

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ СПАЙОК У ДІТЕЙ

М. Г. Мельниченко, А. А. Квашніна, Л. В. Васильченко, Н. Л. Весілик

Одеський національний медичний університет

MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS OF PERITONEAL ADHESIONS IN CHILDREN

M. G. Melnychenko, A. A. Kvashnina, L. V. Vasyhchenko, N. L. Vesilyk

Odessa National Medical University

Формування перитонеальних спайок є однією з актуальних проблем дитячої хірургії у зв'язку з постійним збільшенням кількості та обсягу операцій на органах черевної порожнини. За даними літератури, у 63 — 97% пацієнтів після абдомінального хірургічного втручання утворюються перитонеальні спайки [1 — 5], що зумовлює такі ускладнення, як спайкова непрохідність кишечника (СНК), хронічний больовий синдром, зокрема, синдром Кноха [6 — 8]. Порушення анатомо—топографічного розташування органів малого таза та їх функцій є фактором ризику виникнення ектопічної вагітності [9] та трубно—перитонеального фактора порушення репродуктивної функції у дівчат [10, 11].

Фактори ризику надмірного інтраабдомінального спайкоутворення пов'язані як з причиною оперативного втручання і його технікою, так і з індивідуальними особливостями пацієнта, такими як вік, вихідний стан, гормональні особливості, фактори генетичної схильності.

Незважаючи на багаторічну історію вивчення цього питання, велику кількість клінічних і експериментальних досліджень, багато питань патофізіології формування перитонеальних спайок спірні. До того ж, відсутні єдині клінічно орієнтовані критерії прогнозування, діагностики, лікування й профілактики спайкоутворення.

Фактори, що спричиняють, формування спайок, різні й можуть бути, на думку І. А. Чекмазова [12], систематизовані в такий спосіб:

- механічні — травмування очеревини під час розсічення, захоплення її інструментами, промокання й протирання сухими марлевими серветками, формування дефектів очеревини при виконанні хірургічного втручання;

- фізичні — висушування очеревини повітрям, вплив високої температури (використання електроножа, лазерного випромінювання, плазмового скальпеля, гарячих розчинів);

- інфекційні — безпосередній вплив патогенних мікроорганізмів на місцеве й загальне запалення очеревини;

- імплантаційні — асептичне запалення очеревини внаслідок залишення тампонів, дренажних трубок, шматків марлі, талька з рукавичок, використання недеградуючого шовного матеріалу, крововиливів та гематом очеревини через технічні труднощі при використанні неякісних інструментів;

- хімічні — випадкове потрапляння або використання під час операції речовин, що провокують хімічний опік та асептичне запалення очеревини.

Причинами виникнення спайок очеревини дослідники вважають високу травматичність лапаротомного доступу з порушенням значних ділянок поверхні парієтальної очеревини під час операції, наявність у черевній порожнині інфекції та тривалий парез кишечника після оперативного втручання [2, 13 — 15].

Переваги мініінвазивних оперативних втручань переконливо доведені у багатьох дослідженнях [13, 16 — 18]. Проте, слід відзначити неоднозначність існуючих в літературі даних. Очевидно, оскільки для утворення спайок необхідний контакт двох пошкоджених мезотеліальних поверхонь [10, 19], мініінвазивні доступи менш адгезіогенні, оскільки перитонеальні дефекти менші. Крім того, при використанні лапароскопічної техніки зменшується ймовірність виникнення адгезії через потрапляння сторонніх предметів, тальку, волосся, ворсинок від операційної білизни, халатів, травматизації очеревини марлевими серветками, переохолодження та висушування нутрощевої очеревини [12, 18].

Проте, лапароскопічне втручання, пов'язане з створенням пневмоперитонеуму, справляє гіпербаричний вплив на очеревину, зумовлює виникнення гіпоксії та ацидозу, що підсилює ішемічне ушкодження мезотеліоцитів очеревини. Такий вплив сприяє утворенню спайок [20, 21]. Інсуфляція пошкоджує гістоархітектоніку очеревини [22].

Суттєвим чинником, що впливає на формування спайок очеревини, є тривалість оперативного втручання. При збільшенні тривалості операції на 1 год ризик виникнення СНК збільшується на 33%.

Багато дослідників доводять, що анатомічна ділянка первинного втручання та його обсяг впливають на вираженість спайкового процесу після операції. Так, при втручанні на органах малого таза та колоректальної ділянки спайковий процес більш виражений, частота адгезіозалежних ускладнень більша, ніж при втручаннях в інших анатомічних ділянках [4, 11, 17, 23 — 27]. На підставі ретроспективного аналізу результатів лікування 113 пацієнтів з приводу СНК доведено, що резекція великого сальника є фактором ризику виникнення та рецидиву цього ускладнення в той час, як такі фактори, як хірургічний доступ, тривалість втручання, величина крововтрати, кількість дренажних трубок не справляли статистично значущого впливу на ризик виникнення спайкових ускладнень [28].

Спайки можуть утворюватися між будь—якими вкритими очеревиною поверхнями при ушкодженні серозної оболонки, найчастіше — між сальником та післяопераційним рубцем [13]. Спайки до передньої черевної стінки мають особливе значення при повторному доступі до органів черевної порожнини як під час лапаротомії, так і лапароскопії. Небезпека й тяжкість спайкового процесу залежать від типу розрізу, кількості попередніх операцій з лапаротомією, ушкодження нутрощевої або пристінкової очеревини, інтраопераційних ускладнень після першої лапа-

ротомії, причини операції та виду оперативного доступу [20, 24, 29].

Вік хворого на момент втручання так само впливає на ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з формуванням спайок, проте, дані літератури суперечливі і не мають клінічного значення. У мультицентровому дослідженні The Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) перебігу післяопераційного періоду після абдомінальних втручань встановлено, що ризик повторного звернення хворих з приводу ускладнень, пов'язаних з спайками, протягом 5 років після операції вище у пацієнтів віком до 60 років, ніж 60 років і старше. В експериментальних дослідженнях встановлено, що у статевонезрілих шурів регенерація очеревини більш швидка, ніж у дорослих тварин [29, 30]. Інші автори не виявили значущого зв'язку між віком пацієнтів та ризиком виникнення перитонеальних спайок [28]. Дані про частоту цього ускладнення у дітей суперечливі.

Вплив статі пацієнтів на ризик спайкоутворення спірний, і мабуть, також є принциповим для клінічної практики. За даними патологоанатомічного дослідження [31], відзначено більш високу частоту утворення спайок у жінок; інші дослідники виявили більшу частоту у чоловіків [15]; деякі — не знайшли будь-яких статистично значущих відмінностей частоти післяопераційної адгезії у чоловіків і жінок [28].

У літературі є відомості про роль деяких лікарських засобів у перебігу післяопераційного спайкового процесу. Зокрема, введення в надтерапевтичних дозах тамоксифену цитрату — антиестрогену, що застосовують у лікуванні раку грудної залози, запобігало утворенню спайок після операції [32]. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний з здатністю препарату пригнічувати проліферацію фібробластів і вироблення колагену [32].

Активно досліджується вплив на процес спайкоутворення препаратів групи статинів. У дослідженнях *in vitro* і *in vivo* відзначено активацію фібринолізу під впливом препаратів цієї групи, зокрема, симвастатину, аторвастатину та ловастатину, та, відповідно, протективний вплив на процес регенерації очеревини [33].

Встановлено роль хронічних захворювань і фонових станів пацієнтів на процес формування перитонеальних спайок. Є дані, що цукровий діабет є фактором, що стимулює спайкоутворення, особливо за неадекватного контролю глікемії, що зумовлює порушення функції фібробластів і синтез надмірної кількості медіаторів запалення [29]. Цей ефект, на думку авторів, є одним з проявів дисфункції фібробластів, схильності до фіброзу і порушення процесів регенерації, що характерно для таких пацієнтів.

Ключову роль у формуванні спайок відіграє патологічне зниження перитонеальної фібринолітичної активності у відповідь на запалення та операційну травму [5, 10, 21, 34, 35]. Баланс між утворенням та деградацією фібрину має вирішальне значення у нормальному загоєнні очеревини або формуванні спайок. Якщо фібрин повністю розщеплений, можлива нормальна регенерація очеревини, та навпаки, недостатньо лізований фібрин може бути каркасом для фібробластів та росту капілярів з подальшим утворенням організованих перитонеальних спайок [10, 22].

Травма очеревини внаслідок хірургічного втручання або запального процесу ініціює запалення з утворенням фібринозного ексудату, багатого плазмінними протеїнами [22]. Перитонеальні макрофаги та клітини мезотелію починають виділяти прозапальні цитокіни, гістамін, простагландини та кініни, компоненти системи комплементу, метаболіти арахідонової кислоти, активні форми кисню, фактори росту, що зумовлює потенціювання подальшого запалення, підвищення проникності судин та подальшої ексудатії фібриногену [10, 36].

Кров, що потрапляє в черевну порожнину з місця травми, також містить додаткові фактори зсідання. Тромбін утворюється внаслідок активації комплементу у каскаду системи зсідання крові та забезпечує перетворення фібриногену на фібрин—мономер, що далі полімеризується. Розчинний фібрин—полімер реагує з фібринстабілізуючим фактором (фактор XIII зсідання крові) у присутності іонів кальцію, стає нерозчинним та з'єднується з фібронектином сполучної тканини очеревини, формує тимчасові зрощення, що відмовжують запальний процес у черевній порожнині [22, 37].

За нормальних обставин формування фібринової матриці під час регенерації тільки тимчасове, і деградація цих пливчастих фібринозних спайок під впливом локально синтезованих протеаз фібринолітичної системи відбувається протягом 72 год після травми [19]. Фібриноліз дає можливість мезотеліальним клітинам мігрувати й розмножуватися, формуючи вогнища на всій рановій поверхні. Цей процес реепітелізації відрізняється від аналогічного процесу при ушкодженні шкіри, оскільки вся поверхня епітелізується одночасно з острівців мезотеліальних клітин, а не поступово від країв. Таким чином, незалежно від розмірів ушкодження, перитонеальний дефект зникає протягом 5—7 діб після абдомінального хірургічного втручання [4, 38].

Проте, коли рівновага між коагуляцією та фібринолізом порушується на користь ланки зсідання, лізис фібрину недостатній [31, 34]. За такої ситуації фібрин стає матрицею для міграції колагенсекретуючих фібробластів і подальшого утворення екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини та, як наслідок, формування спайок [10, 39, 40].

У нормі активація фібринолітичної системи зумовлює перетворення плазміногену на плазмін, дуже ефективний у деградації фібрину. Тканинний активатор плазміногену (tPA) та урокіназний активатор плазміногену (uPA) є основними ферментами, що забезпечують цей процес та виробляються мезотеліальними клітинами і макрофагами. tPA зв'язується з специфічним рецептором — плазміноген—зв'язувальним сайтом на поверхні молекули фібрину. У черевній порожнині tPA відповідає за 95% плазміноген—активуючої здатності [12, 19, 41].

Проте, при пригніченні фібринолітичної активності перитонеального ексудату активація плазміногену порушується інгібіторами активації плазміногену (PAI)—1 і PAI—2 внаслідок формування інактивуючих комплексів. Найбільш потужним інгібітором tPA і uPA є глікопротеїн PAI—1, PAI—2 менш ефективний у протидії активаторам плазміногену. Ці фактори впливають на регенерацію очеревини в нормі й при патології [5]. PAI—1 та PAI—2 продукують ендотеліальні, мезотеліальні клітини, моноцити, макрофаги, фібробласти. Високу концентрацію PAI відзначають у спайках та перитонеальній тканині у пацієнтів за вираженого спайкового процесу [22, 41].

Дослідження як в експериментах на тваринах, так і в клініці показали, що зменшення фібринолізу зумовлюють 2 основних фактора: зниження місцевої активності tPA [19] та локальне й системне підвищення активності PAI—1 [21]. Причини зниження активності tPA очевидно такі: зменшення абсолютної кількості tPA, що секретується ушкодженою очеревиною, та недостатньої кількості — під дією PAI—1. Таким чином, баланс між активаторами та інгібіторами плазміногену має вирішальне значення у нормальному загоєнні або формуванні спайок [19].

З'ясування ролі медіаторів запалення в спайкоутворенні стало одним з основних напрямків досліджень. Певні ци-

токіни та фактори росту індуюють експресію генів, продукти яких можуть ініціювати утворення спайок шляхом запуску механізмів, відповідальних за пригнічення фібринолізу [42]. В експериментах *in vitro* і *in vivo* на молекулярному рівні показано, що порушення рівноваги між активаторами плазміногену та протеаз—антагоністами зумовлює підвищення експресії медіаторів запалення (субстанції P), цитокінів (фактора некрозу пухлин), факторів росту (TGF— β) та молекул адгезії (молекула міжклітинної адгезії—1, молекули судинної адгезії—1). Збільшення рівня мРНК, що транскрибується з кожного з цих генів, виявлене в перитонеальній тканині пацієнтів у ранні строки після хірургічної травми [5, 11, 22].

У дослідженнях *in vitro* доведено, що цитокін TGF— β , який бере участь у процесах регенерації, сприяє зниженню фібринолітичної активності й може відігравати роль у запобіганні лізису фібринозних спайок [36]. *In vivo* проадгезивна роль TGF— β підтверджена в дослідженні, під час якого тваринам інтраперитонеально вводили рекомбінантний TGF— β або плацебо після лапаротомії. У тварин, яким вводили TGF— β , спостерігали значно більш виражений спайковий процес, ніж у контрольній групі [17].

Доведена також роль дисфункції мітохондрій та оксидантного стресу у мезотеліоцитах у патогенезі порушень процесу регенерації очеревини у відповідь на операційну травму та, як наслідок, формуванні спайок очеревини [23, 43].

З огляду на складний патогенетичний механізм формування спайок, одним з можливих напрямків у пошуку факторів є дослідження активності різних біохімічних чинників, що беруть участь у цьому процесі, а також генетичного поліморфізму відповідних генів. Сьогодні доведена роль генетичного поліморфізму у виникненні та прогресуванні різних патологічних станів на підставі порівняльного аналізу частоти різних алелів досліджуваних генів у хворих та здорових осіб. Проте, кількість публікацій з цього приводу недостатня.

Доведено роль мутації в гені білка інгібітору активатора плазміногену PAI—1, який є одним з ключових протеїнів, що впливають на фібринолітичну активність перитонеального ексудату. Найбільш частий поліморфізм PAI—1 — 675 5G / 4G пов'язаний з делецією в промоторній ділянці гена, що визначає швидкість транскрипції. Рівень білка PAI—1 в плазмі крові у 4G / 4G гомозигот на 30% вище, ніж у 5G / 5G гомозигот, що зумовлює гіпофібриноліз [34], і, як наслідок, схильність до деяких патологічних станів: серцево—судинних захворювань, тромбоемболічних ускладнень [41], звичного невиношування вагітності, прееклампсії, внутрішньоутробної затримки розвитку плода, надмірного спайкоутворення [11, 34, 41].

Досліджені генотипи і частота виявлення різних алелів IL—1RN гена, що кодує прозапальний цитокін IL—1RN (антагоніст рецептора IL—1) [35]. Цей ген має поліморфізм, відповідний мутантний алель позначається як IL—1RN*2. Наявність цього мутантного алеля пов'язана з збільшенням продукції IL—1b моноцитами при різних хронічних за-

пальних захворюваннях. Результати дослідження свідчили, що у носіїв IL—1RN*2 алелі підвищений ризик виникнення спайкового процесу [29, 35].

В іншому дослідженні вивчали взаємозв'язок між виникненням СНК у дітей і HLA підтипом. HLA—система є складним набором генів і генопродуктів, пов'язаних з функцією імунної системи в організмі людини. У дослідженнях доведено асоціацію утворення перитонеальних спайок з підтипами HLA A24 і DR1 у дітей. Патогенетичні механізми зв'язку з цим неясні, проте, автори відзначають, що профілі HLA можна потенційно використовувати в майбутньому для виявлення дітей, схильних до виникнення СНК [42].

Досліджено роль деяких факторів гемостазу, зокрема, відзначено, що гомозиготний варіант поліморфного алеля (Val34Leu) гена фібринстабілізуючого фактора має протективний ефект щодо важкого післяопераційного спайкового процесу [11].

Є дані про вплив інтенсивності процесів ацетилювання на ризик утворення після операції спайок [24, 44], що мають модифікуючий вплив на формування перитонеальних спайок. Досліджено частоту алелей і генотипів поліморфних генів системи гемостазу і фібринолізу, синтезу колагену, теоретично пов'язаних з процесом утворення спайок. Проте, їх клінічна роль — вплив на ризик виникнення спайкових ускладнень, в опублікованих джерелах не відображена. Деякі автори [45] розглядають надмірне спайкоутворення як один з клінічних варіантів синдрому дисплазії сполучної тканини, вказуючи на більш тяжкий перебіг та більшу частоту виникнення спайкового процесу у пацієнтів за наявності зовнішніх ознак неспецифічної дисплазії сполучної тканини.

Таким чином, формування інтраабдомінальних спайок є наслідком складного каскадного механізму, залежного від багатьох модифікуючих чинників. Незважаючи на важливе клінічне значення проблеми, цей процес недостатньо вивчений, відсутні однозначні рекомендації щодо превентивних та лікувальних заходів у таких пацієнтів. В сучасних публікаціях недостатньо висвітлені особливості патогенезу та фактори схильності до патологічного спайкоутворення у дітей.

Отже, патологічне спайкоутворення є мультифакторним станом, виникнення якого зумовлене поєднанням різних чинників, деякі з них детерміновані генетично, місцевими та системними реакціями організму та особливостями хірургічного лікування. Для розробки ефективних методів профілактики й лікування спайкових ускладнень необхідне більш глибоке розуміння цього процесу як на клітинному, так і молекулярно—генетичному рівні, а також виявлення запальних медіаторів, залучених у цей процес. Ключ до профілактики післяопераційного спайкоутворення, швидше за все, полягає у селективному пригніченні одного або кількох критичних чинників, необхідних для формування спайок. Крім того, слід зазначити, що у джерелах літератури практично відсутні роботи з вивчення особливостей патогенезу спайкоутворення у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абахин А. В. Лечение спаечной кишечной непроходимости у детей / А. В. Абахин // Мед. вестн. Сев. Кавказа. — 2009. — № 1. — С. 99.
2. Арутюнян Д. Ю. Медикаментозная и хирургическая профилактика послеоперационного спайкообразования / Д. Ю. Арутюнян, Н. Л. Матвеев // Мед. вестн. Эрбуни. — 2007. — № 2. — С. 6 — 9.
3. Adhesions after abdominal surgery in children / H. W. Grant, M. C. Parker, M. S. Wilson [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2008. — Vol. 43, N1. — P. 152 — 156.

4. Adhesions and colorectal surgery—call for action / M. C. Parker, M. S. Wilson, H. van Goor [et al.] // Colorect. Dis. — 2007. — N 9. — P. 66 — 72.
5. Arung W. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions / W. Arung, M. Meurisse, O. Detry // World J. Gastroenterol. — 2011. — N 17. — P. 4545 — 4553.
6. Диагностика и лечение спаечной кишечной непроходимости у детей / В. И. Петлах, А. К. Коновалов, А. В. Сергеев [и др.] // Врач. — 2011. — № 1. — С. 13 — 17.
7. Эффективность лечения детей со спаечной кишечной непроходимостью / В. И. Петлах, А. К. Коновалов, А. В. Сергеев [и др.]

- // Рос. вестн. дет. хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2010. — № 2. — С. 113.
8. Clinical outcomes of laparoscopic adhesiolysis for mechanical small bowel obstruction / H. Okamoto, H. Wakana, K. Kawashima [et al.] // *Asian J. Endosc. Surg.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 53 — 58.
 9. Should women with chronic pelvic pain have adhesiolysis? / Y. N. Cheong, I. Reading, S. Bailey [et al.] // *BMC Womens Health.* — 2014. — N 36. — P. 113 — 118.
 10. Duron J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology / J. J. Duron // *J. Compil. Assoc. Coloproctol. Great Britain and Ireland.* — 2007. — N 9. — P. 14 — 24.
 11. Черкасский А. В. Генетические аспекты формирования послеоперационного спаечного процесса придатков матки и его прогнозирование: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 — акушерство и гинекология / А. В. Черкасский. — Челябинск, 2014. — 24 с.
 12. Чекмазов И. А. Спаечная болезнь органов брюшной полости (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.19 — хирургия / И. А. Чекмазов. — М., 2004. — 48 с.
 13. Изосимов А. Н. Улучшение результатов диагностики и хирургического лечения острой кишечной непроходимости у детей (экспериментально—клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.19 — хирургия / А. Н. Изосимов. — Уфа, 2015. — 25 с.
 14. Adhesive small bowel obstruction in children and adolescents: operative utilization and factors associated with bowel loss / T. B. Lautz, M. V. Raval, M. Reynolds, K. A. Barsness // *J. Am. Coll. Surg.* — 2011. — Vol. 212, N 5. — P. 855 — 861.
 15. Sastry A. Risk factors for the development of adhesive small bowel obstruction after abdominal and pelvic operations / A. Sastry, M. Grigoreva, M. Leitman // *Open J. Gastroenterol.* — 2015. — N 5. — P. 11 — 16.
 16. Лапароскопия в диагностике и лечении спаечного процесса в брюшной полости детей / С. Н. Гисак, Н. Н. Цырульникова, В. И. Котова, А. М. Мансурова // *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* — 2009. — № 1. — С. 33.
 17. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / R. Broek, Y. Issa, E. Santbrink [et al.] // *Br. Med. J.* — 2013. — Режим доступа: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5588.long>.
 18. Postoperative intestinal obstruction after laparoscopic versus open surgery in the pediatric population: A 15-year review / F. Molinaro, C. Kaselas, I. Lacreuse [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2009. — Vol. 19, N 3. — P. 160 — 162.
 19. Hellebrekers B. W. J. Pathogenesis of postoperative adhesion formation / B. W. J. Hellebrekers, T. Kooistra // *Br. J. Surg.* — 2011. — N 98. — P. 1503 — 1516.
 20. Adhesion formation after laparoscopic surgery: what do we know about the role of the peritoneal environment? / M. S. Mollinas, M. M. Binda, C. Manavella, P. R. Koninks // *F, V & V In ObGyn.* — 2010. — N 2. — P. 149 — 160.
 21. Peritoneal fibrinolytic response to various aspects of laparoscopic surgery: a randomised trial / W. J. Brokelman, L. Holdmahl, M. Bergstrom [et al.] // *Surg. Res.* — 2006. — N 136. — P. 309 — 313.
 22. Alpay Z. Postoperative adhesions: from formation to prevention / Z. Alpay, G. M. Saed, M. P. Diamond // *Seminars Reprod. Med.* — 2008. — Vol. 26, N 4. — P. 313 — 321.
 23. Бурлев В. А. Тазовая брюшина и перитонеальные спайки: инфламаторный стресс / В. А. Бурлев // *Пробл. репродукции.* — 2015. — № 21. — С. 15 — 25.
 24. Прогнозирование и предупреждение спаечных осложнений при аппендикулярном перитоните / А. М. Шамсиев, Д. О. Атакулов, Ж. А. Шамсиев [и др.] // *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* — 2009. — № 1. — С. 57.
 25. Encapsulating peritoneal sclerosis—an overview / N. Braun, M. Alscher, M. Kimmel [et al.] // *Nephrol. Ther.* — 2011. — N 7. — P. 162 — 171.
 26. van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions / H. van Goor // *J. Compil. Assoc. Coloproct. Great Britain and Ireland.* — 2007. — N 21. — P. 25 — 34.
 27. Wiseman D. M. Disorders of adhesions or adhesion—related disorder: monolithic entities or part of something bigger—CAPPS? // *Seminars Reprod. Med.* — 2008. — Vol. 26, N 4. — P. 356 — 358.
 28. Effect of omentum removal on the risk for postoperative adhesive small bowel obstruction recurrence: A case control study / K. Ariake, S. Yokogama, T. Doi [et al.] // *Intern. J. Surg.* — 2015. — N 13. — P. 27 — 32.
 29. Fortin C. N. Predisposing factors to post—operative adhesion development / C. N. Fortin, G. M. Saed, M. P. Diamond // *Human Reprod. Update.* — 2015. — P. 536 — 551.
 30. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence—based guidelines from the World Society of Emergency Surgery ASBO working group / S. Di Saverio, F. Coccolini, M. Galati [et al.] // *World J. Emerg. Surg.* — 2013. — Vol. 8. — P. 1 — 14.
 31. Risk factors for adverse outcomes following surgery for small bowel obstruction / J. A. Margenthaler, W. E. Longo, K. S. Virgo [et al.] // *Ann. Surg.* — 2006. — N 4. — P. 456 — 464.
 32. Effects of tamoxifen citrate on postoperative intra—abdominal adhesion in a rat model / T. Karaka, A. U. Gozalan, O. Yoldas [et al.] // *Intern. J. Surg.* — 2013. — N 1. — P. 68 — 72.
 33. Statins (HMG—CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity / C. B. Aarons, P. A. Cohen, K. L. Reed [et al.] // *Ann. Surg.* — 2007. — N 2. — P. 176 — 184.
 34. Preservation of peritoneal fibrinolysis owing to decreased transcription of plasminogen activator inhibitor—1 in peritoneal mesothelial cells suppresses postoperative adhesion formation in laparoscopic surgery / M. Shimomura, T. Hinoi, S. Ikeda [et al.] // *Surgery.* — 2013. — N 3. — P. 344 — 356.
 35. Weiser F. Interleukin—1 receptor antagonist polymorphism in women with peritoneal adhesions / F. Weiser, C. Tempfer, C. Schneeberger // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79, N 1. — P. 198 — 202.
 36. Intra—abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice and treatment options / D. Bruggmann, G. Tchartahian, M. Wallwiener [et al.] // *Deutsch. Arzteblatt Intern.* — 2010. — H. 107. — S. 769 — 775.
 37. Attard J. P. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention / J. P. Attard, A. R. MacLean // *Can. J. Surg.* — 2007. — N 50. — P. 291 — 300.
 38. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis [Электронный ресурс] / S. E. Mutsaers, K. Birnie, S. Lansley [et al.] // *Frontiers in Pharmacology.* — 2015. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460327/>.
 39. Кулачек Ф. Г. Патоморфология спаечного процесса / Ф. Г. Кулачек, М. М. Дарагмех, Р. И. Сидорчук // *Clin. Experim. Pathol.* — Bukovin. State Med. Univers. (Chernivtsi). — 2006. — Vol. 5, N 4. — P. 49 — 52.
 40. Rout U. Expression pattern and regulation of genes differ between fibroblasts of adhesion and normal human peritoneum / U. Rout, G. Saed, M. Diamond // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2005. — P. 1 — 14.
 41. Plasma levels of tPA and PAI—1 correlate with the formation of experimental postsurgical peritoneal adhesions / C. Di Filippo, A. Falsetto, V. de Pascale [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2006. — N 4. — P. 139 — 152.
 42. Cahill R. A. Cytokine orchestration in postoperative peritoneal adhesion formation / R. A. Cahill, H. P. Redmond // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — N 14. — P. 4861 — 4866.
 43. Саркисова О. В. Митохондриальные нарушения в развитии спаечной болезни у детей / О. В. Саркисова, В. С. Сухоруков, В. И. Петлах [и др.] // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* — 2009. — Т. 54, № 6. — С. 88 — 91.
 44. The relation between human leukocyte antigen (HLA) distribution and intestinal obstruction and adhesions in childhood: preliminary report / E. Erdogan, S. Celayir, E. Eroglu, E. Yilmaz // *Pediatr. Surg. Int.* — 2000. — N 16. — P. 374 — 376.
 45. Саркисова О. В. Дисплазия соединительной ткани у детей как фактор риска развития послеоперационных спаечных осложнений / О. В. Саркисова, В. И. Петлах, В. С. Сухоруков // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* — 2011. — Т. 56, № 3. — С. 62 — 65.

