

На правах рукописи

ДУБИНСКАЯ ЕКАТЕРИНА ДМИТРИЕВНА

**ТАЗОВЫЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ СПАЙКИ
(ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА)**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

**МОСКВА
2012**

Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов».

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
Гаспаров Александр Сергеевич
ФГБОУ ВПО РУДН,
профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктивной медицины ФПК МР

доктор медицинских наук, профессор
Бурлев Владимир Алексеевич
ФГБУ «НЦ АГиП им. академика
В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России,
главный научный сотрудник отдела научного
планирования и аудита

Официальные оппоненты:

Серов Владимир Николаевич
академик РАМН, доктор медицинских наук,
Заслуженный деятель науки РФ, профессор,
ФГБУ «НЦ АГиП им. академика
В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России,
главный научный сотрудник службы научно-
организационного обеспечения

Ищенко Анатолий Иванович
доктор медицинских наук, профессор,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России,
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии №1

Кира Евгений Федорович
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАЕН, Заслуженный врач РФ,
ИУВ ФГБУ «НМХЦ им.Н.И. Пирогова»
Минздравсоцразвития России,
заведующий кафедрой женских болезней
и репродуктивного здоровья

Ведущая организация: ГУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «22» мая 2012 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 в ФГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «21» марта 2012г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

И.М. Ордяниц

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Тазовые перитонеальные спайки (ТПС) у женщин (постинфекционные) – N73.6 – особая группа спаечного процесса, выделенная в МКБ-10. В нее не включены послеоперационные спайки малого таза, хотя большинство опубликованных в литературе исследований посвящено именно им (Koninckx P.R. et al., 2009; Arung W. et al., 2011).

Патогенез формирования спаек является универсальным как для формирования спаек вследствие воспалительных заболеваний, так и при послеоперационных спайках (Бурлев В.А., 2011). При этом пациентки с ТПС (постинфекционными), на наш взгляд, – наиболее адекватная модель для изучения патогенеза спаечного процесса в малом тазу. У данного контингента больных отсутствуют элементы многофакторного ятрогенного воздействия, вклад каждого из которых трудно оценить при изучении патогенеза формирования послеоперационных спаек (использование различных оперативных доступов, особенностей хирургической техники, шовного материала, длительность операции и т.д.) (Mais V. et al., 2011).

Спаечный процесс в малом тазу – это «цена адаптации» организма в ответ на воздействие раздражителя, сила которого превышает пределы нормы. При этом адаптивные возможности организма различные и определяются генетически (Бурлев В.А., 2010; Гаспаров А.С., 2010). Хорошо известны основные факторы, приводящие к образованию спаек в малом тазу. К ним относятся: предшествующие операции на органах брюшной полости и малого таза (лапаротомия, лапароскопия), воспалительные заболевания придатков матки, наружный генитальный эндометриоз (diZerega G.S., 2006).

Несмотря на широкое внедрение лапароскопии в гинекологию, а также большое количество противоспаечных барьеров, частота спаечного процесса не имеет тенденции к снижению (Robertson D., 2010). В последнее время пневмоперитонеум также рассматривается в качестве кофактора спаечного процесса, способствующего усугублению гипоксии брюшины (Мазитова М.И., 2008; Koninckx P.R. et al., 2010). Повышает частоту и вероятность хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов необоснованное противомикробное лечение несуществующих заболеваний (Радзинский В.Е., 2011). Однако до настоящего времени остается неизвестным, почему при воздействии одного и того же раздражителя и возникновении условий для гипоксии брюшины различного генеза у одних больных формируется спаечный процесс, причем различной степени выраженности, а у других – нет.

Именно поэтому особенно важны не только уточнение новых патогенетических механизмов, приводящих к образованию спаек, но и разработка на основании полученных результатов критериев прогнозирования развития спаечного процесса, их профилактики и лечения, что позволит усовершенствовать тактику ведения данного контингента пациенток.

Изучению механизмов возникновения спаек в брюшной полости и реакции брюшины на действие различных раздражителей посвящено много исследований (Заевская Е.В., 2008; Кахцян А.А., 2009; Saed G.M. et al., 2007; van der Wal J.B. et al., 2007). На основании результатов этих и других исследований высказан ряд гипотез об участии сосудистых реакций, различных белковых субстратов и клеточных элементов, а также тканевых гормонов в образовании спаек (Мынбаев О.А., 1997; Epstein J.C. et al., 2006; Basbug M. et al., 2011). Однако до настоящего времени не получено объяснений как отсутствию спаек у 37% больных, перенесших острый сальпингит и подвергнутых аналогичному лечению, так и появлению их у 63% (Пшеничникова Т.Я., 1991). Попытки предотвратить развитие спаечного процесса в малом тазу после операций на половых органах введением различных веществ в брюшную полость не дали ожидаемых результатов (Ahmad G. Et al., 2008; Binda M.M. et al., 2009; Herington J.L. et al., 2011).

В последнее время считается, что образование спаек связано с повреждением не серозной мембраны (брюшины), а сосудов подлежащих тканей (Бурлев В.А., 2010). Если ранее обязательным считалось проведение перитонизации, то сегодня ряд авторов склоняются к тому, что это не всегда целесообразно, поскольку увеличение гипоксии брюшины и повреждение сосудов могут привести к повышению спайкообразования (Vejnović T.R., 2008).

Литературные данные о причинах развития спаечного процесса и его профилактике довольно противоречивы.

Не изучены до конца аспекты патогенеза спаечного процесса в малом тазу с учетом роли неоангиогенеза и пролиферации, не представляется возможной комплексная предоперационная оценка распространенности спаечного процесса в малом тазу, не разработаны критерии прогнозирования его формирования на основании изучения патогенетических механизмов, несовершенны методы профилактики. Для оптимизации тактики ведения пациенток с ТПС целесообразно использовать наиболее информативные оценочные тесты, позволяющие сформировать и верифицировать факторы риска. Более точная идентификация групп риска спайкообразования на основе оценки как наследственных факторов, так и патогенетических маркеров ангиогенеза, позволит обосновать дифференцированный подход к ведению пациенток с ТПС и разработать целенаправленные меры профилактического воздействия.

Все вышеизложенное и послужило основанием данного исследования.

Цель исследования. Повысить эффективность диагностики и профилактики ТПС на основании изучения механизмов их формирования.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту, распространенность и этиологические причины спаечного процесса в структуре интраоперационных диагнозов гинекологических больных.

2. Определить экзогенные факторы риска формирования спаечного процесса.
3. Провести клинико-статистический анализ состояния здоровья пациенток с ТПС.
4. Изучить фенотипические особенности пациенток с ТПС.
5. Уточнить роль ангиогенных факторов роста и маркеров пролиферации в патогенезе ТПС.
6. Оценить эффективность и диагностическую ценность методик определения спаечного процесса в малом тазу у пациенток с ТПС.
7. Провести анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациенток с ТПС и бесплодием.
8. Обосновать, разработать, оценить эффективность и внедрить в практическую деятельность патогенетическую профилактику спаечного процесса в малом тазу.
9. Разработать балльную шкалу оценки риска спайкообразования, включающую эндогенные и экзогенные факторы, и предложить алгоритм ведения пациенток с перитонеальными спайками, основанный на полученных данных о роли ангиогенно-пролиферативных нарушений в патогенезе спаечного процесса в малом тазу.

Научная новизна исследования

В работе расширены представления о патогенезе спаечного процесса в малом тазу, связанные с изучением системного и локального ангиогенеза, а также пролиферации у пациенток с ТПС.

Впервые показано, что степень проангиогенного сдвига взаимосвязана со стадией распространения спаечного процесса. Доказано, что выраженное влияние на образование спаек оказывает перитонеальная жидкость (ПЖ), в которой обнаружено наиболее существенное повышение содержания ангиогенных активаторов.

Впервые обнаружено статистически значимое повышение пролиферативного индекса (Ki-67), пролиферативной плотности микрососудов (MVD), экспрессии СЭФР А и ФРФ-2 в сосудах спаек малого таза; при этом наиболее высокий уровень этих маркеров наблюдается при умеренных и тяжелых формах спаечного процесса.

Впервые проведен анализ внешних фенотипических особенностей, характеризующих нарушение структуры соединительной ткани, пациенток с ТПС и выявлена положительная взаимосвязь с распространенностью спаечного процесса в малом тазу.

С клинико-патогенетических позиций обоснованы направления профилактических мероприятий в зависимости от принадлежности к группе риска, а также выраженности ангиогенно-пролиферативных нарушений. Получены данные о позитивном влиянии патогенетической антиангиогенной профилактики на показатели ангиогенеза, а также дальнейшее течение заболевания.

Практическая значимость

Систематизированы экзогенные и эндогенные факторы риска спайкообразования, и разработана балльная диагностическая шкала их оценки.

Определены «высокоагрессивные» оперативные вмешательства, которые включают лапаротомический доступ, экстренность операции, некоторые объемы оперативного вмешательства (миомэктомия, адгезиолизис при распространенном спаечном процессе), дренирование брюшной полости и повторные операции.

Исследование показало диагностическую и практическую ценность определения содержания ангиогенных маркеров СЭФР-А и СЭФР Р-1 в сыворотке крови у пациенток с ТПС, что позволяет определять оптимальную тактику ведения.

Предложенная патогенетически обоснованная антиангиогенная профилактика спаечного процесса в малом тазу и дифференцированный подход к ведению пациенток с перитонеальными спайками, учитывающий группу риска, эффективно снижают вероятность рецидива и улучшают отдаленные результаты лечения (снижение количества и плотности спаек в малом тазу) больных, подвергшихся хирургическому лечению.

Положения, выносимые на защиту.

1. Частота спаечного процесса в малом тазу у пациенток с различными гинекологическими заболеваниями составляет 75,2%, при этом преобладают пациентки с выраженными стадиями распространения, независимо от этиологической причины формирования. У каждой пятой больной регистрируются ТПС (постинфекционные).

Лапаротомный доступ, дренирование брюшной полости, экстренность оперативного вмешательства, отдельные виды оперативных вмешательств (миомэктомия, адгезиолизис при распространенном спаечном процессе) являются «высокоагрессивными» факторами спайкообразования.

2. В генезе ТПС играют роль статистически значимые нарушения ангиогенного баланса, заключающиеся в повышении содержания проангиогенных маркеров как на системном, так и на локальном уровне, и наследственные факторы, определяемые фенотипически. Стадия заболевания взаимосвязана со степенью проангиогенных и пролиферативных нарушений. Выраженное влияние на формирование спаек оказывает ПЖ.

3. Оценка распространенности спаечного процесса в малом тазу проводится на основании апробированных ультразвуковых критериев (относительных - «нечеткий контур», «фиксация», «расстояние»- и абсолютных - наличие жидкостных образований в малом тазу, не связанных с яичником) со специфичностью при спаечном процессе 3-4 стадии 84,0–97,7%.

Методом выбора при исследовании состояния маточных труб при спаечном процессе и бесплодии является гистеросальпингография (ГСГ), позволяющая оценить проходимость маточных труб (чувствительность

метода – 80,1%, специфичность – 67,5%), наличие перитубарных спаек, а также уточнить состояние слизистой оболочки маточной трубы. «Золотым стандартом» диагностики остается лапароскопия.

4. Лапароскопия у пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса и бесплодием имеет преимущественно диагностический характер, позволяя выявлять тяжесть заболевания, а также прогнозировать вероятность наступления беременности. Частота восстановления фертильности в этой группе больных составляет 23,4% в течение года наблюдения.

5. Система стратификации больных по степени риска, разработанная на основании изучения эндогенных и экзогенных факторов, а также учитывающая активацию в системах ангиогенеза и пролиферации, позволяет оптимизировать тактику ведения, повысить эффективность лечения и улучшить отдаленные результаты с использованием патогенетической профилактики.

Внедрение результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 15 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. По материалам диссертации читаются лекции и проводятся практические занятия со студентами и клиническими ординаторами кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН.

Основные положения работы доложены и обсуждены на XVIII, XIX, XX конгрессах European Society for Gynaecological Endoscopy (Florence, 2009; Barcelona, 2010; London, 2011), IV международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2010), международных научно-практических конференциях «Актуальные достижения европейской науки», «Актуальные проблемы современных наук», «Достижения высшей школы» (Болгария, Чехия, 2011), Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2012), II научно-практической конференции с международным участием «Медицина: новое в теории и клинической практике» (ОАЭ, 2012).

Объем и структура диссертации

Диссертация включает введение, обзор литературы, 5 глав по результатам собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, указатель литературы.

Работа изложена на 257 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц, 13 рисунков и 3 схемы. Указатель литературы включает 321 работу, из них – 121 на русском и 200 – на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование включало ретроспективный и проспективный этапы.

1. Для выяснения частоты спаечного процесса в гинекологическом отделении был проведен анализ 1000 историй болезней пациенток, отобранных методом простого случайного отбора, которым было проведено

оперативное вмешательство (лапаротомическим или лапароскопическим доступами) по поводу различных заболеваний (миома матки, эндометриоз, опухоли и опухолевидные образования яичников, бесплодие, хроническая тазовая боль, внематочная беременность, острые воспалительные заболевания придатков матки, апоплексия яичника). Из них отобраны истории болезни, в которых был диагностирован «спаечный процесс в малом тазу».

Проведен анализ анамнестических факторов, приведших к формированию спаечного процесса в малом тазу. При наличии данных о перенесенных оперативных вмешательствах, диагностировались «послеоперационные спайки», при наличии эндометриоза, диагностированного при проведении лапароскопии и отсутствии других причин формирования спаечного процесса – «спайки, связанные с эндометриозом», при указании на воспалительные заболевания придатков матки любой этиологии – «тазовые перитонеальные спайки». При указании в анамнезе на несколько вероятных причин спаечного процесса подсчитывалось количество пациенток с сочетанием данных факторов.

2. В проспективное исследование были отобраны и включены 500 пациенток с постинфекционными ТПС, разделенные на 2 группы в зависимости от стадии спаечного процесса, диагностированной при проведении лапароскопии, согласно классификации аднексальных спаек Американского общества фертильности (AFS): 1 группу составили 175 (35,0%) пациенток со спаечным процессом в малом тазу 1-2 стадии распространения, 2 группу – 325 (65,0%) со спаечным процессом в малом тазу 3-4 стадии распространения.

Эндоскопическое вмешательство было проведено по поводу различных гинекологических заболеваний. Показаниями к оперативному лечению пациенток 1 и 2 группы явились: бесплодие (38,3% и 40,9%, соответственно), хроническая тазовая боль (11,4% и 10,8%, соответственно), миома матки (26,3% и 30,5%, соответственно), опухоли и опухолевидные образования яичников (24,0% и 17,8%, соответственно).

В группу контроля были отобраны и включены 35 пациенток без спаечного процесса в малом тазу, которым проводилась стерилизация маточных труб лапароскопическим доступом.

Критериями исключения из групп явились: наличие оперативных вмешательств в брюшной полости любым доступом в анамнезе; наличие эндометриоза, диагностированного при лапароскопии (наружного генитального эндометриоза, в т.ч. эндометриоидных кист яичника); острые гинекологические заболевания; злокачественные заболевания женской половой сферы и пограничные опухоли яичников, отсутствие гормональной терапии в течение 4 месяцев до проведения исследования; отсутствие беременности и лактации в течение предшествующих 3 месяцев.

В ходе обследования, лечения, а также динамического наблюдения проводили подробное изучение анамнеза, полное клинико-лабораторное

исследование, дерматоглифическое исследование, гинекологическое бимануальное исследование, определение содержания половых гормонов в сыворотке крови (при бесплодии), УЗИ органов малого таза, гистеросальпингографию (ГСГ) или гистеросальпингосонографию (ГССГ), лапароскопию, а также гистологическое исследование послеоперационных биоптатов.

Для оценки выраженности болевого синдрома была использована короткая форма опросника МакГилла [Short-Form McGill Pain Questionnaire by Pain Extent Group] (Melzack R., 1975). Для учета болевого синдрома до лапароскопии всем пациенткам для заполнения была предложена таблица, где для анализа было представлено 15 вариантов описания болевого синдрома, каждому из которых присваивался балл от 0 до 3. Сенсорный балл равен сумме оценок по пунктам 1–11, «аффективный» – сумме оценок по пунктам 12–15 и общий балл боли – сумме оценок по 15 пунктам опросника. Пациентки заполняли предложенную таблицу, оценивая выраженность того или иного болевого синдрома. На основании подсчета среднего балла каждой пациентки в группах обследованных больных, были получены результаты оценки особенностей болевого синдрома в зависимости от его формы.

Программа исследования включала клинико-статистическую характеристику соматического и репродуктивного здоровья больных с ТПС (рис.1)

Эхографическое исследование и доплерометрию проводили на ультразвуковых приборах фирмы «Aloka» SSD-2000, “Aloka” SSD-900 (Япония) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков частотой 3,5, 5 МГц и 6,0 МГц.

Лапароскопия проводилась в стандартных условиях с использованием оборудования Karl Storz (Германия). Стадия спаечного процесса оценивалась согласно классификации AFS. Состояние полости матки и ее слизистой оболочки оценивалось при жидкостной гистероскопии, которая проводилась с помощью жесткого 7-миллиметрового гистероскопа после предварительного расширения цервикального канала расширителями Гегара.

Для проведения специфического исследования был применен метод-дерматоглифика. Проанализирована частота встречаемости внешних фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани у пациенток с различными стадиями распространения ТПС, а также у пациенток группы контроля. В анализ были включены признаки, которые было возможно оценить на основании осмотра пациенток, измерения необходимых параметров тела, а также анамнеза жизни и наличия хронических заболеваний: костные, кожные, суставные, глазные и связанные с сердечно-сосудистой системой. Для оценки вовлечения той или иной системы использовались критерии, изложенные в рекомендациях «Гентские критерии» (Brennan P. et al., 2011), “Вилльфраншские критерии» (Beighton P.

et al., 1998), «Брайтонские критерии» (Grahame R. et al., 2000), а также рекомендации American Heart Association (2006).

Программа исследования представлена на рисунке 1.

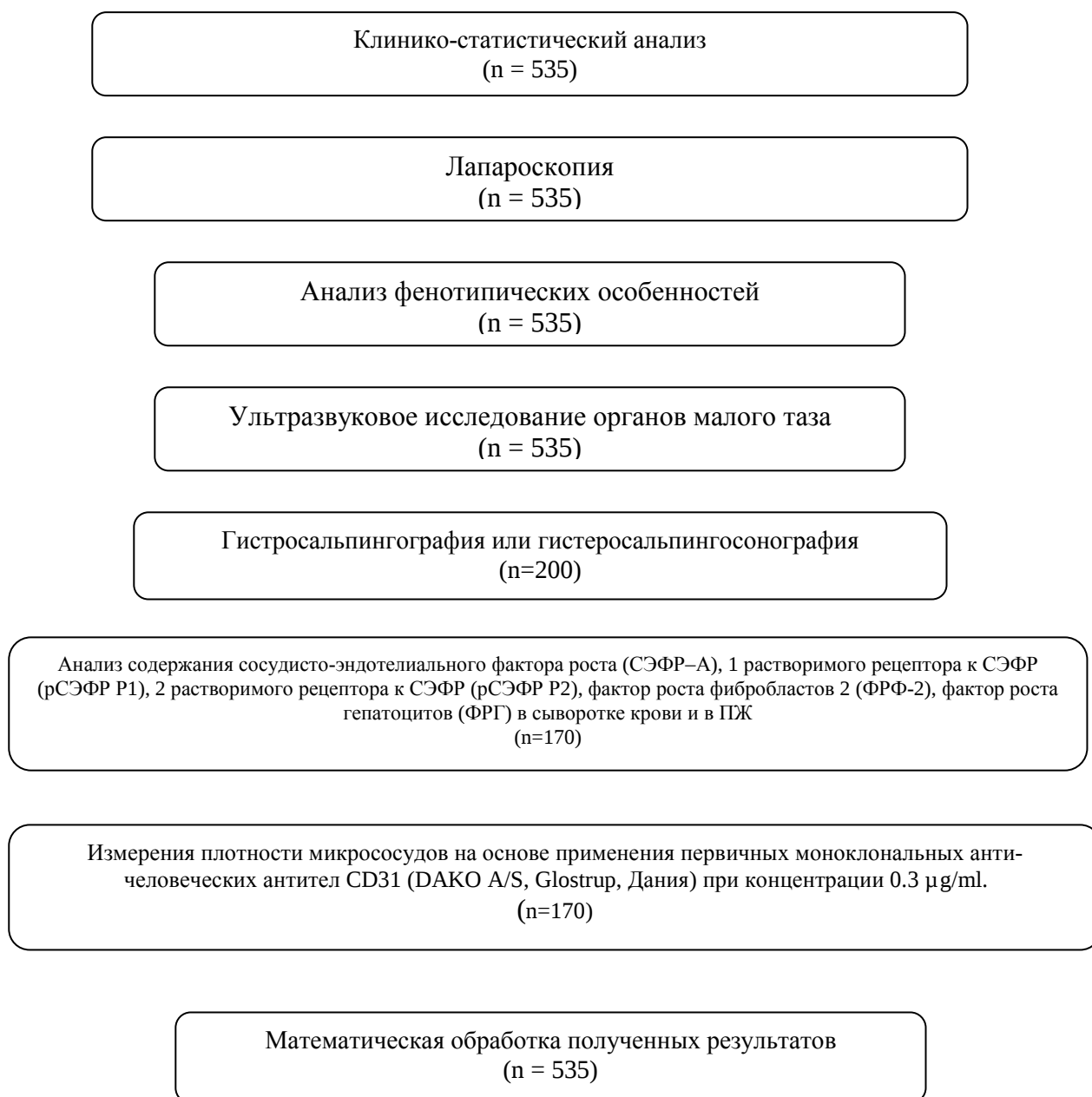


Рис. 1. Программа проспективного исследования

Информированное согласие на использование крови и ПЖ для исследований было получено у всех пациенток.

Кровь для исследования получали из кубитальной вены в стандартных условиях утром в день операции. ПЖ собирали при лапароскопии из дугласова пространства с соблюдением правил предотвращения контаминации кровью. Образцы ПЖ помещались в стерильные пробирки,

доставлялись в лабораторию во льду, центрифугировались при 1500 g в течение 10 мин. при температуре 10°C. Супернатант ПЖ, как и образцы сыворотки, хранились при -70°C до момента исследования.

Иммуноферментный анализ: Анализ содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР-А), 1 растворимого рецептора к СЭФР (рСЭФР Р-1), 2 растворимого рецептора к СЭФР (рСЭФР Р-2), фактор роста фибробластов 2 (ФРФ-2), фактор роста гепатоцитов (ФРГ) в сыворотке крови и в ПЖ проводился с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов (R&D Systems, США). Проведение реакции и расчет результатов осуществляли в стандартных условиях согласно рекомендациям производителя.

Спайки малого таза для исследования получали при проведении лапароскопии согласно следующей методике: спайка малого таза извлекается через троакар, промывается в физиологическом растворе (0,9% хлорида натрия) с последующей консервацией материала в растворе формалина (50 мл) в течение 24 часов; в дальнейшем спайка консервируется в 70% этиловом спирте до момента проведения исследования.

Иммуногистохимический анализ: Измерения плотности микрососудов были проведены на основе применения первичных моноклональных анти-человеческих антител CD31 (DAKO A/S, Glostrup, Дания) при концентрации 0.3 мг/мл. В качестве вторичных антител использовались лошадиные анти-мышинные антитела при концентрации 1.0г/мл. Подсчет результатов осуществлялся в пяти различно выбранных полях размером 0,109 мм². Средние значения микрососудистой плотности рассчитывались и выражались как число микрососудов в мм². Диаметр микрососудов измерялся с использованием высокоточной цифровой линейки с ценой деления 0,1 мм. Анализ проводился двумя операторами при увеличении 400 раз с помощью цифровой камеры JVC 3-CCD к световому микроскопу (Nikon Labophot, Nikon, Токио, Япония). Изображения были оцифрованы с помощью персонального компьютера и программы анализа изображений Pro-plus для Windows XP.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ SPSS 13.0 и Statistica 6.0 для Windows. Нормальность распределения в группах оценивали по критерию Шапиро-Уилка (W-тест). Корреляцию количественных показателей оценивали посредством анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Spearman, корреляцию дихотомических величин – с использованием коэффициента (φ) Pearson. Были также определены критические значения для полученного коэффициента корреляции с использованием специальных таблиц и построена «ось значимости». При значениях коэффициента менее 0,14 (p<0,05) и более 0,18 (p <0,01) он попадал в «зону значимости».

Результаты работы представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (M±SD) и (M±m) (ошибка средней). Различия между группами считались достоверными при p<0,05.

Понятие клинической информативности клинико-анамнестических и лабораторных показателей включало комплекс рассчитываемых с позиций доказательной медицины характеристик – относительного риска (IP-ratio, ОР), шансов (Ш), отношения шансов (ОШ), чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия (likelihood ratio, ОП). Общепринятым способом оценки клинической информативности диагностических тестов является ROC-анализ (P. Florio et al., 2006). В настоящем исследовании была использована программа MedCalc (9.1.0.1) для Windows.

Результаты исследований и их обсуждение

Ретроспективное исследование.

Частота встречаемости спаечного процесса у больных с различными гинекологическими заболеваниями в структуре интраоперационных диагнозов составила 75,2% (752 истории болезни).



Рис. 2. Структура причин спаечного процесса (n=752)

Анализ структуры причин выявленного при оперативном вмешательстве спаечного процесса (рис. 2), основанный на указании в анамнезе на фактор, предполагающий возможность его формирования, показал, что лишь у 48,1% пациенток возможно установить единственную причину формирования спаечного процесса в малом тазу, при этом практически у каждой 5 больной диагностированы ТПС. У 32,9% пациенток со спаечным процессом в малом тазу указания в анамнезе на перенесенные воспалительные заболевания придатков матки сочетаются с перенесенными оперативными вмешательствами и наличием эндометриоза. Частота эндометриоз-ассоциированных спаек составила 14,5%, послеоперационных – 13,5%, смешанные варианты спаек – 51,9%.

Анализ анамнестических данных показал, что 372 (49,5%) пациентки имели указания на перенесенные оперативные вмешательства, 355 (47,2%) пациенток – указания на перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза различной этиологии, у 311 (41,3%) больных был диагностирован эндометриоз. Несоответствие количества пациенток общему количеству наблюдений объясняется наличием сочетания причин формирования спаечного процесса у одной пациентки. Как видно из представленных данных, доля этиологических причин в структуре спаечного процесса достоверно не отличается ($p > 0,05$).

ТПС 1-2 стадии распространения были диагностированы у 65 (38,0%), 3-4 стадии – у 93 (62,0%) больных ($p < 0,05$), послеоперационные спайки 1-2 стадии распространения были выявлены у 38 (36,9%), 3-4 стадии распространения – у 65 (63,1%) пациенток ($p < 0,05$). При спайках, ассоциированных с эндометриозом, наблюдалась такая же закономерность: 34 (31,2%) больных с 1-2 стадией распространения спаечного процесса и 75 (68,8%) – с 3-4 стадиями ($p < 0,05$). При спайках сочетанной этиологии преимущественно была выявлена 3-4 стадия распространения спаечного процесса (у 259 – 66,4% пациенток), 1-2 стадия распространения была диагностирована у 131 (33,6%) больных ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о преобладании выраженного спаечного процесса, диагностированного у пациенток, подвергшихся оперативному лечению по различным показаниям, независимо от причины формирования спаек (предшествующая хирургическая травма, воспаление, эндометриоз). При наличии сочетанных этиологических факторов, данная закономерность сохранялась.

У пациенток с оперативными вмешательствами в анамнезе был проведен анализ 79 клиничко-анамнестических факторов, в т.ч.: хирургический доступ; профиль оперативного лечения (гинекологический, хирургический); объем оперативных вмешательств; срочность выполнения оперативных вмешательств; наличие дренирования брюшной полости; количество перенесенных оперативных вмешательств; наличие спаечного процесса при проведении первой операции; давность перенесенного оперативного вмешательства. При обработке матрицы было обнаружено, что из 79 параметров только 5 отвечают критериям значимости весовых коэффициентов, силы взаимосвязей и взаимных влияний параметров.

Результаты проведенного исследования показали, что при выполнении оперативного вмешательства лапароскопическим доступом в анамнезе частота встречаемости спаечного процесса 1-2 стадии распространения достоверно не отличалась от частоты спаечного процесса 3-4 стадии ($p > 0,05$). Однако при наличии в анамнезе оперативных вмешательств лапаротомным доступом частота распространенного спаечного процесса превышала частоту малых форм в 2,7 раза ($p < 0,01$).

Анализ распространенности спаечного процесса в зависимости от профиля хирургического вмешательства, выполненного ранее, показал, что

после выполненной операции на органах брюшной полости у 60,1% больных регистрировалась 1-2 стадии распространения, при наличии акушерско-гинекологических операций в анамнезе частота малых и распространенных форм достоверно не отличалась ($p>0,05$). Наличие повторных операций на различных органах брюшной полости и малого таза существенно повышали вероятность формирования спаечного процесса 3-4 стадии распространения (до 89,2%).

Частота спаечного процесса распространенных форм была достоверно выше при наличии экстренного оперативного вмешательства в анамнезе (73,0%), а также при наличии указаний на дренирование брюшной полости (у 82,3% больных был зарегистрирован спаечный процесс в малом тазу 3-4 стадии распространения) ($p<0,01$). Давность перенесенных оперативных вмешательств достоверно не влияла на выраженность сформировавшегося спаечного процесса ($p>0,05$). Наиболее часто к спаечному процессу распространенных форм приводила миомэктомия (независимо от доступа): у 70,8% пациенток с проведенной ранее миомэктимией выявлен спаечный процесс 3-4 стадии распространения.

Таким образом, были выделены значимые экзогенные факторы риска, связанные с хирургической травмой. К ним относятся: лапаротомный доступ ($\phi=0,439$, $p<0,01$), наличие повторных операций на различных отделах брюшной полости ($\phi=0,355$, $p<0,01$), определенные объемы оперативного вмешательства (миомэктомия ($\phi=0,478$, $p<0,01$), адгезиолизис при выраженном спаечном процессе ($\phi=0,455$, $p<0,01$), экстренность предшествующей операции ($\phi=0,219$, $p<0,01$), дренирование брюшной полости ($\phi=0,324$, $p<0,01$).

У пациенток с ТПС и воспалительными заболеваниями придатков матки в анамнезе был проведен анализ 57 экзогенных факторов риска спайкообразования, в т.ч.: инфекционный агент; количество эпизодов обострения; давность перенесенного воспалительного заболевания органов малого таза; использование внутриматочных средств (ВМС) или комбинированных оральных контрацептивов (КОК); количество аборт и неразвивающихся беременностей в анамнезе; осложнения предшествовавших беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Как следует из проведенного анализа, давность перенесенного воспалительного заболевания органов малого таза не оказывала влияния на степень распространенности спаечного процесса. Однако, использование ВМС в анамнезе значительно увеличивало вероятность спаечного процесса тяжелых форм распространения (практически в 2,5 раза) ($p<0,05$). У 51,8% контингента женщин с ТПС были указания на искусственные аборты. При наличии в анамнезе 2 и более аборт зарегистрирована высокая частота спаечного процесса 3-4 стадии распространения (70%). Осложнения предшествовавших беременностей и родов, связанные с воспалительными

заболеваниями органов малого таза, были выявлены у 17,5% пациенток, что приводило к увеличению частоту встречаемости спаечного процесса 3-4 стадий до 79,0% у данного контингента больных ($p < 0,05$).

Таким образом, были выделены значимые экзогенные факторы риска спайкообразования, связанные с воспалительными заболеваниями придатков матки. К ним относятся: наличие специфических инфекций и их сочетаний ($\phi = 0,854$, $p < 0,0001$), использование ВМС ($\phi = 0,337$, $p < 0,01$), 2 и более аборт в анамнезе ($\phi = 0,432$, $p < 0,01$), наличие осложнений предшествовавших беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями придатков матки ($\phi = 0,641$, $p < 0,01$).

Проведенный ретроспективный анализ позволил установить роль этиологических «экзогенных» факторов в формировании спаечного процесса. Высокая частота спаечного процесса в малом тазу, особенно его распространенных форм, свидетельствует о несовершенстве методов профилактики как при хирургических вмешательствах, так и при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Становится очевидной необходимость оптимизации обследования и обоснованного использования мер патогенетической профилактики в группе риска.

Проспективное исследование.

Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья пациенток с ТПС показал, что группы были сопоставимы по основным анализируемым параметрам.

Однако в ходе исследования были выявлены следующие различия:

- у пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса был наиболее выражен сенсорный компонент боли [Short-Form McGill Pain Questionnaire by Pain Extent Group] при описании тазовой боли и диспареунии ($4,77 \pm 0,46$ и $3,94 \pm 0,26$, соответственно), а не аффективный;
- у пациенток с распространенными формами спаечного процесса имели место более выраженные нарушения анатомии маточных труб за счет «склеивания» в большем количестве случаев придатков матки с соседними органами малого таза, при этом выявлены сращения с кишечником левых придатков матки в половине случаев (левая маточная труба – 56,9%, левый яичник – 51,7%);
- частота встречаемости жидкостных образований в малом тазу (гидросальпинкс, серозоцеле) составила 72,2% среди пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса, что влияло на степень сложности хирургического лечения, а также отдаленные результаты;
- оценка результатов хромогидротубации у пациенток с ТПС и бесплодием показала, что окклюзия маточных труб диагностирована у всех пациенток, независимо от стадии распространения спаечного процесса. Доминировала двусторонняя дистальная окклюзия у пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса (40,6%), односторонняя (частичная) дистальная непроходимость была выявлена в 24,8% случаев, при этом

проксимальная частичная или полная окклюзия встречались достоверно реже (в 11,3 и 8,3%).

До настоящего времени остается непонятным наличие выраженного спаечного процесса у одних больных и малых форм распространения у других больных. Известно, что аберрантный иммунный ответ при взаимодействии с инфекционным агентом также связан с наличием различных вариантов набора генов, кодирующих «распознающие» рецепторы и определяющих дальнейшее повреждение тканей (den Hartog JE, 2006).

С учетом данных литературы о генетической детерминированности спаечного процесса, проанализирована частота встречаемости внешних фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани у пациенток с различными стадиями распространения ТПС, а также у пациенток группы контроля.

Согласно полученным данным, среди пациенток с различными стадиями распространения спаечного процесса выявлены существенные отличия по частоте встречаемости признаков наследственного нарушения структуры соединительной ткани. У пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса наиболее часто регистрировалось наличие плоскостопия (88,0%), образование гематом при незначительных травмах (77,2%), миопия и сколиотическая деформация позвоночника регистрировалась примерно в 60,0% всех случаев. Наиболее часто встречаемым признаком у пациенток с 1-2 стадиями распространения явилось плоскостопие (50,2%), примерно у 30,0% больных в равной мере встречалась различная комбинация признаков (сколиотическая деформация позвоночника, нарушение роста зубов, миопия, а также образование гематом при незначительных травмах).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток со спаечным процессом в малом тазу имели место фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани. При этом, у пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса, частота встречаемости того или иного признака достоверно выше ($p < 0,05$).

На следующем этапе исследования было решено провести анализ количества различных внешних фенотипических признаков соединительной ткани в группах больных с различными стадиями распространения спаечного процесса с целью классификации существующих фенотипических отклонений.

На основании этого подсчета, были выявлены следующие фенотипические особенности:

I. Фенотипические группы у пациенток с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса были представлены в следующем виде ($n=175$):

1) пациентки без фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани – 45 (25,7%);

2) диспластическая стигматизация (наличие 3-5 малых внешних критериев дисплазии) у 125 (71,43%) больных;

3) неклассифицируемый фенотип (выявление не менее 6 малых внешних и/или висцеральных критериев дисплазии) – 1 (1,5%);

4) элерсоподобный фенотип (диагностируется при наличии не менее 2 малых критериев вовлечения кожи) – 0.

II. Фенотипические группы у пациенток с 3-4 стадиями распространения спаечного процесса в малом тазу (n=325):

1) пациентки без фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани – 22 (6,7%);

2) повышенная диспластическая стигматизация (наличие 3-5 малых внешних критериев дисплазии) у 44 (13,5%) больных;

3) неклассифицируемый фенотип (выявление не менее 6 малых внешних и/или висцеральных критериев дисплазии) – 229 (70,5%) больных;

4) элерсоподобный фенотип (диагностируется при наличии не менее 2 малых критериев вовлечения кожи) – 29 (8,9%).

Проведенный анализ позволил выявить интересную закономерность: среди пациенток с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса в малом тазу наиболее часто выявлялся фенотип в виде повышенной диспластической стигматизации (около 70,0%). Это означает, что практически у каждой второй пациентки возможно было выявить от 3 до 5 признаков, свидетельствующих о дисфункции соединительной ткани. При этом ни в одном из случаев не было зафиксировано наличие элерсоподобного фенотипа. Среди пациенток с ТПС 3-4 стадии распространения у каждой второй выявлялось более 6 фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, что позволило отнести их в группу «неклассифицируемого фенотипа». Элерсоподобный фенотип был выявлен в 9,0%.

Дерматоглифическое исследование было проведено у 535 пациенток с ТПС. Несмотря на то, что вышеуказанный метод является вспомогательным, он позволяет несколько расширить наши представления о генезе заболевания. Полученные данные свидетельствуют о снижении гребневого счета (ГС) cd и увеличении расстояния $d-c$ (мм) у пациенток с ТПС и бесплодием. При этом выявленные изменения наиболее выражены у пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса. Обращает также на себя внимание асимметрия показателя ГС cd на правой и левой руках у всех пациенток с ТПС.

У больных обследованных групп также выявлена достоверно более высокая частота наличия осевого трирадиуса и наличия поперечной четырехпальцевой борозды по сравнению с показателями группы контроля, однако данный показатель не различается в зависимости от стадии распространения спаечного процесса. В целом, встречаемость

дерматоглифических стигм выше при наличии спаечного процесса по сравнению с нормативными показателями пациенток контрольной группы.

ГС появляется с 10-13-й недели внутриутробной жизни в виде неровностей базальной поверхности эпидермиса и выступов в подлежащую дерму, постепенно распространяясь на всю поверхность пальцевой подушечки и ладони. Учитывая, что гребешковый счет остается неизменным на протяжении всей жизни и фактически не подвержен влиянию внешней среды (Babler, W, 1991), его показатели могут быть учтены вне зависимости от возраста.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о вкладе наследственных факторов в генез ТПС и о ряде особенностей больных по сравнению с женщинами контрольной группы: при увеличении распространенности спаечного процесса, увеличивается частота и выраженность фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани.

На любое повреждающее действие (хирургическая травма, воспаление, эндометриоз) брюшина реагирует воспалительной реакцией, стимулируются процессы неоангиогенеза. В процессах заживления брюшины в условиях воспаления наиболее активную роль играют перитонеальные лейкоциты и тканевые клетки репарации (мезотелиальные клетки) (Konincks P.R., 2010).

В образующихся спайках кровеносные сосуды обнаруживаются уже на 3 сутки после повреждения. Согласно задачам исследования, проведен анализ ангиогенной активности в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, а также пролиферативной активности в спайках малого таза у пациенток с ТПС и бесплодием.

Таблица 1

Системная и локальная ангиогенная активность в сыворотке крови (с) у больных со спаечным процессом в малом тазу (M±SD)

Исследованный параметр		СЭФР-А, пг/мл	рСЭФР Р-1, пг/мл	рСЭФР Р-2, пг/мл	ФРФ-2, пг/мл	ФРГ, пг/мл
I 1-2 стадия спаек (n=60)	1	171,3±36,3	44,5±7,3	2132±612	5,6±3,1	638±154
II 3-4 стадия спаек (n=110)	2	346,5±45,7	85±16,8	3357±525	9,7±2,3	969,4±210
III Контрольная группа (n=35)	3	97,8±11,5	38,2±8,9	1890±997	4,1±1,1	621±151
p<0,05		3-1,2; 1-2	3-2; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-3	2-3; 1-2

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3 расчет статистических различий осуществлялся с помощью ANOVA.

Таблица 2

Системная и локальная ангиогенная активность в ПЖ у больных со спаечным процессом в малом тазу ($M \pm SD$)

Исследуемый параметр		СЭФР–А, пг/мл	рСЭФР Р-1, пг/мл	рСЭФР Р-2, пг/мл	ФРФ-2, пг/мл	ФРГ, пг/мл
I 1-2 стадия спаек (n=60)	1	289±37	168±32	3356±359	46,7±7,8	1234±85
II 3-4 стадия спаек (n=110)	2	473±163	231±71	4634±832	88,2±11,7	1637±91
III Контрольная группа (n=35)	3	139±36	127±46	2775±438	54±8,3	1020±77
p<0,05		3-1,2; 1-2	3-2; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-2	2-3; 1-2

В таблицах 1 и 2 представлены данные о системной ангиогенной активности в сыворотке крови и ПЖ у больных со спаечным процессом в малом тазу. Содержание СЭФР–А в сыворотке крови было достоверно выше в когорте с распространенным спаечным процессом, а наименьшей в контрольной группе. У больных с малыми формами спаечного процесса в малом тазу содержание СЭФР–А было достоверно выше, чем в контроле. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов при 3-4 стадии распространения спаечного процесса отмечены для рСЭФР Р-1, рСЭФР Р-2, ФРФ-2, ФРГ. Отмечается факт непропорционального увеличения содержания рСЭФР Р-1 и рСЭФР Р-2 по отношению к СЭФР–А: если концентрация СЭФР–А увеличена в когорте больных с распространенным спаечным процессом по отношению к контрольной в 3,5 раза, то рСЭФР Р-1 в 2,2 раза и рСЭФР Р-2 в 1,8 раза. Возможно, это связано с несоответствием между ангиогенной и антиангиогенной активностью крови.

Содержание СЭФР–А в ПЖ было достоверно больше у больных со спаечным процессом 3-4 стадии распространения, а наименьшей в контрольной группе. В когорте больных с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса содержание СЭФР–А было достоверно больше, чем в контрольной группе, но меньше чем при 3-4 стадии спаечного процесса. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов во 2 группе отмечены для рСЭФР Р-1, рСЭФР Р-2, ФРФ-2, ФРГ. Обращает на себя внимание факт непропорционального увеличения содержания рСЭФР Р-1 и рСЭФР Р-2 по отношению к СЭФР–А: если концентрация СЭФР–А увеличена у больных с распространенным спаечным процессом по

отношению к контрольной группе в 3,4 раза, то рСЭФР Р-1 в 1,8 раза и рСЭФР Р-2 в 1,6 раза. Эти отличия несомненно связаны с различными коэффициентами связывания рСЭФР Р-1 и рСЭФР Р-2 с СЭФР-А и, как следствие, – дисбалансом между про- и антиангиогенными факторами ПЖ. Отличия в содержании СЭФР-А, рСЭФР Р-1, ФРФ-2, ФРГ в сыворотке крови и ПЖ были значимы во всех группах в сторону увеличения в ПЖ, а для рСЭФР Р-2 только для больных с 3-4 стадиями спаечного процесса.

Пролиферативный индекс (Ki-67) и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу представлены в таблице 3.

Ki-67 в сосудах и плотность микрососудов (MVD) в спайках малого таза достоверно выше у больных с 3-4 стадией распространения относительно больных с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса. Подобные изменения зарегистрированы при анализе экспрессии СЭФР-А в сосудах и ФРФ-2 в сосудах в спайках тазовой брюшины. Плотность микрососудов при спаечном процессе 3-4 стадии распространения была достоверно выше по отношению к данному показателю в группе с малыми формами спаечного процесса ($p < 0,05$).

Таблица 3

Пролиферативный индекс и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу (M±SD)

Исследованный параметр	Пролиферативный индекс в сосудах (Ki-67), %	Плотность микрососудов (MVD, CD-31)	Экспрессия СЭФР-А в сосудах, SCORE	Экспрессия ФРФ-2 в сосудах, SCORE
I 1-2 стадия спаек (n=60)	0,49±0,08	78,2±8,2	1,3±0,02	0,88±0,1
II 3-4 стадия спаек (n=110)	0,71±0,2	145,8±11,9	1,8±0,04	1,5±0,11
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Результаты исследования пролиферативной и ангиогенной активности в спайках малого таза, во-первых, доказывают, что все спайки содержат сосуды, поскольку наши данные об изменении плотности микрососудов доказывают не только их наличие, но и показывают, что чем выше стадия распространения спаечного процесса, тем выше MVD. Во-вторых, наличие маркера пролиферации Ki-67 в спайках малого таза и увеличение его экспрессии у пациенток с выраженным спаечным процессом практически в

1,5 раза по сравнению со спайками малых форм распространения свидетельствует о том, что спайка не является инертной фиброзной тканью, а представляет собой активный сосудистый трансплантат.

С целью оценки эффективности методов диагностики спаечного процесса в малом тазу был проведен анализ результатов, полученных в ходе предоперационного УЗИ, и сравнение их с результатами лапароскопического заключения у пациенток обследованных групп, а также у пациенток группы контроля. Были апробированы следующие критерии диагностики: относительные («нечеткий контур», «фиксация», «расстояние») и абсолютные (наличие жидкостных образований, не связанных с яичником).

Результаты проведенного исследования показали низкую специфичность УЗИ при наличии спаечного процесса в малом тазу малых форм распространения. При наличии 1-2 стадии распространения спаечного процесса ни один из признаков в полной мере не позволяет прогнозировать наличие спаечного процесса. У пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса специфичность значительно выше, и достигает 83,9%. Чувствительность УЗИ составила 74,5%.

Предсказательная ценность положительного результата УЗИ на основании оценки признака «фиксации» – 70,0-80,0% у пациенток обеих групп. Такие характеристики как «нечеткий контур» и «расстояние» являются специфичными только при наличии спаечного процесса 3-4 стадии распространения. Наличие таких УЗИ маркеров как «нечеткий контур», «фиксация» и «расстояние» можно расценивать как косвенные признаки спаечного процесса в малом тазу и описывать как «относительные» критерии диагностики.

Специфичность наличия жидкостных образований в малом тазу как признака спаечного процесса 3-4 стадии распространения составляет 97,7%. Их наличие с большой достоверностью позволяет предположить спаечный процесс умеренной и тяжелой форм распространения. Именно поэтому выявление жидкостных образований (гидросальпинкс, серозоцеле) можно расценивать как «абсолютные» диагностические критерии наличия спаечного процесса. Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что специфичность в случае малых форм спаечного процесса на основании оценки «относительных» критериев составляет 37,3%, предсказательная ценность положительного результата – 59,1%, предсказательная ценность отрицательного результата – 67,6%.

В соответствии с задачами исследования проведена также оценка клинической значимости результатов ГСГ и ГССГ при оценке спаечного процесса, а также состояния маточных труб у пациенток с бесплодием. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что чувствительность и специфичность методик ГСГ и ГССГ при оценке

проходимости маточных труб сопоставимы. При этом чувствительность методов составляет 80,1% и 78,5%, соответственно. Таким образом, оба метода являются высокочувствительными, и при отрицательном результате исключают заболевание. Специфичность методов не превышает 70,0%, что свидетельствует о том, что при положительном результате вероятность наличия нарушения проходимости маточных труб не превышает данную вероятность (70,0%). Наличие ложноотрицательных результатов, по всей вероятности, связано со спазмом истмического отдела маточных труб, либо нарушением техники выполнения данного исследования. Специфичность методов существенно повышается и достигает 90,0% в случае наличия двусторонней дистальной окклюзии маточных труб.

Проведена оценка информативности признаков наличия перитубарных спаек у пациенток с ТПС и бесплодием на основании анализа гистеросальпингограмм: «атипичное (вертикальное) расположение» маточной трубы, «конвуляция», «двойной контур», «локуляция». Результаты проведенного исследования показали, что чувствительность и специфичность данных признаков составляет: «атипичное расположение» маточной трубы – 90,9 и 79,4%, соответственно; «конвуляция» – 83,6 и 54,1%, соответственно; «двойной контур» – 75,1 и 63,8%, соответственно; «локуляция» – 91,3 и 78,5%, соответственно. Анализ предложенных гистеросальпингографических критериев позволяет предположить наличие перитубарных спаек при свободно проходимых или проходимых с затруднением маточных труб (т.е. в том случае, когда хотя бы какое-то количество контрастного вещества изливается в малый таз). В случае дистальной окклюзии оценить гистеросальпингографические критерии перитубарных спаек за исключением «атипичного расположения маточной трубы» не представляется возможным.

Подобные критерии не могут быть использованы при проведении ГССГ.

Уникальность ГСГ заключается в том, что помимо оценки проходимости, а также наличия перитубарных спаек, с использованием этого метода исследования возможно предварительно оценить состояние слизистой оболочки маточных труб на основании учета признака «булыжной мостовой» и «продольных полосок». Чувствительность и специфичность ГСГ для оценки состояния слизистой оболочки маточных труб составила 69,5 % и 65,6%, соответственно. Общая диагностическая точность ГСГ составила 87,0%.

Таким образом, показано, что оценка не только проходимости маточных труб, но и состояния слизистой оболочки и наличия перитубарных спаек с использованием ГСГ как метода исследования первой линии, является важной для определения тактики лечения пациенток с ТПС и бесплодием, в том числе хирургической.

На основании собственных данных о роли ангиогенеза и пролиферации в патогенезе спаечного процесса в малом тазу нами была разработана следующая схема патогенетической профилактики спаечного процесса в малом тазу.

Способ заключается в следующем:

Во время лапароскопии пациенткам со спаечным процессом в малом тазу:

а) проводилось разделение спаек с использованием биполярных ножниц фирмы Karl Storz, особое внимание уделялось тщательному гемостазу перед рассечением;

б) В конце операции проводилась санация (обработка) органов малого таза 0,5% водным раствором метиленового синего и последующая аспирация введенного раствора. Условно данную манипуляцию можно назвать «смазыванием» брюшины малого таза. Органы малого таза при этом приобретали равномерную синюю окраску. Около 10 мл раствора оставляли в дугласовом пространстве. Объем вводимого вещества составил 100 мл. Приготовление раствора проводилось в аптеке, имеющей лицензию на приготовление стерильных растворов.

В исследование было включено 60 пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса в малом тазу согласно классификации Американского общества фертильности, 40 пациенткам проводилась антиангиогенная патогенетическая терапия с использованием метиленового синего. Группу контроля составили пациентки с 3-4 стадией распространения спаечного процесса в малом тазу ($n=20$), которым проводилась традиционная санация брюшной полости нормальным физиологическим раствором. Для оценки эффективности проводимого лечения использовалась шкала балльной системы для оценки послеоперационных спаек при контрольной лапароскопии и повторном чревосечении, предложенная О.А. Мынбаевым (Мынбаев О.А., 1998).

Согласно полученным данным, количество пациенток без спаечного процесса в малом тазу было выше в 3 раза в основной группе по сравнению с группой контроля. Плотность спаек, оцененная при проведении первой лапароскопии, достоверно не отличалась у пациенток обеих групп и составила $10,3 \pm 0,6$ и $9,4 \pm 0,8$ баллов в основной и контрольной группах больных, соответственно. При повторной лапароскопии, проведенной по различным показаниям, плотность послеоперационных спаек составила $0,9 \pm 0,02$ у пациенток основной группы, и $3,1 \pm 0,1$ в группе контроля ($p < 0,05$).

Динамика содержания наиболее изученного маркера СЭФР-А при применении антиангиогенной терапии представлена на диаграмме 1:

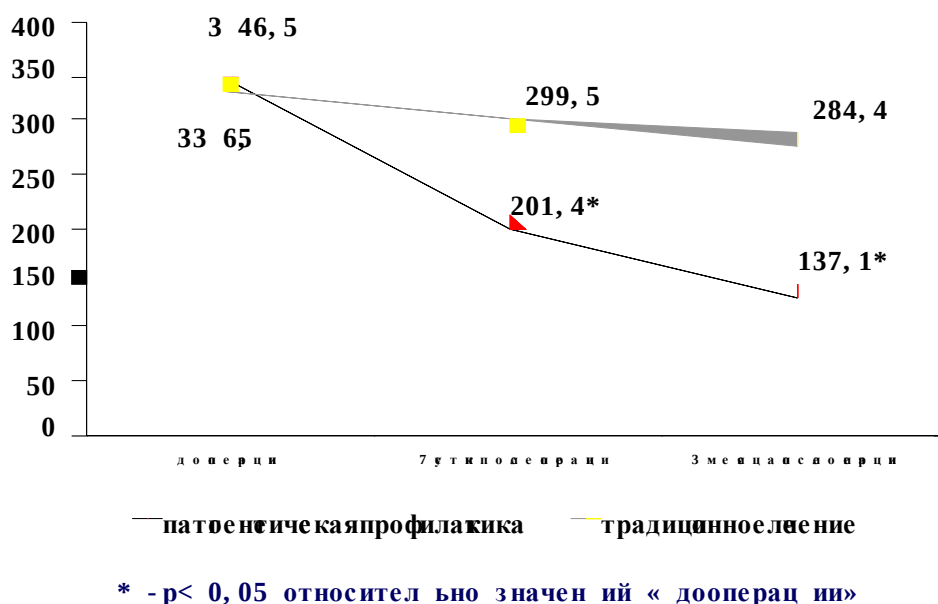


Диаграмма 1. Динамика содержания СЭФР-А в послеоперационном периоде в сыворотке крови, пг/мл

Результаты показали, что при использовании антиангиогенной профилактики содержание СЭФР-А в сыворотке крови достоверно снижается на 7 сутки после оперативного лечения и через 3 месяца достоверно не отличается от показателей контрольной группы, что доказывает патогенетические эффекты разработанной схемы.

Таким образом, предлагаемый способ является эффективным и экономически приемлемым и может использоваться в комплексном лечении спаечного процесса в малом тазу.

В соответствии с поставленными задачами для оценки отдаленных результатов лечения был проведен анализ эффективности лечения бесплодия у 140 пациенток с ТПС и бесплодием. Все пациентки обратились в клинику с жалобами на бесплодие, из них 54 (38,5%) больных – с первичным бесплодием, 86 (61,5%) – с вторичным. Средняя длительность бесплодия у пациенток первичным бесплодием составила $3,6 \pm 0,2$ года, с вторичным – $3,2 \pm 0,3$ года ($p > 0,05$). Проведено стандартное обследование, был исключен мужской фактор бесплодия. Оценивалась частота наступления беременности после проведенного лечения в течение 24 месяцев.

Среди пациенток с бесплодием и ТПС у 33 (23,6%) был диагностирован спаечный процесс 1-2 стадии распространения (AFS), у 107 (76,4%) больных – 3-4 стадии распространения. Возраст обследованных женщин варьировал от 25 до 44 лет ($33,2 \pm 0,4$). Анализ анамнестических данных показал, что 109 (77,9%) пациенток ранее получали консервативную терапию по поводу бесплодия, которая, однако, не привела к наступлению беременности.

В ходе гистероскопии и последующего гистологического исследования образцов эндометрия было установлено, что частота внутриматочной патологии коррелирует со стадией спаечного процесса, диагностированного при проведении лапароскопии ($r=0,63$). Согласно полученным данным, частота внутриматочной патологии при ТПС составляет 39,4% при спаечном процессе 1-2 стадии распространения и 71,9% при 3-4 стадии. Наиболее часто выявляются полипы и гиперплазия эндометрия, у 14% больных при 3-4 стадии распространения спаечного процесса диагностирован хронический эндометрит. Таким образом, у каждой 7 пациентки из десяти с распространенным спаечным процессом в малом тазу имеет место также маточный фактор бесплодия.

Результаты настоящего исследования доказали, что наиболее высокой является вероятность наступления маточной беременности через 6-12 месяцев послеоперационного периода (57,6% при малых формах распространения спаечного процесса, 23,4% – при 3-4 стадии распространения ($p<0,05$)). Наиболее низкой – после года наблюдения, независимо от стадии спаечного процесса, диагностированного при лапароскопии. По всей вероятности, при отсутствии беременности в течение этого периода времени, пациентке должно быть рекомендовано использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Это согласуется с данными литературы о том, что частота маточной беременности после сальпингоовариолизиса и фимбриопластики в программах ВРТ составляет 50-60% (Gomel V., 2006).

Неоднозначность факторов риска спайкообразования потребовала эпидемиологического подхода к их определению. Понятие информативности клинико-anamnestических и лабораторных показателей включало комплекс рассчитываемых с позиций доказательной медицины характеристик – относительного риска (IP-ratio, ОР), шансов (Ш), отношения шансов (ОШ), чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия (likelihood ratio, ОП).

Поскольку в клинической практике приходится рассматривать совокупное влияние факторов риска на возможность развития осложнений (спаечного процесса в малом тазу), основу для разработки балльной шкалы оценки факторов риска спайкообразования составил клинико-anamnestический подход, базирующийся на дозаторном анализе кривых воздействия. На основании математического анализа были выявлены экзогенные и эндогенные факторы, повышающие вероятность формирования спаечного процесса. Математический анализ оценки факторов риска включал в себя следующие этапы:

- 1) выявление зависимости между развитием спаечного процесса различных стадий распространения и рассматриваемыми факторами;
- 2) определение вероятности развития спаечного процесса различных стадий для каждого из выявленных факторов риска;
- 3) формирование групп риска на основании совокупности выявленных факторов риска и балльных шкал.

Для выявления взаимосвязи между формированием спаечного процесса и данными критериями был использован корреляционный анализ, при котором мерой взаимосвязи служили коэффициент корреляции дихотомических величин Пирсона.

Проведенный анализ клинико-анамнестических и фенотипических особенностей пациенток с ТПС позволил выявить ряд особенностей. Так, например, при определении зависимости между особенностями репродуктивного анамнеза и различными стадиями распространения спаечного процесса установлена слабая зависимость ($\phi=0,229$, $p<0,01$); также установлена слабая зависимость между количеством эпизодов воспалительных заболеваний придатков матки и их давностью ($\phi=0,021$ и $\phi=0,112$, $p<0,01$, соответственно).

При анализе анамнестических данных положительную корреляционную связь показали следующие параметры: отягощенный аллергоанамнез ($\phi=0,434$, $p<0,01$), наличие спаечной болезни у родственников ($\phi=0,557$, $p<0,01$), опущение внутренних (или половых) органов или грыжи у ближайших родственников ($\phi=0,312$, $p<0,01$). Была также выявлена положительная корреляционная связь между особенностями течения воспалительных заболеваний и стадией сформировавшегося спаечного процесса органов малого таза.

Было установлено, что значимым фактором для формирования распространенного спаечного процесса явился ряд дерматоглифических особенностей. Так, наиболее сильную связь удалось установить между уменьшением ГС с-d менее 25 в сочетании с увеличением расстояния с-d более 52 мм ($\phi=0,556$, $p<0,01$). Менее сильную, но положительную показали также признаки наличия осевого трирадиуса и поперечной четырехпальцевой борозды. Выявлены фенотипические признаки, наличие которых достоверно взаимосвязано с выраженностью спаечного процесса. Наиболее значимыми были: тонкая, легко ранимая кожа ($\phi=0,487$, $p<0,01$), образование гематом при незначительных травмах ($\phi=0,356$, $p<0,01$), арковидное небо ($\phi=0,512$, $p<0,01$), а также варикозная болезнь вен, сформировавшаяся в юношеском возрасте ($\phi=0,298$, $p<0,01$).

Проведенное исследование оценки факторов риска и их влияния на формирование спаечного процесса позволило предложить шкалу факторов риска (таблица 4).

Средняя оценка женщин с малыми формами спаечного процесса при оценке факторов риска составила $7,1\pm 2,3$ балла, пациенток с распространенным спаечным процессом в малом тазу - $36\pm 2,6$ балла. Общая средняя оценка составила 18,7 балла. Таким образом, при индивидуальной оценке количество баллов 19 и более указывает на высокий риск спайкообразования.

Таким образом, при планировании оперативного вмешательства по поводу различных гинекологических заболеваний необходимо оценивать группу риска с учетом разработанной балльной шкалы факторов риска.

Таблица 4

Шкала факторов риска спайкообразования

Признаки	ОР	ОШ	ОП	Балл
Анамnestические				
Отягощенный аллергоанамнез	1,17	1,67	2,3	2
Наличие спаечной болезни у родственников	1,35	3,71	4,1	4
Наличие опущения внутренних органов у родственников, грыж	1,25	2,19	2,12	2
Лапаротомия	1,49	2,71	2,67	3
Лапароскопия	1,19	1,26	1,12	1
Объем предшествующего оперативного лечения (независимо от доступа): -миомэктомия	2,1	4,89	4,54	4
-адгезиолизис	1,8	3,01	2,71	3
Экстренные оперативные вмешательства в анамнезе	1,44	2,62	2,49	2
Дренирование брюшной полости в анамнезе	1,48	3,76	3,67	4
2 и более оперативных вмешательств в анамнезе	1,37	2,38	2,19	2
Специфические инфекции, передаваемые половым путем, или их сочетания	1,41	3,52	3,52	4
Инфекции неспецифической или неуточненной этиологии	1,21	1,26	1,19	1
Использование ВМС	1,33	2,15	2,07	2
2 и более самопроизвольных и/или аборт в анамнезе	1,25	1,8	1,65	2
Осложнения предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалением	1,85	4,09	3,97	4
Фенотипические				
Наличие осевого трирадиуса	1,12	1,89	1,17	1
Наличие поперечной четырехпальцевой борозды	1,29	1,10	2,27	2
Уменьшение гребневого счета с-d менее 25 в сочетании с увеличением расстояния с-d более 52 мм	1,37	3,35	4,48	4
Сколиотическая деформация позвоночника	1,22	1,95	3,14	3
Плоскостопие	1,22	1,71	3,15	3
Нарушение роста и скученность зубов	1,33	1,55	2,35	2
Тонкая, легко ранимая кожа	1,29	2,72	4,45	4
Множественные пигментные пятна	1,03	1,32	1,19	1
Келоидные рубцы	1,23	2,31	2,18	2
Миопия	1,19	1,12	1,12	1
Образование гематом при незначительных травмах	1,21	2,71	3,2	3
Арковидное небо	2,1	3,98	3,81	4
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	1,29	2,41	4,67	4

Примечание: ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов, ОП - отношение правдоподобия.

С учетом данных, полученных в ходе настоящего исследования, был предложен следующий **алгоритм дифференцированного ведения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками (рис.3):**

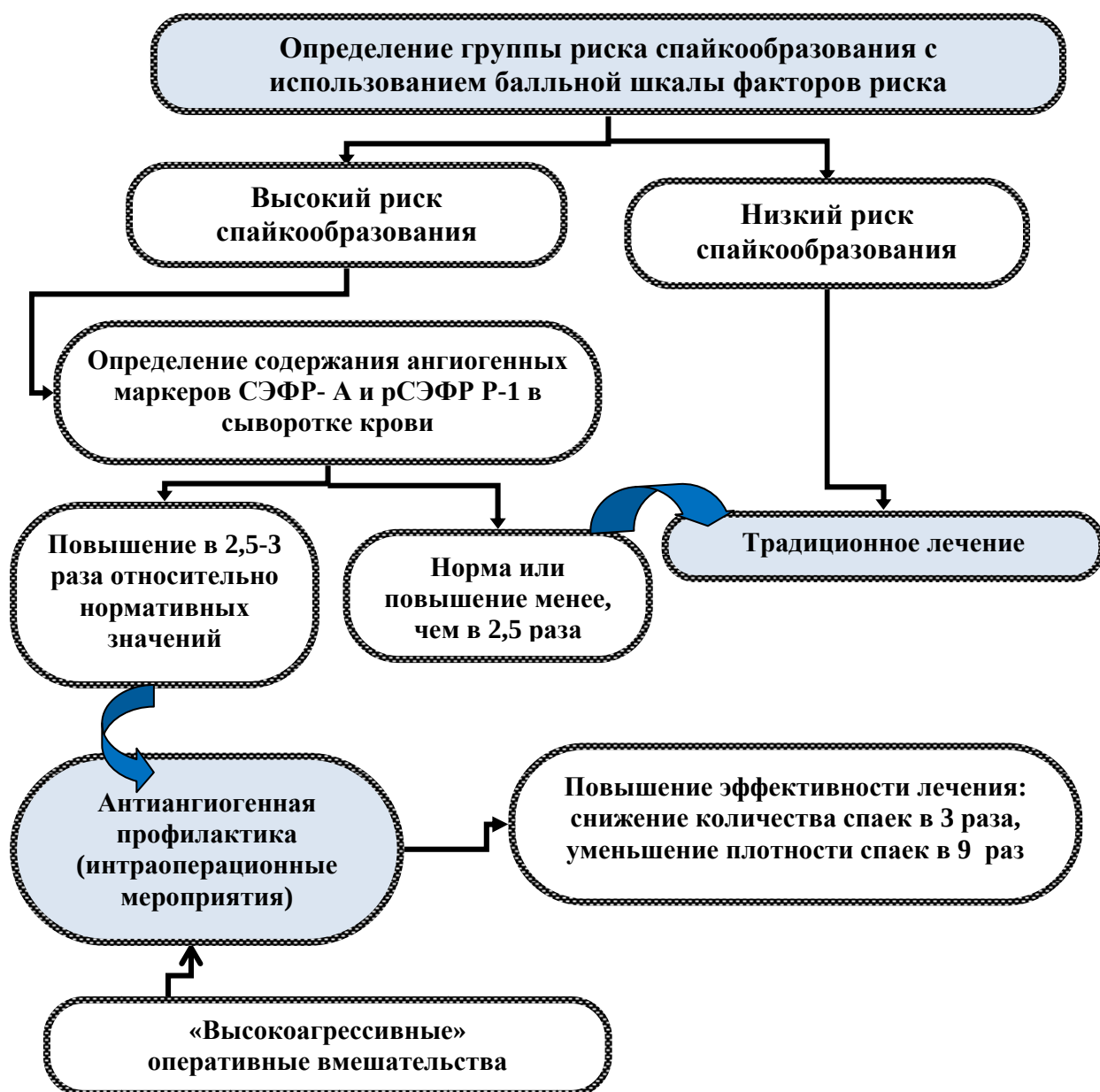


Рис. 3. Алгоритм дифференцированного ведения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками

При составлении алгоритма учитывались, с одной стороны, данные, позволяющие оценить группу риска по разработанной балльной диагностической шкале факторов риска спайкообразования, а с другой стороны – результаты оценки состояния системы ангиогенеза. Решающую

роль при определении показаний к проведению патогенетической профилактики имела степень выраженности проангиогенного сдвига, а также оценка планируемого оперативного вмешательства с позиций «агрессивности».

Таким образом, проведенное исследование расширяет представления о патогенезе спаечного процесса в малом тазу, учитывая роль ангиогенно-пролиферативных нарушений как на системном, так и на локальном уровне, позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток с ТПС (повысить качество предоперационной диагностики, повысить точность прогнозирования, снизить количество и тяжесть рецидивов, улучшить отдаленные результаты лечения).

ВЫВОДЫ

1. Частота спаечного процесса в малом тазу в структуре интраоперационных диагнозов больных, которые подверглись оперативному вмешательству различными доступами, составляет 75,2%, при этом доля этиологических причин достоверно не отличается (хирургическая травма – 14,5%, воспалительные заболевания органов малого таза – 19,9%, эндометриоз – 13,7%). Среди пациенток со спаечным процессом в малом тазу, верифицированным при лапароскопии, преобладают пациентки с распространенными формами (3-4 стадиями), независимо от этиологического фактора, а также их сочетания.
2. Экзогенными факторами риска спайкообразования являются: особенности хирургической травмы (лапаротомный доступ ($\phi=0,439$, $p<0,01$), некоторые объемы оперативного вмешательства (миомэктомия ($\phi=0,478$, $p<0,01$), адгезиолизис ($\phi=0,455$, $p<0,01$), экстренность предшествующей операции ($\phi=0,219$, $p<0,01$), дренирование брюшной полости ($\phi=0,324$, $p<0,01$)), а также особенности предшествующих воспалительных заболеваний придатков матки (наличие специфических инфекций и их сочетаний ($\phi=0,854$, $p<0,0001$), использование ВМС ($\phi=0,337$, $p<0,01$), 2 и более аборт в анамнезе ($\phi=0,432$, $p<0,01$), наличие осложнений предшествующих беременностей и родов, связанные с воспалительными заболеваниями придатков матки ($\phi=0,641$, $p<0,01$)).
3. Пациентки с различными стадиями распространения спаечного процесса сопоставимы по основным клиническим параметрам, однако с увеличением распространенности спаечного процесса происходит увеличение выраженности болевого синдрома, с преобладанием его сенсорного, а не аффективного компонентов.
У пациенток с 3-4 стадией распространения спаечного процесса имеют место более выраженные нарушения анатомии маточных труб за счет «склеивания» в большем количестве случаев придатков матки с

соседними органами малого таза (что не отражает классификация Американского общества фертильности, учитывающая только сращения маточных труб и яичников). В 48,0% случаев в спаечный процесс вовлекается кишечник и сальник.

4. Комплексная оценка состояния пациенток с тазовыми перитонеальными спайками демонстрирует наличие у них внешних фенотипических особенностей, связанных с дисфункцией соединительной ткани: повышенная диспластическая стигматизация – в 71,4% при 1-2 стадии распространения спаечного процесса, неклассифицируемый фенотип – в 70,5% при 3-4 стадии распространения спаечного процесса.
5. В патогенезе спаечного процесса в малом тазу существенную роль имеет проангиогенный сдвиг, наиболее выраженный при распространенном спаечном процессе в малом тазу (повышение СЭФР–А в 3,5 раза, рСЭФР Р-1 в 2,2 раза и рСЭФР Р-2 в 1,8 раза в сыворотке крови; повышение СЭФР–А в 3,4 раза, рСЭФР Р-1 в 1,8 раза и рСЭФР Р-2 в 1,6 раза в перитонеальной жидкости). Проллиферативный индекс в сосудах и плотность микрососудов в спайках малого таза достоверно выше у больных с 3-4 стадией распространения относительно больных с 1-2 стадиями распространения спаечного процесса.
6. Специфичность ультразвукового исследования при диагностике спаечного процесса в малом тазу на основании апробированных критериев (относительных («нечеткий контур», «фиксация», «расстояние») и абсолютных (наличие жидкостных образований в малом тазу, не связанных с яичником)) составляет при 3-4 стадии распространения спаечного процесса 84 – 97,7%, при 1-2 стадии – 37,3%. Чувствительность УЗИ при наличии распространенных форм достигает 74,5%.
Гистеросальпингография позволяет оценить проходимость маточных труб (чувствительность–80,1%, специфичность–67,5%), наличие перитубарных спаек, а также оценить состояние слизистой оболочки маточной трубы. Гистеросальпингосонография дает информацию только о проходимости маточных труб (чувствительность–78,5%, специфичность – 71,4%).
7. Частота наступления маточной беременности после лапароскопического адгезиолизиса у пациенток с ТПС и бесплодием при средних и тяжелых формах спаечного процесса составляет 23,4% в течение 24 месяцев наблюдения. В настоящее время лапароскопия у пациенток с ТПС и бесплодием в случае 3-4 стадии распространения спаечного процесса в малом тазу имеет преимущественно диагностический характер, позволяя выявлять тяжесть заболевания, а также прогнозировать вероятность наступления беременности. Наиболее высокой является частота восстановления фертильности в течение 6–12 месяцев послеоперационного периода.

8. Разработанная схема патогенетической профилактики спаечного процесса в малом тазу с учетом патогенетической роли нарушения в системах ангиогенеза и пролиферации позволяет снизить спайкообразование после проведенного хирургического лечения в 3 раза и плотность реформированных спаек в 9 раз.
9. Балльная диагностическая шкала позволяет выделять группы риска спайкообразования на основании оценки экзогенных и эндогенных факторов, а предложенный алгоритм дифференцированного ведения пациенток с перитонеальными спайками, учитывающий степень нарушений в системах ангиогенеза и пролиферации, обосновывает необходимость антиангиогенной профилактики и повышает эффективность лечения.

Практические рекомендации

1. С целью определения группы риска спайкообразования необходимо использовать балльную шкалу оценки факторов риска. При индивидуальной оценке количество баллов 19 и более указывает на принадлежность к группе высокого риска и предполагает формирование спаечного процесса при воздействии хирургической травмы или воспалительного процесса.
2. При выполнении «высокоагрессивных» оперативных вмешательств: лапаротомический доступ, экстренные оперативные вмешательства, некоторые виды хирургического лечения (миомэктомия, адгезиолизис), дренирование брюшной полости, независимо от группы риска, показано проведение комплексной антиангиогенной профилактики.
3. Патогенетическая профилактика включает в себя интраоперационные мероприятия (санация брюшной полости 0,5% водным раствором метиленового синего в конце операции (100 мл) с последующей аспирацией).
4. Для обоснованности антиангиогенной терапии рекомендуется расширить стандартный набор обследования исследованиями системы ангиогенеза (определение содержания СЭФР-А, его рецептора СЭФР Р-1). При повышении содержания ангиогенных активаторов в 2,5-3 раза показано проведение патогенетической профилактики.
5. Использование алгоритма дифференцированного ведения пациенток с перитонеальными спайками позволяет повысить эффективность профилактики (снижение количества спаек в 3 раза, уменьшение плотности спаек в 9 раз).
6. Пациентки группы низкого риска спайкообразования не нуждаются в профилактических мероприятиях.

7. Применение относительных ультразвуковых критериев позволяет диагностировать умеренные и тяжелые формы спаечного процесса в малом тазу (чувствительность – 74,5%, специфичность – 83,9%). Специфичность наличия жидкостных образований в малом тазу, не связанных с яичником, как признака спаечного процесса 3-4 стадии распространения составляет 97,7%. Отсутствие выделенных критериев при ультразвуковой оценке спаечного процесса в малом тазу может свидетельствовать как об отсутствии спаечного процесса, так и о наличии малых форм его распространения.
8. При исследовании состояния маточных труб и диагностике спаечного процесса предпочтительной является гистеросальпингография, поскольку этот метод исследования позволяет оценить проходимость маточных труб (чувствительность – 80,1%, специфичность – 70%), наличие перитубарных спаек (чувствительность – от 75,1% до 90,9%, специфичность – от 54,1% до 79,4% в зависимости от анализируемого признака), а также состояние слизистой оболочки маточной трубы (чувствительность – 69,5%, специфичность – 65,6%).
9. Лапароскопия у пациенток с ТПС и бесплодием в случае 3-4 стадии распространения спаечного процесса в малом тазу имеет преимущественно диагностический характер, позволяя выявлять тяжесть заболевания, а также прогнозировать вероятность наступления беременности. Этой когорте больных должно быть рекомендовано использование ВРТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бурлев, В.А. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики / В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров // **Проблемы репродукции.- 2009.-№3.-С.36-44.**
2. Methylene blue is the effective predictor of pelvic adhesions reformation / E.D. Dubinskaya, E.G. Khilkevich, A.S. Gasparov, D.S. Titov // *Gynecological Surgery.-2009.-Vol.6, Suppl.1.-P.149.*
3. Prognostic value of microvessels densities in patients with pelvic adhesions / E.D. Dubinskaya, E.G. Khilkevich, A.S. Gasparov, D.S. Titov // *Gynecological Surgery.-2009.- Vol.6, Suppl.1.-P.182.*
4. Дубинская, Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки – сосудистый трансплантат (обзор литературы) / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, В.А. Бурлев [Тезисы докл. IV междунар. конгр. по репродуктивной медицине, г. Москва, 18-21 января 2010г.] // **Проблемы репродукции.- 2010.-Спец. выпуск.- С.182.**
5. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, С.К. Назаров, М.Ф. Дорфман // **Врач.-2010.-№7.-С.43-45.**

6. Антиангиогенная терапия и спаечный процесс в малом тазу: перспективы профилактики и лечения (обзор литературы) / В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, Н.А. Ильясова // **Российский вестник акушера-гинеколога.-2010.-№4.-С.25-31.**
7. Дубинская, Е.Д. Дерматоглифические особенности пациенток с тазовыми перитонеальными спайками / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров // **Вестник РУДН.-2010.-№6.-С.158-165.**
8. Терапия неосложненных форм воспалительных заболеваний придатков матки / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, О.Э. Барабанова, В.М. Товмасын // **Врач.-2010.-№6.-С.44-47.**
9. Тазовая боль – возможности симптоматического лечения / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, Э.Р. Довлетханова, С. Назаров // **Врач.-2010.-№7.-С.30-33.**
10. Дубинская, Е.Д. Клинико-эндоскопические корреляции при тазовых перитонеальных спайках / Е.Д. Дубинская // **Врач.-2010.-№8.-С.43-46.**
11. Тазовые перитонеальные спайки (эндоскопическая характеристика) / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, С.К. Назаров, М.Ф. Дорфман // **Вестник РУДН.-2010.-№6.-С.166-172.**
12. Dubinskaya, E. Comparative study on dermatoglyphics in patients with pelvic peritoneal adhesions / E. Dubinskaya, A. Gasparov, O. Barabanova // **Gynecological Surgery.-2010.-Vol.7, Suppl.1.-P.168.**
13. Dubinskaya, E. Correlation between pelvic peritoneal adhesions stage and pelvic pain / E. Dubinskaya, A. Gasparov, V. Bourlev // **Gynecological Surgery.-2010.-Vol.7, Suppl.1.-P.168.**
14. Dubinskaya, E. Pelvic peritoneal adhesions – specificity of localization / E. Dubinskaya, A. Gasparov, V. Bourlev // **Gynecological Surgery.-2010.-Vol.7, Suppl.1.-P.167-168.**
15. Отдаленные результаты лечения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, В.А. Бурлев, С.К. Назаров, М.Ф. Дорфман // **Врач.-2011.-№1-С. 53-56.**
16. Воспалительно-ангиогенный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза / В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, Н.А. Ильясова, А.С. Гаспаров // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.-2011.-Т.10, №3.-С.64-70.**
17. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза / В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, Н.А. Ильясова, А.С. Гаспаров // **Проблемы репродукции.-2011.-№4.-С.10-18.**
18. Дубинская, Е.Д. Патогенетическая профилактика рецидива спаечного процесса в малом тазу / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, В.А. Бурлев // **Проблемы репродукции.-2011.-№3.-С.38-42.**

19. Клинические маркеры рецидива спаечного процесса в малом тазу / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, В.А. Бурлев, М.Ф. Дорфман, С.К. Назаров, А.С. Айрапетян // **Вестник РУДН.-2011.-№6-С.186-192.**
20. Спаечный процесс в малом тазу – профилактика и лечение / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, М.Ф. Дорфман, С.К. Назаров, А.С. Айрапетян // **Вестник РУДН.-2011.-№6-С.193-198.**
21. Клинические возможности прогнозирования рецидива спаечного процесса в малом тазу / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, В.А. Бурлев // Актуальные достижения европейской науки: материалы II международной научно-практической конференции, г. София, Болгария, 15-17 июня 2011 г.- София, 2011. -С.3-8.
22. Дубинская, Е.Д. Балльная система предоперационной оценки степени сложности оперативного вмешательства у пациенток со спаечным процессом в малом тазу / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, В.А. Бурлев // Актуальные проблемы современных наук: материалы международной научно-практической конференции, г. София, Болгария, 17-25 июня 2011 г.- София, 2011.-С.5-12.
23. Dubinskaya, E. Clinical markers for pelvic adhesions reformation / E. Dubinskaya, A. Gasparov, V.A. Bourlev // *Gynecological Surgery*.-2011.- №8, Suppl. 1.-P. 145.
24. Preoperative evaluation of adhesiolysis technical difficulty (grade score system) / E. Dubinskaya, A. Gasparov, I. Babicheva, O. Varabanova // *Gynecological Surgery*.-2011.-№8, Suppl. 1.-P.150.
25. Дубинская, Е.Д. Ультразвуковые критерии распространенности спаечного процесса в малом тазу / Е.Д. Дубинская // Достижения высшей школы.-2011.-Т.24.-С. 5-11.
26. Диагностические возможности эхографического исследования в определении распространенности спаечного процесса в малом тазу / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.Н. Хачатрян, М.В. Радькова, С.К. Назаров, А.С. Айрапетян // **Врач.- 2012.-№1-С. 84-87.**
27. Гистеросальпингосонография – диагностические возможности при бесплодии и спаечном процессе в малом тазу/ А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, О.Э. Барабанова, О.М. Векилян, Н.В. Лаптева / *Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья: материалы всероссийского конгресса с международным участием, г. Москва, 20-23 марта 2012 г. – Москва, 2012.- С. 176-177.*
28. Характер наследственных нарушений соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, О.Э. Барабанова, В.М. Товмасян, Н.В. Лаптева / *Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья: материалы всероссийского конгресса с международным участием, г. Москва, 20-23 марта 2012 г. – Москва, 2012.- С. 178-179.*

29. Влияние экзогенных факторов риска на формирование спаечного процесса в малом тазу/ А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, О.Э. Барабанова, О.М. Векилян / II научно-практическая конференция с международным участием «Медицина: новое в теории и клинической практике», г. Шарджа (ОАЭ), 29 апреля – 1 мая 2012 г. – ОАЭ, 2012. - С.19

ТАЗОВЫЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ СПАЙКИ (ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА)

ДУБИНСКАЯ ЕКАТЕРИНА ДМИТРИЕВНА
(Россия)

В исследовании изучены экзогенные и эндогенные факторы риска спайкообразования, включающие особенности хирургической травмы и воспалительного процесса, а также фенотипические особенности пациенток, связанные с врожденной дисфункцией соединительной ткани. Показана роль неоангиогенеза и пролиферации в формировании спаечного процесса в малом тазу, доказано, что степень проангиогенного сдвига и выраженность пролиферативных нарушений положительно коррелирует со стадией спаечного процесса. Разработана и апробирована схема патогенетической антиангиогенной профилактики спайкообразования, доказана ее клиническая эффективность

Разработанная балльная шкала оценки факторов риска спайкообразования и алгоритм дифференцированного ведения пациенток с перитонеальными спайками позволяют улучшить качество предоперационной диагностики, повысить точность прогнозирования и снизить количество рецидивов.

PELVIC PERITONEAL ADHESIONS (ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, PROFILAXY)

DUBINSKAYA EKATERINA DMITRIEVNA
(Russia)

Exogeneous and endogeneous risk factors of pelvic adhesions formation were studied. They included the features of previous surgery and inflammation as well as phenotypic heterogeneity associated with connective tissue disorders. The study showed that neoangiogenesis and proliferation are one of the essential steps in adhesion formation and proved that the degree of proangiogenic switch correlates with adhesions stage according AFS classification. The results of the study demonstrate the efficacy of the developed scheme of antiangiogenic profilaxy.

Grade score system for risk group of pelvic adhesion formation evaluation was proposed. The differentiated treatment strategy based on risk group analysis and angiogenic markers levels measurement improves quality of preoperative investigation, long-term results and increases the accuracy of prognosis.

Подписано в печать: 20.03.2012

Объем: 2,5 усл.п.л.

Тираж: 100 экз. Заказ № 67

Отпечатано в типографии «Реглет»

119526, г. Москва, Страстной бульвар, д. 6, стр. 1

(495) 978-43-34; www.reglet.ru