

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В АБДОМИНАЛЬНОЙ И ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7844279>

Дусияров М.М.

Мукумбаев Д.Ш.

ГУ “Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова”

Самаркандский государственный медицинский институт

Резюме.

В статье представлен обзор литературы по основным направлениям профилактики наиболее распространенного осложнения абдоминальной и торакальной хирургии – спаечного процесса. Отмечается, что процессы спайкообразования имеют различное клиническое значение в грудной и брюшной полостях. В тоже время, опыт изучения причин спайкообразования в брюшной полости может послужить фундаментом для последующих изысканий по поводу плевроальных спаек. Ключевым фактором, определяющим патогенез образования адгезии и его предотвращения, является фибринолиз. Было проведено несколько исследований по этой проблеме. Их результаты обнадеживают, но большинство из них противоречивы и были проведены на экспериментальных моделях.

Ключевые слова.

абдоминальная и торакальная хирургия, послеоперационное спайкообразование, антиспаечные покрытия

Послеоперационные спайки - это патологическое состояние, которое встречается более чем у 90% пациентов, перенесших операции на брюшной полости и у 45-70% - после торакальных операций, и остается одной из наиболее сложных проблем в общей хирургической практике [5, 26]. Косвенно о частоте поражения плевроальных листков спаечным процессом можно судить по обнаружению плевроальных сращений на аутопсии, которые, по данным разных авторов, составляют от 48 до 80,5%. В значительной части случаев плевроальные сращения, обнаруженные на вскрытии, являются случайной находкой и протекают бессимптомно [7].

Рассмотрение влияния спаечного процесса на дальнейшее течение заболевания, а, следовательно, вопрос о тактике ведения (предотвращение и

рассечение спаек или стимуляция их образования) сводится к решению следующих основных тактических моментов: патологический процесс, приведший к спайкообразованию; топография спаек; массивность спаек и связанное с ними нарушение дыхательной функции.

По мнению большинства авторов, спаечный процесс в плевральной полости принципиально отличается от такового в брюшной полости и носит компенсаторный и приспособительный характер [2, 8]. В связи с чем, отношение к спайкообразованию в плевральной полости не может рассматриваться однозначно как к отрицательному явлению, так как в ряде случаев (травма грудной клетки, остаточная плевральная полость, спонтанный пневмоторакс и др.), стимуляция спайкообразования может быть необходимым компонентом лечения.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о высоком уровне частоты послеоперационной спаечной болезни, в то время как механизмы формирования спаек до конца не изучены [13]. Частота релапаротомий, по различным литературным данным, оценивается в 63%-97%. Повторные хирургические вмешательства более длительны и сложны технически, что, в свою очередь, создает потенциальный риск повреждения жизненно важных структур. Приблизительно 1/3 пациентов, перенесших операцию на брюшной полости, повторно госпитализируются в течение 10 лет после операции для решения проблемы, вызванной непосредственно спаечным процессом, или осложненной спаечным процессом, приводя к серьезным клиническим проблемам, таким как хроническая боль, бесплодие и кишечная непроходимость. Более 20% всех реадмиссий отмечаются в течение первого года после первичной операции [9].

До настоящего времени был разработан целый ряд методов и антиспаечных покрытий, которые успешно были использованы в экспериментальных исследованиях. Их роль заключается в активации фибринолиза, затруднении коагуляции, уменьшении воспалительной реакции, ингибировании синтеза коллагена или создании барьера между соседними раневыми поверхностями. Эти стратегии профилактики можно разделить на четыре категории: общие принципы, хирургические методы, механические барьеры и химические вещества [1, 23, 26].

Как известно, некоторые основные хирургические принципы должны соблюдаться при всех операциях на брюшной полости. Эти принципы близки к «принципам Хальстеда» (W.S. Halsted 1852-1922), первому хирургу, который

признал важность этих мер. Повреждения брюшины следует избегать путем осторожного обращения с тканями, тщательного гемостаза, непрерывного орошения и избегания ненужного высыхания, неэффективного использования инородных тел и наложения швов или зажатия ткани. Рекомендуется также использовать тонкие и биосовместимые шовные материалы, атравматические инструменты и перчатки без крахмала. Накрахмаленные перчатки являются значительным фактором риска послеоперационных спаек. Несколько экспериментальных исследований показали, что использование перчаток с порошкообразным крахмалом во время лапаротомии связано с повышенным риском обширных послеоперационных спаек брюшины [23, 26]. Тем не менее, последние данные свидетельствуют о том, что при отсутствии дополнительной травмы брюшины инородные тела являются нечастой причиной индукции адгезии [16].

Следует применять некоторые интраоперационные методы, такие как предотвращение ненужного расслоения плевры или недопущение закрытия брюшины. Многие экспериментальные исследования показали, что не закрытие брюшины связано с уменьшением образования адгезии брюшины [18].

W.J. Brokelman et al. (2006) показали в проспективном исследовании, что нет разницы в концентрациях антигена tPA, активности tPA, антигена uPA или PAI-1 в биоптатах брюшной полости, взятых в начале, по сравнению с концом лапароскопической процедуры, независимо от того, создается высокое внутрибрюшное давление или легкая активность. Напротив, некоторые исследования не сообщили о разнице между обоими хирургическими подходами [10].

Сообщалось о роли CO₂-пневмоперитонеума в формировании адгезии после лапароскопической операции [4]. Известно, что вовремя лапароскопической операции CO₂-пневмоперитонеум сам по себе оказывает реальное влияние на брюшину. Было продемонстрировано, что образование адгезии увеличивается с продолжительностью CO₂-пневмоперитонеума и давлением инсуффляции. Действительно, длительная лапароскопическая хирургия требует длительной и большой объемной инсуффляции газа, что вызывает опасения по поводу неблагоприятных последствий длительной газовой инсуффляции. Стандартом CO₂, используемым в современной

лапароскопической практике, является холодный сухой CO₂, который не физиологичен нормальным условиям брюшной полости.

C.R. Molinas et al. (2001) продемонстрировали, что CO₂-пневмоперитонеум увеличивает послеоперационные перитонеальные спайки в зависимости от времени и давления, и что это увеличение уменьшается при добавлении 2-4% кислорода, что говорит о гипоксии брюшины в качестве движущего механизма. Предполагается, что при снижении фибринолитической активности процесс формирования адгезии больше не зависит от хирургического подхода, а развивается сам по себе [27].

Многоцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование (2017) проанализировало краткосрочные результаты применения геля с автосвязанным полисахаридом (ACL) - гель с гиалуроновой кислотой. Применение геля ACL-гиалуроновой кислоты показало значительное снижение частоты внутрибрюшных спаек (13% против 30,6% в контрольной группе).

В исследовании E. Aysanetal. (2020) профилактика послеоперационных спаек была проведена с использованием глицерина [6]. Ранее, S. Mortieretal. (2005) сообщали, что глицерин повышает эффективность перитонеального диализа и обеспечивает защитное действие на поверхности брюшины [28].

Глицерин представляет собой вязкий жидкий спирт с молекулярной массой 92,09 дальтон [6]. Растворяется в воде и спиртах, но не в жидких углеводородах. Глицерин является одной из наиболее распространенных молекул в живых организмах, а также является центральным компонентом липидов. Жировые ткани состоят из одной молекулы глицерина в сочетании с тремя молекулами жирных кислот.

В своих ранних публикациях авторы E.Aysanetal. отмечали, что 1% раствор глицерина, использованный в процессе механического отделения поверхностей заживления брюшины от окружающих тканей эффективен для профилактики спаек [6].

AysanE, etal. (2020) увеличили вязкость (3%) глицерина, чтобы продлить время абсорбции и выявить более длительный эффект механического разделения [6]. Авторы изучили влияние новой композиции раствора 3% глицерина и 3% пентабората натрия на профилактику спаек, создав синергетический эффект; в результате чего частота послеоперационных спаек была статистически уменьшена. Согласно макромолекулярной структуре, при инъекции в ткани или пространства в организме абсорбция

глицерина через капилляры затруднена. Таким образом, глицерин остается в области инъекции в течение длительного периода времени [29]. В соответствии с противовоспалительной активностью пентабората натрия в отношении ускорения заживления ран произошло меньшее воспаление и было получено меньше адгезивных молекул при более быстром заживлении ран. Между тем, 3%-ный глицерин обеспечивает эффективное механическое разделение вокруг среды заживления ран. Эта синергетическая активность выявила меньшее образование PPA.

Положительное влияние различных соединений бора на процесс заживления ран было продемонстрировано ранее [20]. В исследованиях *in-vitro* и *in-vivo*, было показано, что пентаборат натрия оказывает противовоспалительное действие через пролиферацию и миграцию клеток, и пути экспрессии факторов роста, ускоряет заживление на различных моделях ран [12].

Жидкости, такие как кристаллоиды, декстран, гиалуроновая кислота и икодекстрин, использовались для предотвращения адгезии. Они отделяют поврежденные поверхности с помощью «гидрофлатинга», но их эффективность противоречива. Кристаллоиды, такие как физиологический раствор и лактатРингера, используются в больших количествах, но они быстро всасываются. Наиболее часто используемым гипертоническим раствором был 32% декстран-70, но он был заброшен из-за серьезных осложнений [Watson 2000]. Другие жидкие барьеры, которые имеют преимущество более длительного времени пребывания в брюшной полости, такие как гиалуроновая кислота (Sepracoat®, GenzymeCorporation, Кембридж, Массачусетс, США), шпигая гиалуроновая кислота (Intergel® Hyalobarriergel; Baxter, Pisa), Италия) и икодекстрин (Adept®, BaxterHealthcareCorporation, Дирфилд, Иллинойс, США) показали многообещающие результаты в экспериментальных и клинических исследованиях. Brownetal. (2007) продемонстрировали, что Adept является безопасным и эффективным средством снижения адгезии при лапароскопии [11].

Существуют неабсорбируемые и биопоглощающие пленки, гели или твердые антиспаечные мембраны. Наиболее часто используемыми механическими барьерами являются окисленная регенерированная целлюлоза (Interceed®; Johnson&JohnsonMedical, Арлингтон, Техас, США), расширенный политетрафторэтилен (PrecludePeritonealMembrane®; WLGoreandAssociatesInc., Флагстафф, Аризона, США), гиалуроновая кислота-

карбоксиметилцеллюлоза (Seprafilm®; GenzymeBiosurgery, Cambridge, MA, UnitedStates) и полиэтиленгликоль (SprayGel®; ConfluentSurgicalInc., Waltham, MA, UnitedStates).

Наиболее широко изученными биоабсорбируемыми пленками являются Seprafilm и Interceed. Seprafilm всасывается в течение 7 дней и выводится из организма в течение 28 дней. Проспективные рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность Seprafilm в снижении частоты и степени послеоперационных спаек. Тем не менее, Seprafilm может вызвать значительное нарушение анастомозов, и не должны применяться в случаях их наложения [15, 24]. Другие экспериментальные исследования показали, что покрытие поражений париетальной брюшины с помощью микрохирургических аутологичных трансплантатов брюшины может полностью предотвратить образование тяжелой перитонеальной адгезии. Однако преимущество синтетического барьера заключается в том, что материал не нужно получать хирургическим путем, и его можно разрезать до размеров вне брюшной полости, а затем наложить без швов[34].

Химические агенты, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты гистамина, антибиотики, фибринолитические агенты, антикоагулянты, антиоксиданты, гормоны, витамины, колхицины и селективные иммунодепрессанты, предотвращают организацию персистирующего фибрина путем ингибирования пролиферации фибробластов [3].

НПВС снижают перитонеальную адгезию на некоторых моделях на животных за счет ингибирования синтеза простагландина и тромбксана. Они снижают проницаемость сосудов, ингибиторы плазмينا, агрегацию тромбоцитов и коагуляцию, а также улучшают функцию макрофагов.

В известных исследованиях послеоперационное введение противовоспалительных препаратов в место повреждения уменьшало образование послеоперационных спаек на двух моделях на животных. Экспериментальная модель крыс была использована для исследования эффективности нимесулида, селективного ингибитора циклооксигеназы-2, в предотвращении образования адгезии. Предоперационное внутримышечное или послеоперационное внутрибрюшинное введение нимесулида в место повреждения уменьшало образование послеоперационной адгезии [29, 33]. Как правило, некоторые противовоспалительные препараты могут быть

эффективными в предотвращении спаек, но нет клинических значимых доказательств из какого-либо опубликованного исследования, чтобы рекомендовать их использование на людях для этой цели, и некоторые побочные эффекты еще предстоит выяснить.

Терапия кортикостероидами снижает проницаемость сосудов и высвобождение цитокинов и хемотаксических факторов и снижает образование адгезии брюшины на некоторых моделях на животных. Однако кортикостероиды имеют побочные эффекты, такие как иммуносупрессия и замедленное заживление ран.

Kirdaketal. (2008) исследовали эффективность различных доз метилпреднизолона в предотвращении экспериментально индуцированных спаек брюшины у крыс. Они обнаружили, что не было никакой разницы в эффективности различных доз метилпреднизолона, вводимых местно, в предотвращении образования перитонеальной адгезии, и, кроме того, стероиды не предотвращали развитие перитонеальной адгезии [22].

Известен положительный эффект прогестерона в незначительном уменьшении адгезии, образовавшегося после небольшого повреждения брюшины. Кроме того, было показано, что ни эстроген, ни гонадотропин-рилизинг-гормон не предотвращали образование адгезии [30].

Использование антикоагулянтов для предотвращения образования спаек в брюшной полости было с энтузиазмом описано в научной литературе. Известно несколько исследований с использованием гепарина или дикумарол, которые предотвращают адгезию за счет увеличения фибринолиза и активности серинэстеразы [31, 33, 35]. Тем не менее, их эффективность в снижении образования адгезии, независимо от того, вводится отдельно или в сочетании с дополнительным агентом, не была продемонстрирована в клинических испытаниях.

M. Kement et al. (2011) оценивали низкомолекулярный гепарин в дозе 66 МЕ/кг каждые 12 часов в течение пяти дней в эксперименте, перенесших лапаротомию лошадей, и не наблюдалось положительного влияния на послеоперационные осложнения или выживаемость [21]. У людей не было получено благоприятных результатов. Рекомендуемая доза гепарина остается спорным. Одна рекомендация составляет 20-150 МЕ/кг каждые 6-12 часов в течение двух-пяти дней. Хотя внутрибрюшинных исследований не проводилось, обычно применяют 30000 МЕ гепарина, разведенного в физиологическом растворе, и неофициально называют его эффективным.

Фибринолитические агенты, такие как рекомбинантный tPA, при местном применении снижают адгезию на животных моделях. Однако эти фибринолитические средства могут вызывать геморрагические осложнения [36]. Три разных препарата, tPA (Actilyse®; BoehringerIngelheimInternationalGmbH, IngelheimamRhein, Германия), фондапаринукс (Arixtra®; GlaxoSmithKline, Франция) и активированный дротрекогин альфа (Xigris®; Элли Лилли и Ко., DSMPharmaceuticals, Inc. Гринвилл, Северная Каролина, США), которые влияют на процесс коагуляции на разных стадиях, были изучены на предмет их эффективности в предотвращении формирования внутрибрюшинной адгезии у крыс. Все три агента были эффективны в предотвращении спаек по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, активированная дротрекогин-альфа казалась наиболее эффективной, за исключением случаев, когда учитывалась клиническая применимость, и в этом случае фондапаринукс, по-видимому, имел наибольшее преимущество. Тем не менее, дальнейшие исследования показали, что все эти подходы могут иметь лишь ограниченный успех, препятствовать отсутствию безопасности, эффективности и многих неблагоприятных эффектов без устранения проблемы послеоперационного формирования перитонеальной адгезии [30].

Витамин Е является наиболее изученным витамином в профилактике адгезии. Исследования *invitro* показали, что витамин Е обладает антиоксидантным, противовоспалительным, антикоагулянтным и антифибробластическим действием и снижает выработку коллагена. Он был признан эффективным для уменьшения образования адгезии некоторыми авторами [36]. Исследования показали, что витамин Е, вводимый внутрибрюшинно, так же эффективен, как и карбоксиметилцеллюлозная мембрана, в предотвращении послеоперационных спаек. Напротив, тот же эффект не был достигнут после внутримышечного введения. Была обнаружена значительная разница между внутрибрюшинным и внутримышечным введением витамина Е [36].

На сегодняшний день, профилактическими средствами, которые имеют определенную ценность, являются вязкие растворы высокомолекулярных полимеров, такие как растворы 1% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), гиалуронатные и КМЦ биоабсорбируемые мембраны, гепарин и перитонеальный лаваж [19].

Вязкие растворы КМЦ обладают смазывающими свойствами, снижают травматичность при обработке и служат барьерами для серьезных поверхностей. КМЦ демонстрирует переменную эффективность у крыс, кроликов [19]. Несмотря на низкую эффективность, внутрибрюшинное использование 1% КМЦ, по-видимому, не влияет на анастомоз или заживление хирургического разреза и удваивает выживаемость [29]. Применение раствора КМЦ рекомендуется в начале операции и всякий раз, когда необходимо смазывать серьезные поверхности, снижая повреждение тканей от хирургической травмы [29].

Окислительный стресс играет важную роль в механизме формирования адгезии, главным образом за счет подавления фибринолитической активности мезотелиальных клеток. Антиоксиданты, используемые внутрибрюшинно, уменьшают окислительный стресс и увеличивают фибринолитическую активность. N-ацетил-цистеин (НАС) является антиоксидантом, который действует на синтез внутриклеточного глутатиона и, как полагают, ингибирует адгезию посредством активных клеточных механизмов воспаления и ангиогенеза.

В поисках оценки клинического использования, S. MacKinnonetal. [25] применяли фукоидан у 33 коликов, подвергнутых лапаротомии. Фукоидан (концентрат PERIDAN) (50 мл) смешивали в 5 л раствора лактатаРингера (LRS) или раствора плазмолита и 500 мл LRS или 1 л плазмолита. Раствор смешивали и вводили до закрытия брюшной полости.

В недавних исследованиях, новый гидрогель – поли-ε-капролактон-поли-этиленгликоль (PCEC), продемонстрировал потенциал для предотвращения послеоперационных спаек у крыс [17]. PCEC является термочувствительным, и при температуре тела раствор, содержащий мицеллы, превращается в гидрогель. PCEC является биоразлагаемым и обладает низкой токсичностью *invitro* и *invivo* [17].

Гораздо больший интерес был направлен на использование таких препаратов, как блокаторы рецепторов ангиотензинаII (АРА- II) и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) [14]. АРА-II снижают уровни TGF-β, а аторвастатин увеличивает профибринолитическую среду в брюшине, что приводит к торможению спаек.

P. Dinarvandetal. (2013) сравнили применение лозартана (1,5 и 10 мг/кг), аторвастатина (1,20 и 30 мг/кг), лозартана (10 мг/кг) и аторвастатина (20 мг/кг) и гиалуронат натрия/карбоксиметилцеллюлоза (НА/СМС)

внутрибрюшинно 90 самцам мышей. Через 7 дней была оценена степень спаек, и одновременное внутрибрюшинное введение лозартана и аторвастатина привело к гораздо большему уменьшению спаек по сравнению с таковым в группе НА/СМС [14].

Результаты исследования Z. Songetal. (2019) по использованию полимерного антиспаечного покрытия Xanthan gum XG с различными концентрациями (от 0,5% до 2%) и молекулярной массой (M_w) $2,5 \times 10^6$ Да- $6,9 \times 10^6$ Да показали, что XG оказывает антиадгезионный эффект в брюшной полости крысы. 1% гель XG с высоким M_w ($6,9 \times 10^6$ Да) был более эффективным для предотвращения спаек по сравнению с коммерчески доступным гелем (1,2% гиалуроната натрия). Гистологическая и цитотоксическая оценка продемонстрировала, что гель XG не проявлял побочных эффектов во время заживления ран и не имел цитотоксичности *in vitro* для клеток L929 [30].

L.X. Linetal. (2017) синтезировали гидрогель желатина - cross-linkingcarbodiimide-modifiedchitosanhydrogel (cd-CS-желатин). Результаты экспериментального исследования показали, что гидрогель затвердевал в течение 3 минут после смешивания реагентов. Адгезия слепой кишки и брюшной полости наблюдалась у всех крыс без антиадгезионной обработки. Применение cd-CS-желатина значительно снизило уровень адгезии со 100% до 50%, по сравнению с жидкостью хитозана (только до 88%). Снижение прочности на разрыв адгезии также показало, что cd-CS-желатин был более эффективен, чем хитозановая жидкость, для уменьшения послеоперационного образования внутрибрюшной адгезии [23].

Резюмируя проведенный обзор литературы, можно сделать следующие выводы:

Послеоперационное образование спаек является наиболее распространенным осложнением абдоминальной и торакальной хирургии. Спаечный процесс как осложнение воздействия на мезотелий наиболее полно, как в клиническом, так и экспериментальном плане, изучен в отношении брюшной полости. Сравнительно недавно спаечные осложнения стали предметом изучения последствий травм и оперативных вмешательств на органах грудной клетки. Следует принять во внимание, что хотя процессы спайкообразования имеют различное клиническое значение в грудной и брюшной полостях, опыт изучения причин спайкообразования в брюшной

полости может послужить фундаментом для последующих изысканий по поводу плевральных спаек.

Фибринолиз является ключевым фактором, определяющим патогенез образования адгезии и его предотвращения. Было проведено несколько исследований по этой проблеме. Их результаты обнадеживают, но большинство из них противоречивы и были проведены на экспериментальных моделях.

Несмотря на длительность существования проблемы, вопросы, связанные с профилактикой спайкообразования и лечением спаечной болезни, относятся к числу еще не решенных проблем торакоабдоминальной хирургии. В нынешнем состоянии научных знаний доклинические или клинические исследования все еще необходимы для оценки эффективности нескольких предложенных стратегий профилактики послеоперационных спаек.

В литературе активно обсуждаются вопросы разработки универсальной схемы классификации спаек, а также системы прогностической оценки для выявления пациентов с высоким риском послеоперационных спаек, что необходимо для определения показаний использования антиадгезионных покрытий. В будущем средства, препятствующие адгезии, и меры, снижающие адгезию, будут приобретать все большее значение.

Таким образом, обзор опубликованных исследований, посвященных проблеме спаек брюшной и плевральной полости, показывает необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований по поиску и разработке новых средств профилактики, антиспаечных покрытий и сравнительного анализа их эффективности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бойко В.В., Тарабан И.А., Грома В.Г. Современные аспекты профилактики и лечения больных спаечной болезнью брюшины и ее осложнениями. Харківська хірургічна школа. 2013(2):122-128.
2. Калашников А.В., Дворецкая Ю.А. Сравнительный морфологический анализ внутрибрюшинных и межплевральных сращений. Журнал анатомии и гистопатологии. 2016;51:26-31.
3. Манухин И.Б., Колесов А.А., Бекмурзиева Л.К., Петрович Е. Клиническая оценка применения иммуноферментной терапии в

комплексной профилактике спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках и маточных трубах. *Cathedra*. 2013;72:70-73.

4. Михин И.В., Бебуришвили А.Г., Акинчиц А.Н., Кремер П.Б. Этапный лапароскопический адгезиолизис с применением противоспаечных барьерных средств. *Эндоскопическая хирургия*. 2010;1:20-24.

5. Ahmed M, Saka H, Ali Mohammadien H, et al. Safety and complications of Medical Thoracoscopy. *Adv Med*2016;2016:3794-91.

6. Aysan E, Sahin F, Catal R, Javadov M, Cumbul A. Effects of Glycerol and Sodium Pentaborate Formulation on Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesion Formation. *ObstetGynecol Int*. 2020;2020:3679585.

7. Banka R, Terrington D, Mishra EK. Management of Septated Malignant Pleural Effusions. *CurrPulmonolRep*. 2018;7(1):1-5. doi:10.1007/s13665-018-0194-3

8. Baxter J, Lima TA, Huneke R, et al. The efficacy of hydrogel foams in talc Pleurodesis. *J CardiothoracSurg*. 2020;15(1):58. Published 2020 Apr 15. doi:10.1186/s13019-020-01098-y

9. Bhatnagar R, Corcoran JP, Maldonado F, et al. Advanced medical interventions in pleural disease. *Eur Respir Rev*2016;25:199-213.

10. Brokelman WJ, Holmdahl L, Bergström M, Falk P, Klinken-bijl JH, Reijnen MM. Peritoneal fibrinolytic response to various aspects of laparoscopic surgery: a randomized trial. *J Surg Res* 2006; 136: 309-313

11. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *FertilSteril* 2007; 88: 1413-1426

12. Claunch K. and P. Mueller, "Treating intra-abdominal adhesions: the surgeon's dilemma," *Equine Veterinary Education*, vol. 24, no. 11, pp. 552-555, 2012.

13. De Wilde RL, Brolmann H, Koninckx PR, Lunderoff P, Lower AM, Wattiez A, et al. Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *GynecolSurg* 2012;9:365-8.

14. Dinarvand P., S. Farhadian, E. Seyedjafari et al., "Novel approach to reduce postsurgical adhesions to a minimum: administration of losartan plus atorvastatin intraperitoneally," *Journal of Surgical Research*, vol. 181, no. 1, pp. 91-98, 2013.

15. Ersoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M, Gundogdu H. Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats. *J GastrointestSurg* 2009; 13: 282-286
16. Fiorelli A, Odierna I, Scarano D, et al. Combined intrapleural and intrabronchial injection of fibrin glue for closing alveolar pleural fistula: a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):171. Published 2019 Sep 18. doi:10.1186/s13019-019-0987-7
17. Gao X. and X. Deng, "Novel thermosensitive hydrogel for preventing formation of abdominal adhesions," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 8, pp. 2453–2463, 2013.
18. Kanai E, Matsutani N, Aso T, Yamamoto Y, Sakai T. Long-term effects of pleural defect repair using sheet materials in a canine model. *GenThoracCardiovascSurg.* 2020;68(6):615-622. doi:10.1007/s11748-019-01270-9
19. Kawai N, Suzuki S, Ouji Y, et al. Effect of covering with cross-linked gelatin glue on tissue regeneration in a rat lung injury model. *Interact CardiovascThorac Surg.* 2019;29(1):1-7. doi:10.1093/icvts/ivy297
20. Kelmer G., "Update on Recent Advances in Equine Abdominal Surgery," *Veterinary Clinics of North America*, vol. 25, no. 2, pp. 271–282, 2009.
21. Kement M., Censur Z., Oncel M., Buyukokuroglu M. E., and Gezen F. C. Heparin for adhesion prevention: comparison of three different dosages with Seprafilm in a murine model. *International Journal of Surgery*, vol. 9, no. 3, pp. 225–228, 2011.
22. Kirdak T, Uysal E, Korun N. [Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention]. *Ulus TravmaAcilCerrahiDerg* 2008; 14: 188-191
23. Lin LX, Luo JW, Yuan F, et al. In situ cross-linking carbodiimide-modified chitosan hydrogel for postoperative adhesion prevention in a rat model. *Mater SciEng C Mater Biol Appl.* 2017;81:380-385. doi:10.1016/j.msec.2017.07.024
24. Lim R, Morrill JM, Lynch RC, Reed KL, Gower AC, Leeman SE, Stucchi AF, Becker JM. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions. *J GastrointestSurg* 2009; 13: 35-41; discussion 41-42
25. Mackinnon S., L. L. Southwood, S. Mattson et al., "Multicenter prospective study on the use of intraperitoneal PERIDAN concentrate adhesion reduction device in horses: 33 cases (2008-2011)," *American Association of Equine Practitioners*, 2013.

26. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(10):1713-1722.
27. Molinas CR, Mynbaev O, Pauwels A, Novak P, Koninckx PR. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *FertilSteril* 2001; 76: 560-567
28. Mortier S., Faict D., Gericke M.L.N., and A. De Vriese, Effects of new peritoneal dialysis solutions on leukocyte recruitment in the rat peritoneal membrane. *Nephron Experimental Nephrology*, vol. 101, no. 4. 139-145, 2005.
29. Ozerhan IH, Urkan M, Meral UM, Unlu A, Ersoz N, Demirag F. et al. Comparison of the effects of Mitomycin-C and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose [NH/CMC] (Seprafilm) on abdominal adhesions. *Springerplus.* 2016;5:846.
30. Song Z, Zhang Y, Shao H, et al. Effect of xanthan gum on the prevention of intra-abdominal adhesion in rats. *Int J BiolMacromol.* 2019;126:531-538.
31. Sumi Y, Yamashita K, Kanemitsu K, Yamamoto M, Kanaji S, Imanishi T. et al. Simple and Easy Technique for the Placement of Seprafilm During Laparoscopic Surgery. *Indian J Surg.* 2015;77:1462-5.
32. Tsuruta A, Itoh T, Hirai T, Nakamura M. Multi-layered intra-abdominal adhesion prophylaxis following laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2015;29:1400-5.
33. Tamura M, Matsumoto I, Saito D, et al. Dynamic chest radiography: Novel and less-invasive imaging approach for preoperative assessments of pleural invasion and adhesion. *Radiol Case Rep.* 2020;15(6):702-704.
34. Ten Broek RPG, Stommel MWJ, Strik C, van Laarhoven CJHM, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383(9911):48-59.
35. Uemura A, Nakata M, Goya S, Fukayama T, Tanaka R. Effective new membrane for preventing postthoracotomy pleural adhesion by surface water induction technology. *PLoS One.* 2017;12:e0179815.
36. Yasukawa M, Taiji R, Marugami N, et al. Preoperative Detection of Pleural Adhesions Using Ultrasonography for Ipsilateral Secondary Thoracic Surgery Patients. *Anticancer Res.* 2019;39(8):4249-4252.