты Америки
ФГАОУ	- Федеральное государственное автономное образовательное
ВО	учреждение высшего образования

ФСЗ	- Федеральная группа по надзору в сфере здравоохранения
ADLs	- the activities of daily living
CAS	- Chemical Abstracts Service
CD	- cluster of differentiation
ECM	- extracellular matrix
FSS	- Fatigue Severity Scale
GM-CSF	- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HADS	- Hospital Anxiety and Depression Scale
HIF-1a	- Hypoxia-inducible factor 1-alpha
M-CSF	- macrophage colony-stimulating factor
MMP	- matrix metalloproteinases
NF-kB	- NF-kb-nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NOS	- Nitrous Oxide System
PAI-1	- plasminogen activator inhibitor-1
PRS	- Post-discharge Surgical Recovery scale
Rho-kinase	- Rho-associated protein kinase
SCAR	- surgery and Clinical Adhesions Research
TGF-B	- transforming growth factor beta
TIMP	- tissue inhibitor of metalloproteinase
tPA	- tissue-type plasminogen activator
TNF- α	- tumor necrosis factor – α
VEGF	- vascular endothelial growth factor
VAS Pain	- Visual Analog Scale for Pain

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адгезивный процесс брюшной полости как фактор риска развития послеоперационных кишечных свищей / Н. И. Аюшинова, Е. Е. Чепурных, И. А. Шурыгина, Е. Г. Григорьев // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2019. — № 6. — С. 128–132.
2. Алексеев, А. А. Особенности экспрессии ФНО- α и ИЛ-1 в тканях спаек малого таза у женщин репродуктивного возраста / А. А. Алексеев, А. Н. Сулима, А. А. Давыдова // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. — 2015. — Т. 4, № 55. — С. 51–53.
3. Алексеев, А. А. Современные представления об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста / А. А. Алексеев, А. Н. Сулима // *Медицинский вестник Юга России*. — 2016. — № 1. — С. 4–14.
4. Алиев, С. Р. Первый опыт применения противоспаечной коллагеновой мембраны при операциях на органах брюшной полости и малого таза / С. Р. Алиев, С. В. Силуянов // *Русский медицинский журнал*. — 2015. — № 13. — С. 789.
5. Апробация и валидизация русскоязычной версии опросника «Postdischarge Surgical recovery Scale» среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство на артериях нижних конечностей / П. Г. Онучин, С. Л. Валов, А. В. Вишняков [и др.] // *Вятский медицинский вестник*. — 2023. — № 2 (78). — С. 37–43.
6. Ахметзянов, Ф. Ш. Спаечный процесс как проблема абдоминальной оперативной онкологии / Ф. Ш. Ахметзянов, В. И. Егоров, Л. Е. Анхимова // *Сибирский онкологический журнал*. — 2018. — № 2. — С. 95–103.
7. Бадасян, А. Н. Профилактика избыточного спайкообразования в брюшной полости на фоне антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде / А. Н. Бадасян, О. С. Олифирова // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. — 2019. — Т. 78, № 2. — С. 51 – 52.

8. Белодурина, А. Д. Эндоскопическая хирургия - этапы становления, проблемы и пути развития / А. Д. Белодурина // Вестник СМУ. — 2016. — Т. 4, № 15. — С. 121–124.
9. Бен Салха, М. Методы диагностики послеоперационного спаечного процесса в малом тазу у женщин с хронической тазовой болью на фоне недифференцированной дисплазии / М. Бен Салха, Н. Б. Репина, Д. М. Дмитриева // Вестник Авиценны. — 2018. — № 1. — С. 13–19.
10. Березина, Д. А. Роль окислительного стресса в женской репродуктивной системе: обзор литературы / Д. А. Березина, Е. В. Кудрявцева, И. В. Гаврилов // Пермский медицинский журнал (сетевое издание "Perm medical journal"). — 2023. — Т. 40, № 4. — С. 62–72.
11. Бикбулатова, Л. Ф. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии / Л. Ф. Бикбатулова, М. А. Кутлубаев, Л. Р. Ахмадеева // Медицинский вестник Башкортостана. — 2012. — № 1. — С. 37–42.
12. Биodeградируемые противоспаечные мембраны с антибактериальными свойствами для применения в хирургии / Ю. А. Кудрявцева, А. Ю. Каноныкина, Д. К. Шишкова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2023. — Т. 12, № 4S. — С. 80–89.
13. Богданова, И. М. Функциональная и фенотипическая характеристика классических (M1) и альтернативно активированных (M2) макрофагов и их роль в течение нормальной и патологической беременности (обзор литературы). / И. М. Богданова, М. Н. Болтовская // Проблемы репродукции. — 2019. — Т. 25, № 5. — С. 110–118.
14. Бондаревский, И. Я. Роль полимерных синтетических материалов в ритие послеоперационного адгезиогенеза брюшины (экспериментальное исследование) / И. Я. Бондаревский, М. С. Шалмагамбетов, В. Н. Бордуновский // Acta Biomedica Scientifica. — 2018. — № 3. — С. 181–187.
15. Бондаревский, И. Я. Современное состояние проблемы прогнозирования и профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины

(обзор литературы) / И. Я. Бондаревский, М. С. Шалмагамбетов, В. Н. Бордуновский // Уральский медицинский журнал. — 2018. — № 1. — С. 69–78.

16. Борис, Д. А. Применение противоспаечных гелей в гинекологии / Д. А. Борис, И. А. Аполихина, К. А. Х. Бартус // Женское здоровье и репродукция. — 2023. — Т. 6, № 61. — С. 16–19.

17. Брусенцова, А. Е. Функциональная активность нейтрофилов и макрофагов при экспериментальном пародонтите и хроническом болевом синдроме / А. Е. Брусенцов, Ю. Д. Ляшев, Н. В. Цыган [и др.] // Российский журнал боли. — 2022. — Т. 20, № 2. — С. 5 - 10.

18. Валидация русскоязычной версии Госпитальная шкал тревоги и депрессии в общей популяции / М. А. Морозова, С. С. Потанин, А. Г. Бениашвили [и др.] // Профилактическая медицина. - 2023. — Т. 26, № 4. — С. 7–14.

19. Влияние GCMAF-RF на EX VIVO поляризацию макрофагов, активацию дендритных клеток и продукцию цитокинов клеткам цельной крови человека / С. С. Кирикович, Е. В. Левитес, Е. В. Долгова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2021. — № 2. — С. 257–271.

20. Влияние азатиоприна на формирование спаечного процесса брюшной полости в эксперименте / Д. Б. Аужанов, М. Ж. Аймагамбетов, Ж. А. Жагипарова, Y. Noso // Новости хирургии. — 2019. — № 4.— С. 369–377.

21. Влияние лекарственных препаратов, депонированных в средстве «Мезогель», на его противоспаечную активность в эксперименте / И. Н. Звягина, О. Г. Фролова, В. А. Липатов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 6. — С. 89.

22. Влияние хирургического лечения на фертильность у пациенток с эндометриозными кистами / А. А. Федоров, А. А. Попов, К. В. Краснопольская, и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2022. — Т. 22, № 5. — С. 56–61.

23. Возможна ли диагностика перитонеальных спаек с применением магнитно-резонансной и компьютерной томографии до проведения абдоминальной операции? / В. П. Армашов, А. М. Белоусов, М. В. Вавшко [и др.] // Инновационная медицина Кубани. — 2023. — Т. 8, № 1. — С. 97–102.

24. Галашева, Е. Д. Адаптация на русскоязычной выборке опросника П. О'Коннора, направленного на диагностику энергичности и усталости / Е. Д. Галашева, Е. С. Поповичева, Д. П. Талов // Современная зарубежная психология. — 2023. — Т. 12, № 13. — С. 149–162.
25. Гаспаров, А. С. Прогноз возможен! Шкала оценки риска спайкообразования в малом тазу / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская, Д. Уайсман // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2012. — № 5. — С. 79–83.
26. Гизингер, О. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодулятора Галавит® в терапии микс-инфекций генитального тракта / О. Гизингер, Ю. Нефедьева // Врач. - 2015. — № 1. — С. 40–43.
27. Гречканев, Г. О. Опыт применения полиоксидония в гинекологической практике / Г. О. Гречканев, Н. Н. Никишов, А. С. Коротков // Медицинский альманах. — 2022. — Т. 2, № 71. — С. 21–33.
28. Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастениях Гравис / А. О. Крейс, Т. М. Алексеева, Ю. В. Гаврилова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. — 2020. — № 4. — С. 27–37.
29. Доброхотова, Ю. Э. Опыт применения противоспаечного барьера у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия / Ю. Э. Доброхотова, И. И. Гришин, А. И. Гришин // РМЖ. Мать и дитя. — 2017. — № 15. — С. 1141–1143.
30. Доброхотова, Ю. Э. Оценка риска развития спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы / Ю. Э. Доброхотова, А. Н. Сулима, Г. А. Пучкина // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 7. - С. 105–110.
31. Дубровина, С. О. Современные представления о спаечном процессе / С. О. Дубровина // Доктор.Ру. — 2016. — № 3 (120). — С. 34–38.
32. Евтушенко, Д. А. Прогнозирование и профилактика рецидива спаек после операции у пациентов с острым спаечным перитонитом, осложненным кишечной непроходимостью / Д. А. Евтушенко // Клиническая хирургия. — 2015. — № 1. — С. 13–15.

33. Еремян, З. А. История становления и развития концепции качества жизни в медицине / З. А. Еремян, О. Ю. Щелкова // Психология. Психофизиология. — 2022. — № 1. — С. 37–49.
34. Зайнетдинова, Л. Ф. Особенности местного иммунитета у женщин с эндометриозом и генитальной инфекцией / Л. Ф. Зайнетдинова, Л. Ф. Телешева, А. В. Коряушкина // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, № 1. — С. 145–158.
35. Здравоохранение в России. 2023: сборник статей / Росстат. - М., 2023. — 179 с.
36. Зиганшин, А. М. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / А. М. Зиганшин, В. А. Мудров // Гинекология. — 2019. — № 3. — С. 30–34.
37. Ибрагимова, С. Р. Профилактика и лечение спаечной болезни малого таза при трубно-перитонеальном бесплодии / С. Р. Ибрагимова // Экономика и социум. — 2020. — Т. 4, № 71. — С. 339–345.
38. Изменения индексов активности регенерации мезотелия при использовании иммунологических препаратов для профилактики спаечного процесса брюшной полости / М. С. Гомон, А. И. Конопля, В. А. Липатов [и др.] // Innova. — 2017. — Т. 3, № 8. — С. 9–11.
39. Изучение гендерных различий психологического стресса в периоперационном периоде / Н. В. Орлова, О. Е. Морунов, Я. Г. Спирякина [и др.] // Медицинский алфавит. — 2018. — Т. 1, № 3. — С. 29–32.
40. Иммунные структуры большого сальника и их роль в метастазировании злокачественных опухолей / Е. Ю. Златник, Е. М. Непомнящая, О. Е. Женило [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2019. — № 6. — С. 935–943.
41. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы / К. Н. Арсланян, Л. В. Адамян, О. Н. Логинова, Л. М. Манукян, Э. И. Харченко // Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. — Лечащий врач. — 2020. — № 4. — С. 37–47.
42. Иммунологические аспекты эндометриоза: патофизиологические механизмы, диагностика, аутоиммунитет, таргетная терапия и модуляция /

Л. В. Адамян, А. В. Алясова, Л. Г. Пивазян, А. А. Степанян // Проблемы репродукции. — 2024. — Т. 30, № 2. — С. 15–31.

43. Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром. Обзор литературы / Ш. В. Тимербулатов, У. М. Абдуллин, В. В. Викторов, [и др.] // Креативная хирургия и онкология. — 2024. — Т. 14, № 2. — С. 174–179.

44. Использование прогностических шкал в оценке периоперационных осложнений в практике врача-терапевта / Д. П. Котова, С. В. Котов, М. Ю. Гиляров, В. С. Шеменкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 17, № 2. — С. 85–91.

45. Испытываемый уровень стресса и тревоги у пациентов многопрофильного медицинского центра / А. Б. Холмогорова, М. И. Суботич, А. А. Рахманина [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2019. — Т. 8, № 4. — С. 384–390.

46. К вопросу о ранних послеоперационных осложнениях в многопрофильном стационаре (Обзор литературы) / Е. Ю. Мингалимова, С. В. Зинченко, Р. Ш. Хасанов, Л. И. Хаертдинов // Поволжский онкологический вестник. — 2022. — Т. 1, № 49. — С. 36–45.

47. К вопросу о роли иммунной системы в развитии спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) / В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, М. С. Гомон, А. М. Ефременков // Innova. — 2016. — Т. 4, № 5. — С. 29–32.

48. К вопросу профилактики спаечного процесса (обзор литературы) / Ы. А. Алмабаев, Ж. Н. Кыжыров, Н. Д. Акжолова [и др.] // Наука и мир. — 2016. — Т. 3–2, № 31. — С. 70–72.

49. Калашников, А. В. Современный взгляд на проблему спаек брюшной и плевральной полости: этиология, патологические проявления, сходство и различия, спорные вопросы профилактики / А. В. Калашников, Д. Ш. Салимов // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). — 2018. — Т. 2, № 1. — С. 27–35.

50. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы / Т. Е. Потемкина, С. В. Кузнецова, А. В. Перешеин [и др.] // Российский остеопатический журнал. — 2018. — Т. 3–4, № 42–43. — С. 98–106.
51. Качество жизни как критерий оценки эффективности реабилитационных программ у пациенток с болевой формой наружного генитального эндометриоза / Ё. Бегович, Б. Байгалма, А. Г. Солопова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2023. — № 1. — С. 92–103.
52. Киёк, М. А Оценка качества жизни гинекологических пациенток / М. А. Киёк, Г. В. Долгов // Сибирский научный медицинский журнал. — 2022. — № 1. — С. 30–40.
53. Киреева, Т. И. Эмоциональное состояние пациентов перед оперативным вмешательством на органах желудочно-кишечного тракта / Т. И. Киреева // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. — 2015. — Т. 7, № 53. — С. 34–42.
54. Клинический случай лечения послеоперационного пареза кишечника при вторичном распространенном перитоните / А. В. Самарцев, В. А. Гаврилов, М. П. Кузнецова [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2023. — Т. XL, № 4. — С. 120–126.
55. Ключко, Д. А. Влияние парциального давления кислорода в брюшной полости на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией в эксперименте (HIF-1A) / Д. А. Ключко, Д. А. Корик, С. А. Жидков // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. — 2021. — № 4. — С. 51–55.
56. Ключко, Д. А. Влияние патологического процесса в брюшной полости на экспрессию факторов роста / Д. А. Ключко, В. Е. Корик, С. А. Жидков // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2021. — Т. 16, № 4. — С. 56–61.
57. Ключко, Д. А. Влияние фибрина на развитие спаечного процесса в брюшной полости / Д. А. Ключко, А. Н. Сивец // Здравоохранение (Минск). — 2021. — Т. 11, № 896. — С. 19–23.

58. Ключко, Д. А. Интраоперационная оценка распространенности спаечного процесса в брюшной полости / Д. А. Ключко // Абдоминальная хирургия — 2021. — Т. 10, № 4. — С. 484–491.

59. Ключко, Д. А. Патогенетические предпосылки развития спаечного процесса брюшной полости / Д. А. Ключко // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 6. – С. 728–735.

60. Кондратович, Л. М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы) / Л. М. Кондратович // Вестник новых медицинских технологий. — 2014. — № 3. — С. 169–173.

61. Концепция «Быстрая Метаболическая Оптимизация» при предоперационной подготовке пациентов в абдоминальной хирургии / В. М. Луфт, А. В. Дмитриев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2017. — № 10. — С. 65-71.

62. Концепция ускоренного восстановления после операций в онкогинекологии / Ю. Э. Доброхотова, М. Д. Тер-Ованесов, Е. И. Боровкова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2018.— Т. 5, № 1. — С. 45–50.

63. Кригер, А. Г Технические аспекты операций при острой спаечной кишечной непроходимости / А. Г. Кригер // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2017. — № 4. — С. 81-84.

64. Кузнецова, И. В. Хроническая тазовая боль - женская проблема / И. В. Кузнецова // Гинекология. — 2017. — № 3. — С. 62–67.

65. Ларюшева, Т. М. Сравнительная характеристика клинических показателей течения беременности и родов у женщин подросткового и оптимального репродуктивного возраста / Т. М. Ларюшева, Н. Г. Истомина, А. Н. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — № 1. — С. 34–42.

66. Лемешко Б. Ю. Непараметрические критерии согласия: руководство по применению: монография / Б. Ю. Лемешко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ИНФРА-М, 2024. – 201 с.

67. Липатов, В. А. К вопросу патофизиологии послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В. А. Липатов // Innova. - 2017. — Т. 3, № 8. — С. 13–17.
68. Луцевич, О. Э. Тенденции развития лапароскопии / О. Э. Луцевич, А. П. Розумный, В. Г. Михайлов // Вести научных достижений. Медицина и фармация. — 2019. — № 1. — С. 6–9.
69. Магомедов, М. А. Интраоперационная профилактика спаечного процесса в брюшной полости [Электронный ресурс] / М. А. Магомедов, В. С. Абдулгалиев, Д. М. Дамадаев // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 3. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26528>
70. Магомедов, М. М. Оперативное лечение острой кишечной непроходимости с применением видеоэндоскопической технологии в сравнительном аспекте / М. М. Магомедов, М. Р. Иманалиев, М. А. Магомедов // The Scientific Heritage. — 2020. — № 51. — С. 2.
71. Магомедов, М. М. Роль лапароскопических операций в формировании спаечного процесса в брюшной полости / М. М. Магомедов, М. Р. Иманалиев, М. А. Магомедов // Серия: Естественные и технические науки — 2021. — № 8. — С. 180–186.
72. Маркосьян, С. А. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования в абдоминальной хирургии / С. А. Маркосьян, Н. М. Лысяков // Новости хирургии. — 2018. — № 6. — С. 735–744.
73. Методы оценки выраженности спаечного процесса в эксперименте и клинике / А. Н. Сергеев, А. Н. Морозов, Н. Ю. Епифанов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2022. — Т. XV, № 3. — С. 254–261.
74. Методы оценки качества жизни больных с нарушениями ритма сердца / В. И. Стеклов, Е. А. Ким, П. Е. Крайнюков [и др.] // Вестник аритмологии. — 2021. — Т. 1, № 103. — С. 55–63.
75. Мешкова, О. А. Применение современных противоспаечных препаратов / О. А. Мешкова, Д. Ю. Богданов, Н. Л. Матвеев, И. А. Курганов // Эндоскопическая хирургия. — 2015. — Т. 21, № 3. — С. 37–42.

76. Моделирование спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) / Н. И. Аюшинова, Н. И. Шурыгина, Е. Г. Григорьев, И. А. Шурыгина // Хирургия. — 2018. — Т. 3, № 6. — С. 107–113.

77. Молотков, А. С. Опыт применения противоспаечного барьера на основе гиалуроната натрия и карбоксиметилцеллюлозы в гинекологической хирургии / А. С. Молотков, Э. Н. Попов, А. О. Иванова, Е. В. Казанцева // Медицинский Совет. — 2019. — № 13. — С. 149–153.

78. Мороз, И. Н. Инструменты оценки качества жизни, связанного со здоровьем / И. Н. Мороз // Военная медицина. — 2019. — № 4. — С. 78–85.

79. Морозова, М. А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М. А. Морозова, С. С. Потанин, А. Г. Бениашвили [и др.] // Профилактическая медицина. — 2023. — Т. 26, № 4. — С. 7–14.

80. Морфологическая характеристика спаек брюшной полости у повторно оперированных больных колоректальным раком после применение 5-фторурацила / Б. Р. Джаналиев, М. Ш. Осомбаев, С. Т. Жакипбеков [и др.] // Вестник КРСУ. — 2016. — Т. 16, № 7. — С. 129–132.

81. Морфологические изменения в маточных трубах у больных с внематочной беременностью / Г. П. Титова, М. М. Дамиров, И. В. Анчабадзе, А. А. Медведев // Гинекология. — 2019. — № 6. — С. 26–30.

82. Морфология формирования послеоперационных брюшинных спаек / В. И. Петлах, В. А. Липатов, Е. С. Елецкая, А. В. Сергеев // Детская хирургия. — 2014. — № 1. — С. 42–46.

83. Назаренко, А. А. Лапароскопический адгезиолизис и барьерная профилактика спаечного процесса брюшной полости / А. А. Назаренко, В. П. Акимов // Хирургия. — Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2016. — № 8. — С. 83–85.

84. Назаренко, А. А. Эпидемиология, патогенез и профилактика послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости / А. А. Назаренко, В. П. Акимов, П. О. Малышкин // Вестник Хирургии. — 2016. — № 5. — С. 4–8.

85. Назаров, Ф. Ю. Сравнительная оценка некоторых методов послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии / Ф. Ю. Назаров // Вестник науки и образования. — 2020. — Т. 17, № 96. — С. 83–86.

86. Некоторые современные представления о послеоперационном спаечном процессе в брюшной полости / А. А. Сопуев, М. К. Ормонов, Э.Э. Кудаяров [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2020. — № 3. — С. 21–28.

87. Объективные критерии качества жизни пациентов, перенесших хирургическое вмешательство (обзор литературы) / С. В. Жуков, А. М. Морозов, А. А. Багдасаров [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. — 2023. — № 6. — С. 103–106.

88. Овечкин А. М. Хронический послеоперационный болевой синдром / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2016. — Т. 10, № 1. — С. 5–18.

89. Опыт применения лапароскопического адгезиолизиса в эксперименте / Ы. А. Алмабаев, М. А. Сейфульдинова, Н. А. Акжолова [и др.] // Проблемы Науки. — 2017. — Т. 14, № 96. — С. 111–114.

90. Опыт применения противоспаечного барьера на основе гиалуроната натрия и карбоксиметилцеллюлозы в гинекологической хирургии / А. С. Молотков, Э. Н. Попов, А. О. Иванова, Е. В. Казанцева // Медицинский совет. — 2019. — № 13. — С. 149–153.

91. Опыт применения противоспаечного барьера при органосберегающих операциях в гинекологии / Н. А. Щукина, С. Н. Буянова, Е. Л. Бабунашвили, Н. Ю. Земскова // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 4, № 37. — С. 10–13.

92. Оразов М. Р. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонификация менеджмента пациенток / М. Р. Оразов, Л. М. Михелева, С. Я. Исмаиладзе // Акушерство и гинекология новости, мнения, обучения. — 2021. — Т. 9, № 3. — С. 69–73.

93. Оразов, М. Р. Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс: есть ли причинно-следственная связь? / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, М. А. Бекулов // Гинекология. — 2021. — № 2. — 198–204.

94. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е. К., 2006. — 214 с.

95. Особенности лапароскопических операций в условиях спаечной болезни брюшины и возможности ее лапароскопического лечения и профилактики / О. Э. Луцевич, Э. А. Галлямов, С. В. Попов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2017. — № 1. — С. 69–73.

96. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / А. Н. Сулима, А. А. Давыдова, Д. А. Беглицэ, П. Н. Баскаков // Гинекология. — 2018. — № 1. — С. 62–66.

97. Особенности экспрессии провоспалительных цитокинов в ткани тазовых спаек у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / А. Н. Рыбалка, А. Н. Сулима, А. А. Давыдова [и др.] // *Juvenis scientia*. — 2016. — № 3. — С. 29–31.

98. Осонбаев, М. Ш. Спаечная болезнь брюшной полости / М. Ш. Осонбаев, С. Т. Жактпбеков, М. Д. Джекшенов // Вестник КСУ. — 2016. — № 16. — С. 78–80.

99. Острая кишечная непроходимость: сравнительный анализ открытых и лапароскопических операций / Ш. В. Тимербулатов, В. М. Сибает, В. М. Тимербулатов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. — 2022. — Т. 12, № 1. — С. 35–42.

100. Оценка влияния антисептических средств на формирование спаечного процесса брюшной полости / А. А. Сопуев, Д. Ш. Ибраев, Н. Н. Маматов, А. Ш. Абдиев // Евразийский журнал здравоохранения. — 2023. — Т. 3, № 3. — С. 80–82.

101. Оценка качества жизни женщин с хроническими тазовыми болями, ассоциированными с хроническим воспалением и наружными формами

эндометриоза / Л. С. Целкович, Р. Б. Балтер, Л. И. Борисова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. — 2023. — № 11. — С. 200–204.

102. Оценка качества жизни после хирургических операций в аспекте развития спаечной кишечной непроходимости / С. И. Исмаилов, А. С. Бабажанов, Г. Б. Оразалиев [и др.] // Children's medicine of the north-west. — 2024. — Т. 12, № 1. — С. 98–106.

103. Оценочные шкалы боли и особенности их применения в медицине (обзор литературы) // Е. М. Мохов, Е. М. Кадыков, А. Н. Сергеев [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. — 2019. — Т. 18, № 2. — С. 34–37.

104. Павлов, Р. В. Влияние селективной иммунотерапии на частоту рецидивов спаечного процесса малого таза при наружном генитальном эндометриозе / Р. В. Павлов, А. Р. Пыдра, В. А. Аксененко // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2013. — № 2. — С. 48–49.

105. Помазкин, В. И. Оценка восстановления нарушенных функций организма в послеоперационном периоде / В. И. Помазкин // Хирургия. — 2010. — № 5. — С. 89–91.

106. Помазкин, В. И. Синдром «Послеоперационной усталости» / В. И. Помазкин // Вестник хирургии. — 2010. — № 3. — С. 117–119.

107. Преимущества компьютерной томографии в диагностике острой спаечной кишечной непроходимости после гинекологических операций / Ф. Ф. Муфазалов, И. Ф. Суфияров, Г. Р. Ямалова, А. Г. Хасанов // Медицинская визуализация. — 2019. — № 2. — С. 119–126.

108. Применение иммуномодулирующей терапии у женщин репродуктивного возраста для реабилитации после органосохраняющей операции / Н. В. Юдина, С. Н. Буянова, С. А. Гукасян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — Т. 14, № 4. — С. 58–62.

109. Применение интегральных шкал в оценке риска послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности / З. А. Багателия, Д. Н. Греков,

А. Г. Комаров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2023. — № 11. — С. 25-33.

110. Применение противоспаечных гелей при внутриматочной хирургии / Ю. Э. Доброхотова, И. Н. Гришин, А. И. Гришин, В. И. Комагоров // РМЖ. Мать и дитя. — 2018. — № 1. — С. 71–75.

111. Принципы «Fast-track хирургии» в лечении миомы матки гигантских размеров. Клинический случай / И. А. Лапина, А. Г. Тян, Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Гинекология. — 2022. — № 6. — С. 534–546.

112. Проблема спаечной болезни брюшной полости в современной хирургии / Ю. Д. Давыдова, А. А. Фёдоров, А. А. Попов [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва. — 2024. — Т. 11, № 1. — С. 17–24.

113. Прогнозирование репродуктивных исходов у пациенток с глубоким эндометриозом после хирургического лечения / А. С. Сафронова, Н. А. Буралкина, В. Д. Чупрынин, М. М. Черемин // Акушерство и гинекология. — 2021. — № 7. — С. 158–164.

114. Прогнозирование тазовых перитонеальных спаек на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с хронической тазовой болью / М. Бен Салха, Н. Б. Репина, М. Н. Дмитриева [и др.] // Вестник ВолГМУ. — 2019. — Т. 2, № 70. — С. 29–37.

115. Продукция факторов, участвующих в регуляции фиброза, различными типами макрофагов человека / А. А. Максимова, Е. Я. Шевела, Л. В. Сахно [и др.] // Медицинская иммунология. — 2020. — № 4. — С. 625–631.

116. Прожерина Ю. Иммуноterapia на страже женского здоровья / Ю. Прожерина // Ремедиум. — 2020. — № 7–8. — С. 50–52.

117. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы / В. А. Самарцев, М. В. Кузнецова, В. А. Гаврилов [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2017. — Т. XXXIV, № 2. — С. 87–93.

118. Противоспаечные барьеры в клинической практике персонификации менеджмента пациенток / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и др.] // Гинекология. — 2021. — Т. 23, № 6. — С. 480–484.

119. Противоспаечные мембраны на основе сшитой карбоксиметилцеллюлозы / В. А. Жуковский, В. Е. Немилов, Т. С. Филипенко, Т. Ю. Анущенко // Вестник ВГУИТ. — 2021. — Т. 2, № 88. — С. 191–196.

120. Противоспаечные средства / Ы. А. Алмабаев, И. Р. Фахрадиев, Р. Ф. Ризаев [и др.] // Вестник КазНМУ. — 2017. — № 4. — С. 284–286.

121. Профилактика и лечение спаечного процесса после оперативного лечения апоплексии яичника / А. Н. Стрижаков, М. Н. Пирогова, М. Н. Шахламова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2015. — № 2. — С. 36–42.

122. Профилактика спаечного процесса и его осложнений в оперативной гинекологии / А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, В. В. Казенашев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16, № 5. — С. 100–105.

123. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) / К. Д. Рыбаков, Г. С. Седнев, А. М. Морозов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. — 2022. — Т. 29, № 1. — С. 22–28.

124. Прямые эффекты гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора на функциональные свойства моноцитов/макрофагов человека / Н. Д. Газатова, М. Е. Меняйло, В. В. Малащенко [и др.] // Медицинская иммунология. — 2019. — № 3. — С. 419–426.

125. Пути поиска эффективных методик профилактики и лечения послеоперационного спаечного процесса брюшной полости / В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, А. И. Бежин [и др.] // Экспериментальная и клиническая хирургия: проблемы и решения : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (29 ноября – 03 декабря 2016 года, г. Курск). – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2016. – С. 125–127.

126. Пучкина, Г. А. Иммунокомпетентные клетки в ткани спаек пациенток со спаечным процессом в малом тазу / Г. А. Пучкина, А. Н. Сулима, А. А. Давыдова // Медицинский вестник Юга России. — 2021. — Т. 12, № 3. — С. 72–77.

127. Пучкина, Г. А. Современные аспекты патогенеза и профилактики спаечного процесса органов малого таза / Г. А. Пучкина, А. Н. Сулима // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2020. — № 4. — С. 523–533.
128. Пучков, К. В. Fast track: хирургические протоколы ускоренной реабилитации в гинекологии / К. В. Пучков, В. В. Коренная, Н. М. Подзолкова // Гинекология. — 2015. — № 3. — С. 40–45.
129. Радюкевич, О. Н. Формирование хирургического стресс-ответа и эффективность обезболивания при хирургической коррекции деформаций позвоночника в зависимости от вида анестезии / О. Н. Радюкевич // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. — 2022. — Т. 14, № 3. — С. 63–71.
130. Разработка и апробация русской версии опросника оценки качества восстановления пациента после анестезии —QoR-40 и его краткой формы —QoR / Т. П. Никитина, А. Ю. Куликов, А. А. Мишина [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. — 2022. — № 2. — С. 132–142.
131. Реабилитация после операции по поводу внематочной беременности / Х. Г. Алиева, М. А. Гасанова, А. М. Тагирова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 4. — С. 15–17.
132. Решетников, Е. А. Возраст менархе у женщин России ассоциирован с геном- кандидатом ESR2 / Е. А. Решетников, И. В. Пономаренко, М. И. Чурносков // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2021. — Т. 15, № 2. — С. 166 -170.
133. Родин, А. Профилактика образования спаек в брюшной полости / А. Родин, В. Привольнев, А. Шилина // Врач. — 2017. — № 10.— С. 6–10.
134. Роль макрофагов в регуляции процесса миграции гемопоэтических стволовых клеток в системе костный мозг – периферическая кровь / Б. Г. Юшков, И. Г. Данилова, И. А. Пашнина [и др.] // Медицинская иммунология. — 2010. — № 1–2. — С. 7–11.
135. Роль половых гормонов в регуляции врожденного иммунитета / О. З. Пузикова, Э. В. Чурюкина, А. В. Московкина [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2025. — Т. 9, № 2. — С. 119–124.

136. Роль растворимых молекул CD25, CD38, CD95 в формировании иммуносупрессии при цитомегаловирусной инфекции / В. В. Новиков, Г. А. Кравченко, Д. М. Собчак [и др.] // ЗНИСО. — 2021. — № 4 (337). — С. 74–78.

137. Роль факторов роста при спаечном процессе в брюшной полости / Н. Н. Дремина, М. Г. Шурыгин, Е. Е. Чепурных, И. А. Шурыгина // Acta Biomedica Scientifica. — 2019. — № 5. — С. 98–102.

138. Рубрикатор клинических рекомендаций [Электронный ресурс]. - URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/#/>

139. Рыбников, С. В. Эффективность противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для интраоперационной профилактики послеоперационного спайкообразования при хирургической коррекции дистальной окклюзии маточных труб / С. В. Рыбников, Н. В. Артымук // Гинекология. — 2023. — Т. 25, № 2. — С. 222–226.

140. Салехов, С. А. Патогенетический анализ достоверности критериев классической триады стресса г. Селье / С. А. Салехов // Вестник НовГУ. — 2019. — Т. 3, № 115. — С. 28–30.

141. Связь генов провоспалительных цитокинов с депрессией / Т. В. Лежейко, А. В. Андрющенко, Г. И. Коровайцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. — 2018. — Т. 118, № 3. — С. 89–93.

142. Скальский, С. В. Влияние блокаторов медленных кальциевых каналов верапамила и дилтиазема на интенсивность процессов пролиферации и апоптоза фибробластов в условиях гиперплазии соединительной ткани при спайкообразовании / С. В. Скальский, Т. Ф. Соколова // Дальневосточный медицинский журнал. — 2016. — № 4. — С. 77–79.

143. Скальский, С. В. Изменение процессов пролиферации и апоптоза фибробластов при образовании спаек в брюшной полости / С. В. Скальский, Т. Ф. Соколова // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2017. — Т. 14, № 4. — С. 369–374.

144. Скальский, С. В. Реактивность макрофагальной системы при спайкообразовании / С. В. Скальский, Т. Ф. Соколова // Врач. — 2018. — № 5. — С. 81–82.

145. Скальский, С. В. Регуляция формирования соединительной ткани при спайкообразовании блокаторами медленных кальциевых каналов / С. В. Скальский, Т. Ф. Соколова, С. К. Зырянов // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2017. — № 4. — С. 46–50.

146. Смирнова, Л. Е. Современные взгляды на спаечный процесс в брюшной полости при трубно-перитонеальном бесплодии / Л. Е. Смирнова, М. М. Умаханова, А. М. Торчинов // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 11. — С. 148–152.

147. Соболев, Ю. А. Оценка качества жизни пациентов после холецистэктомии в зависимости от вида хирургического доступа и характера течения заболевания / Ю. А. Соболев, А. И. Беляев, В. И. Давыдкин // Вестник ВолГМУ. — 2020. — Т. 75, № 3. — С. 50–55.

148. Современные возможности профилактики и лечения спаечной болезни органов малого таза у послеоперационных гинекологических пациентов / Н. А. Максимова, А. В. Пустынников, Д. В. Петров [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. — 2017. — № 13. — С. 58–60.

149. Современные направления в медикаментозном лечении эндометриоза / Л. В. Адамян, К. Н. Арслanian, Э. И. Харченко, О. Н. Логинова // Проблемы репродукции. — 2019. — Т. 25, № 6. — С. 58–66.

150. Современные подходы к классификации спаек и спаечной болезни брюшной полости / А. А. Андреев, А. А. Глухов, А. В. Черных [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2024. — Т. 7, № 3. — С. 120–126.

151. Соколова, Т. Ф. Некоторые молекулярные механизмы развития спаечного процесса (экспериментальное исследование) / Т. Ф. Соколова, С. В. Скальский, С. К. Зырянов // Успехи современной науки. — 2017. — Т. 2, № 12. — С. 35–39.

152. Состояние овариального резерва пациенток с функциональными кистами яичников после лапароскопической цистэктомии / А. Ю. Кадесникова, О. А. Тихоновская, И. А. Петров [и др.] // СМЖ. — 2010. — № 4–2. — С. 83–85.

153. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение / О. Э. Луцевич, В. П. Акимов, В. Г. Ширинский, А. А. Бичев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2017. — № 10. — С. 100–108.

154. Спаечная болезнь брюшной полости / А. А. Андреев, А. П. Остроушко, Д. В. Кирьянова [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2017. — № 4. — С. 320–326.

155. Спаечная болезнь брюшной полости и ее осложнения. Обзор литературы / Д. Б. Аужанов, М. Ж. Аймагамбетов, Т. А. Будегенов, Н. Б. Омаро // *Medicine (Almaty)*. — 2017. — Т. 7, № 181. — С. 27–34.

156. Спаечная болезнь брюшной полости: состояние проблемы и современные методы профилактики / В. А. Гаврилов, Б. С. Пушкарев, А. А. Паршаков [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2019. — № 3. — С. 72–90.

157. Спаечная болезнь органов малого таза: современные возможности профилактики / И. С. Захарова, Г. А. Ушакова, Т. Н. Демьянова [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2016. — № 6. — С. 71–73.

158. Сравнительная оценка боли и качества жизни у пациентов после открытой и видеоассистированной лобэктомии по поводу рака легкого / Р. И. Юрин, Е. В. Левченко, В. А. Глущенко [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — № 6. — С. 57–64.

159. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий после хирургического и интервенционного методов лечения / Г. А. Юркулиева, Ш. М. Абдулкеримов, А. Ю. Испирян [и др.] // *Анналы аритмологии*. — 2020. — № 2. — С. 84–96.

160. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит / Е. Г. Кузнецова, О. М. Курылева, Л. А. Саломатина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2021. — Т. 23, № 2. — С. 114–121.

161. Стресс (Общий адаптационный синдром) / Л. О. Гуцол, Е. В. Гузовская, С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // БМЖ. — 2022. — № 1. — С. 70–80.
162. Сулима, А. Н. Оценка эффективности комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса в малом тазу / А. Н. Сулима, Г. А. Пучкина // РМЖ. — Мать и дитя. — 2021. — № 2. — С. 130–136.
163. Сулима, А. Н. Провоспалительные цитокины в ткани тазовых перитонеальных спаек у женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом / А. Н. Сулима, А. А. Давыдова, Е. К. Яковчук // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2015. — Т. 5, № 4 (20). — С. 39–43.
164. Суфияров, И. Ф. Ранняя диагностика острой кишечной непроходимости с помощью рентгеновской томографии / И. Ф. Суфияров, Ф. Ф. Муфазалов, Г. Р. Ямалова // Сеченовский вестник. — 2018. — № 4. — С. 55–59.
165. Суханов, А. А. Влияние иммуномодулирующей терапии на репродуктивную функцию у пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом / А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, И. И. Кукарская // Акушерство и гинекология. — 2024. — № 8. — С. 141–152.
166. Тактика терапевтического и хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия как одного из факторов формирования бесплодия у женщин / Ю. А. Петров, М. В. Абрамян, Н. С. Калинина, А. П. Чернышова // WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS: сборник статей XXXIII Международной научно-практической конференции (Пенза, 30 июня 2019 г.). — Пенза, 2019. — С. 273–276.
167. Тихомиров, А. Л. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика / А. Л. Тихомиров, М. А. Геворкян, С. И. Сарсания // Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 22, № 6. — С. 66–73.

168. Трубно-перитонеальная форма бесплодия: этиология, факторы риска, современные методы лечения / Э. С. Григорян, В. Б. Цхай, Э. К. Гребенникова [и др.] // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2019. — Т. 2, № 77. — С. 10–14.

169. Тотчиев, Г. Ф. Спаечная болезнь: физиологические аспекты, механизмы предупреждения / Г. Ф. Тютчев // *Эффективная фармакотерапия*. — № 28. — С. 18–20.

170. Украинец, Р. В. Влияние эндометриозной гетеротопии на показатели красной крови / Р. В. Украинец, Ю. С. Корнева // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2020. — Т. 65, № 7. — С. 424–427.

171. Украинец, Р. В. Перитонеальные макрофаги — ключевое звено в становлении, прогрессировании и поддержании эндометриозных гетеротопий и развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия. (обзор литературы) / Р. В. Украинец, Ю. С. Корнева // *Проблемы репродукции*. — 2019. — Т. 25, № 3. — С. 51–56.

172. Уракова, Н. А. Иммуноterapia как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза / Н. А. Уракова, Т. В. Ипатова // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2018. — № 2. — С. 120–123.

173. Факторы, влияющие на образование спаек при лапароскопических операциях / К. С. Маилова, А. А. Осипова, Р. Корона [и др.] // *Актуальные проблемы медицины*. — 2012. — № 4 (123). — С. 201–205.

174. Фаткуллин, И. Ф. Эндохирургическое лечение больных при трубной беременности с использованием нового противоспаечного барьера на основе производного целлюлозы / И. Ф. Фаткуллин, Ш. А. Алыев // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. — 2009. — № 7. — С. 341–347.

175. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. - URL: <https://rosstat.gov.ru/>

176. Фетищева, Л. Е. Внематочная беременность: факторы риска, проблемы диагностики, лечения, восстановления фертильности. Обзор / Л. Е. Фетищева, Г. А. Ушакова, Л. Е. Петрич // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2017. — Т. 1, № 68. — С. 16–18.

177. Фетищева, Л. Е. Сравнительный анализ эффективности двух техник эндоскопического органосохраняющего оперативного лечения эктопической трубной беременности / Л. Е. Фетищева, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2019. — № 1. — С. 71–75.

178. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека / Е. Ю. Гусев, Н. В. Зотова, Ю. А. Журавлева, В. А. Черешнев // Медицинская иммунология. — 2020. — № 1. — С. 7–48.

179. Филенко, Б. П. Лечение и профилактика острой спаечной кишечной непроходимости / Б. П. Филенко, В. П. Земляной, П. А. Котков // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2017. — № 1. — С. 68–72.

180. Филиппова, О. В. Макрофаг как мишень противовоспалительной терапии / О. В. Филиппова // РМЖ. — 2024. — № 6. — С. 52–57.

181. Философия ускоренной реабилитации в торакоабдоминальной хирургии / Ю. С. Есаков, М. Б. Раевская, В. А. Сизов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2016. — № 11. — С. 88–92.

182. Фомина, Т. Г. Валидизация шкалы проявлений психологического благополучия (ШППБ) на выборке российских студентов / Т. Г. Фомина, И. Н. Бондаренко // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. — 2024. — Т. 47, № 2. — С. 243–264.

183. Цвелев, Ю. В. Ephraim McDowell (1771–1830). Первопроходец (к 200-летию выполнения первой овариотомии) / Ю. В. Цвелев, Д. Б. Фридман // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — № 3. — С. 105–110.

184. Частота встречаемости спаечного процесса брюшной полости после кесарева сечения (по результатам повторных операций) / И. А. Аржаева, Д. А. Тяпкина, А. Ф. Тараскин, А. А. Тараскин // Международный научно-исследовательский журнал. — 2022. — № 3–1 (117). — С. 102–106.

185. Черкасский, А. В. Взаимосвязь коагуляционного потенциала крови, мутации гена, кодирующего α-субъединицу XIII фактора свертывания (f13a1), и тяжести послеоперационного спаечного процесса органов малого таза /

А. В. Черкасский, Н. В. Башмакова, Т. Б. Третьякова // Практическая Медицина. — 2012. — Т. 9, № 65. — С. 77–79.

186. Шапошников, Ю. Ю. Исследование качества жизни больных после хирургического лечения [Электронный ресурс] / Ю. Ю. Шапошников, Н. Ю. Шапошников // Астраханский медицинский журнал. — 2010. — № 1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-kachestva-zhizni-bolnyh-posle-hirurgicheskogo-lecheniya>

187. Шарипова, В. Х. Применение протокола ERAS в экстренной хирургии / В. Х. Шарипова, К. Ш. Бокиев, А. Х. Алимов // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, Вып. 2. — С. 102–108.

188. Экспериментальная оценка спаечного процесса в брюшной полости при использовании немодифицированного шовного материала и модифицированного гепарином / Т. Н. Акентьева, Р. А. Мухамадияров, Е. О. Кривкина [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2020. — № 3. — С. 29–34.

189. Экспрессии скванджер рецепторов перитонеальными макрофагами при наружном генитальном эндометриозе / Ю. С. Анциферова, Л. В. Посисеева, Н. Ю. Сотникова, М. А. Елисеева // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 2. — С. 46–49.

190. Этиология и патогенез спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) / А. А. Сопуев, Н. Н. Маматов, М. К. Ормонов [и др.] // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева. — 2020. — № 3. — С. 37–45.

191. Эффективность противоспаечного барьера на основе карбоксиметилцеллюлозы 5 мг и натрия гиалуроната 2,5 мг при различных органосохраняющих методиках хирургического лечения внематочной трубной беременности / Л. Е. Фетищева, В. Г. Мозес, И. С. Захаров, К. Б. Мозес // Гинекология. — 2019. — № 2. — С. 71–75.

192. Ярмолинская, М. И. Иммуномодулятор лонгидаза в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. LXV, № 5. — С. 76–77.

193. A murray randomized controlled trial of thermo-sensitive sol-gel anti-adhesion agent after gynecologic surgery / Y. I. Kim, M. Lee, S. I. Kim [et al.] // J Clin Med. — 2020. — Vol. 9, № 7. — P. 2261.
194. A review of physiological and cellular mechanisms underlying fibrotic postoperative adhesion / Q. Hu, X. Xia, X. Kang [et al.] // Int J Biol Sci. — 2021. — Vol. 17, № 1. — P. 298-306.
195. A systematic review of quality-of-life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad, A. Wahl, R. Andenæs [et al.] // Qual Life Res. — 2019. — Vol. 28, № 10. — P. 2641-2650.
196. Abdominal adhesions in gynecologic surgery after caesarean section: a longitudinal population-based register study / S. Hesselman, U. Högberg, E. B. Råssjö [et al.] // BJOG. — 2018. — Vol. 125, № 5. — P. 597-603.
197. Accuracy of the hospital anxiety and depression scale depression subscale (hads-d) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis / Y. Wu, B. Levis, Y. Sun [et al.] // BMJ. — 2021. — Vol. 373. — P. 1-9.
198. Activities of daily living [Electronic source] / P. F. Edemekong, D. L. Bomgaars, S. Sukumaran, C. Schoo. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261878/>
199. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update) / P. Krielen, M. W. J. Stommel, P. Pargmae [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 4, № 395. — P. 33-41.
200. Adhesions after open and laparoscopic abdominal surgery / K. Søreide, B. Skjold-Ødegaard, K. Thorsen, H. Kørner // Lancet. — 2021. — Vol. 397, № 10269. — P. 95-96.
201. Anastasiu, M. The management of the open abdomen - a literature review / M. Anastasiu, V. Şurlin, M. Beuran // Chirurgia (Bucur). — 2021. — Vol. 116, № 6. — P. 645-656.
202. Begum, R. EQ and reliability of visual analogue scale (vas) for pain measurement / R. Begum, A. Hossain // JMCRR. — 2019. — Vol. 2, № 11. — P. 394-402.

203. Beyene, R. T. Intra-abdominal adhesions: anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment / T. R. Beyene, S. L. Kavalukas, A. Barbul // *Curr Probl Surg.* — 2015. — Vol. 52, № 7. — P. 271—319.
204. Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review / C. L. R. Soares, P. Wilairatana, L. R. Silva [et al.] // *Biomed Pharmacother.* — 2023. — Vol. 168. — P. 115764.
205. Bland, M. An introduction to medical statistics / M. Bland. - New York: Oxford University Press, 2003. — 405 p.
206. Brooks, R. EQ-5D: a plea for accurate nomenclature / R. Brooks, K. S. Boye, B. J. Slaap // *J Patient Rep Outcomes.* — 2020. — Vol. 4, № 1. — P. 52.
207. Chicco, D. The Matthews correlation coefficient (MCC) is more reliable than balanced accuracy, bookmaker informedness, and markedness in two-class confusion matrix evaluation / D. Chicco, N. Tötsch, G. Jurman // *BioData Mining.* — 2021. — Vol. 14, № 1. — P. 13.
208. Chinese expert consensus on the prevention of abdominal pelvic adhesions after gynecological tumor surgeries / J. Lang, D. Ma, Y. Xiang [et al.] // *Ann Transl Med.* — 2020. — Vol. 8, № 4. — P. 79.
209. Dimensionality, psychometric properties, and population-based norms of the Turkish version of the Chalder Fatigue Scale among adults / R. M. Adin, A. N. Ceren, Y. Salcı [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* — 2022. — Vol. 20, № 1. — P. 161.
210. Does human amnion membrane prevent postoperative abdominal adhesions? / H. M Nemec, H. Atalah, M. Kling [et al.] // *Am Surg.* — 2020. — Vol. 86, № 8. — P. 1038-1042.
211. Dunn, O. J. Multiple comparisons using rank sums / J. O. Dunn // *Multiple comparisons using rank sums.* — *Technometrics.* — 1964. — № 6. — P. 241–252.
212. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited / P. G. Richaard, R. P. ten Broek, E. A. Bakkum [et al.] // *Ann Surg.* — 2016. — Vol. 263, № 1. — P. 12 - 19.
213. Expression of collagens in the damage area at abdominal adhesions [Electronic source] / I. A. Shurygina, M. G. Shurygin, L. V. Rodionova [et al.] // *Acta*

Biomedica Scientifica. — 2017. — Vol. 2, № 6. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/expression-of-collagens-in-the-damage-area-at-abdominal-adhesions>

214. Farnesol remodels the peritoneal cavity immune environment influencing *Candida albicans* pathogenesis during intra-abdominal infection / J. C. Hargaten, M. J. Vaughan, A. T. Lampe [et al.] // *Infect Immun.* — 2023. — Vol. 91, № 12. — e0038423.

215. First rand-36-item health survey in three-dimensional laparoscopy cholecystectomy. A prospective randomized study. in vivo / M. Eskelinen, A. Repo, Saimanen I. [et al.] // *In vivo.* — 2023. — Vol. 37, № 3 — P. 1192-1197.

216. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery / G. Ahmad, M. Thompson, K. Kim [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2020. — Vol. 7, № 7. — P. 1-106.

217. Friedman M. A. Comparison of alternative tests of significance for the problem of m rankings / A. M. Friedman // *Ann. Math. Statist.* — 1940. — Vol. 11, № 1. — P. 86-92.

218. Fu, S. Are statins associated with reduced risk of adhesion-related complications after abdominal surgery / S. Fu, K. Yelorda, L. Knowlton // *JAMA Netw Open.* — 2021. — Vol. 4, № 2. — e2037296.

219. Gerner-Rasmussen, J. The role of non-invasive imaging techniques in detecting intra-abdominal adhesions: a systematic review / J. Gerner-Rasmussen, A. M. Donatsky, F. Bjerrum // *Langenbecks Arch Surg.* — 2019. — Vol. 404, № 6. — P. 653-661.

220. Greenwood P. E. A guide to chi-squared testing / P. E. Greenwood, M. S. Nikulin M. S. - Wiley, 1996. — 304 p.

221. Guzmán-Valdivia Gómez, G. Different doses of enoxaparin in the prevention of postoperative abdominal adhesions. Experimental study [Electronic source] / G. Guzmán-Valdivia Gómez, E. Tena-Betancourt, M. Angulo Trejo // *Ann Med Surg (Lond).* — 2021. — Vol. 73. — P. 103132. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34917351/>

222. Hammer, Ø. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis / Ø. Hammer, D. A. T. Harper, P. Ryan // *Palaeontologia Electronica*. — 2001. — Vol. 4, Iss. 1. — 9 p.
223. Hatzinger, M. The first human laparoscopy and NOTES operation: Dimitrij Oscarovic Ott (1855-1929) / M. Hatzinger, A. Fesenko, M. Sohn // *Urol Int*. — 2014. — Vol. 92, № 4. — P. 387-391.
224. Herrick, S. E. Post-surgical peritoneal scarring and key molecular mechanisms / S. E. Herrick, B. Wilm // *Biomolecules*. — 2021. — Vol. 11, № 5. — P. 692.
225. Holm, S. A simple sequentially rejective multiple test procedure / S. Holm // *Scandinavian journal of statistics*. — 1979. — Vol. 6, № 2. — P. 65–70.
226. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. Support Care Cancer / M. A. Annunziata, B. Muzzatti, E. Bidoli [et al.] // *Support Care Cancer*. — 2020. — Vol. 28, № 8 — P. 3921-3926.
227. Immunotherapy: A promising novel endometriosis therapy / W. Li, A. Lin, L. Qi [et al.] // *Front Immunol*. — 2023. — Vol. 14. — P. 1128301.
228. Impact of physical exercise on depression and anxiety in adolescent inpatients: A randomized controlled trial / A. Philippot, V. Dubois, K. Lambrechts [et al.] // *Affect Disord*. — 2022. — Vol. 15, № 301. — P. 145-153.
229. Interval estimation for a binomial proportion / D. Lawrence, T. Brown, C. Tony, D. G. Anirban // *Statistical Science, Statist. Sci.* — Vol. 16, № 2. — P. 101-133.
230. Kruskal W. H. Use of ranks in one-criterion variance analysis / H. W Kruskal, W. A. Wallis // *Journal of the American Statistical Association*. — 1952. — Vol. 47, № 260. — P. 583-621.
231. Lumbrokinase, a fibrinolytic enzyme, prevents intra-abdominal adhesion by inhibiting the migrative and adhesive activities of fibroblast via attenuation of the AP-1/ICAM-1 signaling pathway [Electronic source] / Q. T. T. Nguyen, H. Rhee, M. Kim [et al.] // *Biomed Res Int*. — 2023. — Vol. 4050730. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36685669/>

232. Mann, H. B. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other / H. B. Mann, D. R. Whitney // *Annals of Mathematical Statistics*. — 1947. — Vol. 18. — P. 50—60.
233. Marascuilo L. Large-sample multiple comparisons / L. Marascuilo // *Psychol Bull.* — 1966. — Vol. 65. — P. 280–290.
234. Measuring quality of life in patients with abdominal wall hernias: a systematic review of available tools / T. N. Grove, L. J. Muirhead, S. G. Parker [et al.] / *Hernia*. — 2021. — Vol. 25, № 2. — P. 491-500.
235. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis / S. E. Mutsaers, C. M. Prêle, S. Pengelly, S. E. Herrick // *Fertil Steril*. — 2016. — Vol. 106, № 5. — P. 1018-1024.
236. Monocyte-derived peritoneal macrophages protect C57BL/6 mice against surgery-induced adhesions / R. Sahputra, K. Dejyong, A. S. Woolf [et. al.] // *Front Immunol*. — 2022. — Vol. 13. – P. 1000491.
237. Multidimensional ehealth literacy for infertility / S. Sykes, J. Wills, D. Frings [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. — 2020. — Vol. 17, № 3.— P. 1-13.
238. Muranaka, S. Evaluating the psychometric properties of the fatigue severity scale using item response theory / S. Muranaka, H. Fujino, O. Imura // *BMC Psychol*. — 2023. — Vol. 11, № 1. — P. 155.
239. Nakagawa, S. A farewell to Bonferroni: the problems of low statistical power and publication bias / S. Nakagawa // *Behavioral Ecology*. — 2004. — Vol. 16, № 6. — P. 1044–1045.
240. New developments in the medical treatment of endometriosis / M. A. Bedaiwy, S. Alfaraj, P. Yong, R. Casper // *Fertil Steril*. — 2017. — Vol. 107, № 3. — P. 555-565.
241. Newcombe, R. G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods / R. G. Newcombe // *Statistics in Medicine*. — 1998. — Vol. 17, № 8. — C. 857–872.
242. Peng, Y. CD25: a potential tumor therapeutic target / Y. Peng, Y. Tao, Y. Zhang, [et al.] // *Int J Cancer*. — 2023. — Vol. 152, № 7. — P. 1290-1303.

243. Pentoxifylline decreases post-operative intra-abdominal adhesion formation in an animal model / Y. L. Yang, M. G. Lee, C. C. Lee [et al.] // *Peer J.* — 2018. — Vol. 6. — P. 5434.

244. Peritoneal adhesions: occurrence, prevention and experimental models / J. Tang, Z. Xiang, M. T. Bernards, S. Chen // *Acta Biomater.* — 2020. — № 116. — P. 84-104.

245. Personality trait associations with quality-of-life outcomes following bariatric surgery: a systematic review / S. Summerville, E. Kirwan, A. R. Sutin [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* — 2023. — Vol. 21, № 1. — P. 32.

246. Polymer materials for prevention of postoperative adhesion / J. Li, X. Feng, B. Liu [et al.] // *Acta Biomater.* — 2017. — Vol. 1, № 61. — P. 21-40.

247. Polyoxidonium activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer / C. Alexia, M. Cren, P. Louis-Plence [et al.] // *Front. Immunol. Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy.* — 2019. — Vol. 10. — P. 2693.

248. Postoperative abdominal adhesions: clinical significance and advances in prevention and management / D. Moris, J. Chakedis, A. A. Rahnemai-Azar [et al.] // *J Gastrointest Surg.* — 2017 — Vol. 21, № 10. — P. 1713-1722.

249. Prevention of intra-abdominal adhesion using electrospun PEG/PLGA nanofibrous membranes / J. Zhu, T. He, W. Li [et al.] // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* — 2017. — Vol. 78. — P. 988 - 997.

250. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions / J. Liao, X. Li, Y. Fan // *Bioact Mater.* — 2023. — Vol. 26. — P. 387-412.

251. Profile of mood states factor structure does not accurately account for patients with chronic pain / C. M. López-Jiménez, F. J. Cano-García, S. Sanduvete-Chaves, S. Chacón-Moscoso // *Pain Med.* — 2021. — Vol. 22, № 11. — P. 2604-2614.

252. Quality of life and ethics: A concept analysis / L. Fumincelli, A. Mazzo, J. C. A. Martins, I. A. C. Mendes // *Nurs Ethics.* — 2019. — Vol. 26, № 1. — P. 61-70.

253. Regenerative medicine therapies for prevention of abdominal adhesions: a scoping review / S. P. 2nd Carmichael, J. Shin, J. W. Vaughan [et al.] // J Surg Res. — 2022. — Vol. 275. — P. 252-264.

254. Regulation and function of IL-22 in peritoneal adhesion formation after abdominal surgery / Q. Wang, Y. Huang, R. Zhou [et al.] // Wound Repair Regen. — 2020. — Vol. 28, № 1. — P. 105-117.

255. Review of the short form health survey-version 2 / O. Al Omari, A. Alkhawaldeh, M. A. L. Bashtawy [et al.] // Nurs Meas. 2019. — Vol. 27, № 1. — P. 77-86.

256. Richmond, B. K. Everything old is new again: applying the lessons from Halsted's life and work to today's surgical / B. K. Richmond. — Landscape Am Surg. — 2022. — Vol. 88, № 7. — P. 1405-1410.

257. Risk factors for adhesion-related readmission and abdominal reoperation after gynecological surgery: a nationwide cohort study / M. Toneman, T. Groenveld, P. Krielen [et al.] // J Clin Med. — 2023. — Vol. 12, № 4. — P. 1351.

258. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue / P. R. Koninckx, V. Gomel, A. Ussia, L. Adamyan / Fertil Steril. — 2016. — Vol. 106, № 5. — P. 998-1010.

259. Saunders, P. T. K. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects / P. T. K. Saunders, A. W. Horne // Cell. — 2021. — Vol. 184, № 11. — P. 2807-2824.

260. Shapiro, S. An analysis of variance test for normality (complete samples) / S. Shapiro, M. B. Wilk // Biometrika. — 1965. — Vol. 52, № 3-4. — P. 591-611.

261. Sprayable anti-adhesive hydrogel for peritoneal macrophage scavenging in post-surgical applications / W. Song, C. Lee, H. Jeong [et al.] // Nat Commun. — 2024. — Vol. 15, № 1. — P. 8364.

262. Strik, C. Risk factors for future repeat abdominal surgery / C. Strik, M. W. Stommel, L. J. Schipper [et al.] // Langenbecks Arch Surg. — 2016. — Vol. 401, № 6. — P. 829 - 837.

263. Surgical treatment of adhesion-related chronic abdominal and pelvic pain after gynaecological and general surgery: a systematic review and meta-analysis / B. A. van den Beukel, R. de Ree, S. van Leuven [et al.] // *Hum Reprod Update*. — 2017. — Vol. 23, № 3. — P. 276—288.
264. Tazreean, R. Early mobilization in enhanced recovery after surgery pathways: current evidence and recent advancements / R. Tazreean, G. Nelson, R. Twomey // *Journal of Comparative Effectiveness Research*. — 2022. — Vol. 11, № 2. — P. 121–129.
265. The behavior pain assessment tool for critically ill adults: A validation study in 28 countries / C. Gélinas, K. A. Puntillo, P. Levin, E. Azoulay // *Pain*. — 2017. — Vol. 158, № 5. — P. 811–821.
266. The effect of laparoscopic endometrioma surgery on anti-müllerian hormone: a systematic review of the literature and meta-analysis / J. Moreno-Sepulveda, C. Romeral, G. Niño, A. Pérez-Benavente // *JBRA Assist Reprod*. — 2022. — Vol. 26, № 1. — P. 88-104.
267. The future of adhesion prophylaxis trials in abdominal surgery: an Expert Global Consensus / R. L. De Wilde, R. Devassy, R. P. G. T. Broek [et al.] // *J Clin Med*. — 2022. — Vol. 11, № 6. — P. 1476.
268. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell* / K. K. van Baal, R. Van de Vijver, C. J. Nieuwland [et al.] // *Tissue Cell*. — 2017 — Vol. 49, № 1. — P.95-105.
269. The peritoneum: healing, immunity, and diseases / A. Capobianco, L. Cottone L, A. Monno [et al.] // *Pathol*. — 2017. — Vol. 243, № 2. — P. 137-147.
270. Validating the postdischarge surgical recovery scale 13 as a measure of perceived postoperative recovery after laparoscopic sacrocolpopexy / J. S. Carpenter, M. Heit, C. X. Chen [et al.] // *Med Reconstr Surg*. — 2017. — Vol. 23, № 2. — P. 86-89.
271. van Zyl, C. A network analysis of the general health questionnaire / C. van Zyl // *J Health Psychol*. — 2021. — Vol. 26, № 2. — P. 249-259.
272. Wallis, W. A. Use of ranks in one-criterion variance analysis / W. A. Wallis // *Journal of the American Statistical Association*. — 1952. — Vol. 47, № 260. — P. 583–621.

273. Wilcoxon, F. Individual comparisons by ranking methods / F. Wilcoxon // Biometrics Bulletin. — 1945. — P. 80—83.

274. Yates, F. Contingency table involving small numbers and the χ^2 test / F. Yates // Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society. — 1934. — Vol. 1, № 2. — P. 217-235.