

## Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики

Д.м.н., проф. В.А. БУРЛЕВ<sup>1</sup>, к.м.н., доц. Е.Д. ДУБИНСКАЯ<sup>2</sup>, д.м.н., проф. А.С. ГАСПАРОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова;<sup>2</sup> кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГК МР Российского университета дружбы народов, Москва

**Основными причинами возникновения спаек являются хирургическая травма, воспаление и эндометриоз. Большое число исследований последних лет посвящено изучению гипоксии и нарушению процессов ангиогенеза как ведущей патогенетической причины формирования спаек. В данном аспекте образование спаек в малом тазу следует рассматривать как защитную реакцию брюшины на гипоксию.**

**Ключевые слова:** перитонеальные спайки, ангиогенез, гипоксия, сосудистый эндотелиальный фактор роста, сосудистый трансплантат.

Проблема спаечного процесса в малом тазу до настоящего времени остается особенно актуальной. В разряде «нерешенных» находятся аспекты как патогенеза, так и профилактики и лечения. Особенно важной эта задача представляется в гинекологии, поскольку частота трубно-перитонеального бесплодия в структуре сохраняется на достоверно высоком уровне — 40–50% [9].

Хорошо известны основные факторы, приводящие к образованию спаек в малом тазу. К ним относятся: предшествующие операции на органах брюшной полости и органах малого таза (лапаротомия, лапароскопия), воспалительные заболевания придатков матки и наружный генитальный эндометриоз. На современном этапе, несмотря на широкое внедрение лапароскопии в гинекологии по различным показаниям, частота трубно-перитонеального бесплодия не имеет тенденции к снижению. Особенно актуальным является поиск не только новых патогенетических механизмов, приводящих к образованию спаек, но и разработка на основании полученных критериев прогнозирования развития спаечного процесса, их профилактики и лечения, что позволит усовершенствовать тактику ведения таких больных и улучшить качество лечения этого вида бесплодия.

Большое количество исследований посвящено изучению механизмов возникновения спаек в брюшной полости и реакции брюшины на действие различных раздражителей. На основании результатов этих исследований были высказаны различные гипотезы об участии сосудистых реакций, различных белковых субстратов и клеточных элементов, а также тканевых гормонов в образовании спаек. Однако до настоящего времени не получено объяснение такому факту, как отсутствие спаек у 37% больных, перенесших острый сальпингит и получивших аналогичное лечение, как и больные, у которых возникли спайки (63%). Попытки предотвратить развитие спаечного

процесса в малом тазу после операций на половых органах с помощью введения различных декстранов в брюшную полость не дали ожидаемых результатов [12].

Согласно классической теории, подтвержденной экспериментами и патологоанатомическими исследованиями, травма брюшины приводит к экссудации фибриногена с последующим образованием фибриновых сращений в брюшной полости, в которые проникают фибробласты, способствуя превращению этих сращений в фиброзные спайки. На основании этой теории одним из главных правил профилактики спаек всегда являлось выполнение тщательной перитонизации операционной раны. Однако последующие исследования показали, что простое травмирование не всегда приводит к образованию фиброзных спаек, а большие травмированные участки брюшины заживают в те же сроки, что и маленькие участки. Было доказано, что при наложении швов на травмированную поверхность и перитонизации оперированного органа, наоборот, обширные спайки образуются чаще, чем при незашитой ране брюшины [10].

Перитонеальная форма генитального эндометриоза средней и тяжелой степени в 100% случаев приводит к образованию спаек. При этом проблемой являются не только клинические проявления спаечного процесса (бесплодие, хронические тазовые боли и др.), но и рецидивирование спаечного процесса после лапароскопического адгезиолизиса, а также невозможность его прогнозирования [36]. Кроме того, существуют данные о том, что брюшина, покрывающая органы малого таза, васкуляризована в значительной степени меньше в сравнении с мезотелием, покрывающим верхние отделы брюшной полости. Возможно, вследствие этого она более воспри-

<sup>1</sup>E-mail: bourlev@mail.ru

имчива к приживлению чужеродной ткани и врастанию в нее сосудов именно в нижних отделах брюшной полости. В этой связи интересными являются и указания на то, что потенциал для приживления после пересадки аутобрюшины у животных выше в висцеральном листке брюшины по сравнению с париетальным листком [3, 58].

Послеоперационные спайки оказывают выраженное отрицательное влияние на состояние здоровья больных, а именно:

- риск возникновения кишечной непроходимости, бесплодия и хронической тазовой боли;

- большое количество хирургических осложнений, связанных с травмированием внутренних органов.

Осложнения требуют высокой мобилизации хирургических ресурсов стационаров. Немалое значение для современной медицины имеет то, что все эти осложнения увеличивают затраты для оказания помощи таким пациентам, повышая тем самым капитализацию лечебных мероприятий.

Комплексность механизмов формирования спаек, недостаточное понимание патогенеза их образования приводит к тому, что до настоящего времени не существует полноценных способов их профилактики [24, 49].

Несмотря на разнообразие причин, приводящих к образованию спаечного процесса в малом тазу, основные поиски направлены на изучение этиологии и профилактики именно послеоперационных спаек. Достаточно подробно история учения о послеоперационных спайках изложена в книге «Послеоперационные спайки» [10]. Уже в 1976 г. R. Vuckman [17] предложил унифицированный патогенетический механизм образования внутрибрюшинных спаек, который основывался на том, что внешние факторы, приводящие к травме брюшины, ее абразии и ишемии, стимулируют местную депрессию активности перитонеального активатора плазминогена. И именно депрессия фактора, отвечающего за «очищение» брюшины от фибрина, приводит к увеличению времени его присутствия в брюшной полости до момента формирования спаек на 3-и сутки после операции. По мнению автора, столь длительное угнетение перитонеального фибринолиза и является унифицированным механизмом формирования спаек. Эта теория является основополагающей в учении о спаечном процессе, постоянно дополняется и модифицируется современными авторами [11]. Однако данный патогенетический механизм не объясняет формирование спаек при воспалении и эндометриозе.

**Роль брюшины в патогенезе формирования спаек.** Брюшина представляет собой замкнутый серозный мешок, состоящий из двух листков — париетального и висцерального. В онтогенезе брюшина развивается из мезодермального зародышевого листка, из его ча-

сти — спланхнотома, причем париетальная и висцеральная части брюшины формируются из разных листков спланхнотома [3, 8]. Основной ее функцией является уменьшение трения между органами и обеспечение их свободного движения, защита и локализация инфекции, сохранение жировой ткани, особенно локализованной в большом сальнике.

Гистологически брюшина представлена несколькими слоями. Поверхностный — мезотелий, затем следуют слои соединительной ткани — коллагеновый, эластический, причем у женщин преобладают эластические волокна. Подлежащий слой ткани имеет в своем составе большое количество кровеносных и лимфатических сосудов, а также низкодифференцированные эпителиоподобные клетки, сходные с фибробластами, гистиоцитами и адипоцитами. Мезотелиальные клетки связаны между собой десмосомами, являются высокодифференцированными и неплотно прилегают к базальной мембране. Интактная брюшная полость содержит 3—50 мл перитонеальной жидкости, рН которой составляет 7,5—8,0 и обладает выраженными буферными свойствами. Перитонеальная жидкость содержит протеины, включая большое количество фибриногена и разнообразные свободно флотирующие клетки (макрофаги, лимфоциты, эозинофилы и десквамированные мезотелиальные клетки) [23].

Известно, что площадь поверхности брюшины обычно равна площади поверхности кожи и составляет примерно 2 м<sup>2</sup>. В образовании перитонеальной жидкости (ПЖ) принимают основное участие трансудат плазмы и экссудат яичников. Меньшее значение имеют трубная жидкость, менструальное содержимое и секрет макрофагов. ПЖ — специфическая микросреда, содержащая стероидные гормоны, цитокины, факторы роста и ангиогенные факторы в определенных концентрациях. Отмечено, что объем ПЖ повышается во время фолликулярной фазы менструального цикла, при стимуляции яичников и снижен у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, или в постменструальном периоде, а также у мужчин.

Брюшина — естественная мембрана, через которую происходит пассивный диализ различных веществ, при этом молекулы с низкой молекулярной массой, такие как мочевины и электролиты, диффундируют достаточно быстро, а диффузия веществ с молекулярной массой более 100 000 Д происходит очень медленно [33].

Интересно, что брюшина не имеет собственных сосудов, и кровоснабжение осуществляется за счет того органа, который она покрывает. Универсальной физиологической реакцией брюшины на повреждение или деструкцию является процесс образования спаек. При этом развивающаяся гипоксия стимулирует фибробласты, которые начинают синтезировать коллаген [3, 5].

Данные литературы [2, 11, 22, 25, 26] свидетельствуют о том, что основные исследования посвящены изучению механизмов формирования послеоперационных спаек. По мнению отечественных исследователей [11], основными звеньями патофизиологического механизма преобразования фибринозных сращений в фиброзные спайки являются:

- длительная персистенция повышенного числа популяции полиморфно-ядерных лейкоцитов, активированных макрофагов и тучных клеток;
- снижение числа резидентных макрофагов в ПЖ на ранних сроках после операции;
- активизация свободнорадикального окисления за счет накопления активных форм кислорода;
- выработка медиаторов воспаления и других биологически активных веществ.

К адгезивным факторам относятся: выпотевание и коагуляция серозно-геморрагического экссудата, кровотечение и наличие сгустков крови, локальное снижение фибринолитической активности ткани и ПЖ, повышение свертывающего и антифибринолитического потенциала ПЖ. Адгезивные факторы создают условия в брюшной полости для образования и персистирования фибринозных сращений.

Активация определенных механизмов приводит к трансформации протромбина (Factor II) в тромбин (Factor IIa), который и является триггером конверсии фибриногена в мономеры фибрина. Первоначально растворимый полимер становится нерастворимым в связи с явлениями коагуляции, в которой участвует фактор XIIIa, и адсорбируется на поверхности раны. Именно благодаря наличию фибринозного экссудата и становится возможной миграция, пролиферация и/или дифференцировка клеток, содержащихся в ПЖ. В течение первых двух послеоперационных дней количество полиморфно-ядерных клеток увеличивается, а затем, в отсутствие инфекции, они покидают брюшную полость [30].

Основополагающую роль в формировании спаек играет брюшина, точнее ее поверхностный слой. Особое значение имеют две основные особенности: ее хрупкость и однородность, а также относительно быстрая способность к регенерации, независимо от размеров повреждения. Заживление ран брюшины после хирургической травмы, также как и ее реакция на воспаление или ирригацию, начинается с коагуляции, которая реализуется посредством множества химических сигналов через каскад реакций. Наиболее важными клетками, участвующими в данном процессе, являются: полиморфно-ядерные лейкоциты и макрофаги, мезотелиальные клетки и фибрин. После механического повреждения макрофаги проявляют повышенную фагоцитарную, «дыхательную» и секреторную активность и через 5 дней становятся основными клеточными компонентами популяции лейкоцитов. Макрофаги также способствуют миграции новых мезотелиальных клеток к поврежденной

поверхности. Именно эти новые клетки формируют сначала небольшие «островки» на поврежденной поверхности, а затем и тонкие пласты из мезотелиальных клеток. Через 5—7 дней после повреждения реэпителизация заканчивается.

Известно, что брюшина имеет свои особенности заживления, отличные от особенностей заживления других эпителиальных тканей. Считалось, что эпителий брюшины заживает посредством центрипетальной миграции клеток с границы повреждения. Однако А. Hertzler в 1919 г. [28] установил, что темпы заживления и больших, и малых дефектов брюшины одинаковы, что противоречит теории центрипетальной миграции. Таким образом, в настоящее время остается открытым вопрос относительно источника мигрирующих клеток [44].

Предшественником спаек является матриксный гелевый фибрин, который формируется на нескольких этапах. Они включают формирование и инсольubilization фибринового полимера и его взаимодействие с фибронектином и серией аминокислот. Необходимо отметить, что существует и защитная фибринолитическая система — тканевый активатор плазминогена, который может предотвращать формирование фибрина. Однако хирургическое вмешательство значительно снижает фибринолитическую активность. Это связано прежде всего с повышением уровня ингибитора активатора плазминогена, а также со снижением оксигенации тканей. Таким образом, перитонеальная реэпителизация с формированием спаек является одним из альтернативных механизмов реакции брюшины на повреждение. Дополнительным фактором, способствующим формированию спаек, является близость расположения двух и более поврежденных поверхностей в брюшной полости или малом тазу. Именно поэтому все усилия по профилактике спаечного процесса направлены на поиск средств, способствующих «разделению» и удалению друг от друга поврежденных областей, а также возможности повышения фибринолиза [19, 24, 57, 60].

Механизмы заживления брюшины подробно изучены и описаны А. Raftery [47, 48] с учетом и активности ферментных систем и исследований с помощью электронной микроскопии. Исследованиями этого автора показано, что перитонеальные дефекты заживают за счет метаплазии подлежащей мезенхимальной соединительной ткани (в противоположность этому заживление раны кожи, например, идет за счет миграции клеток, расположенных по краю зоны повреждения). В ответ на повреждение начинается трансудация белковоподобной серозно-геморрагической жидкости, коагуляция которой происходит через 3 ч после повреждения [32, 56]. Как следствие, интраперитонеально расположенные органы «склеиваются» между собой посредством фибринозных сращений в случае повреждения одной или обеих поверхностей [55].

В процессе нормального заживления эти фибриновые сращения инфильтрируются моноцитами, гистиоцитами, полиморфно-ядерными клетками и плазмочитами до того момента, когда они будут лизированы фибринолитической системой. Необходимым условием лизиса является пролиферация фибробластов в области перитонеального дефекта, и только в этом случае процесс эпителизации завершится без формирования спаек [21, 22].

Эти процессы регулируются различными субстанциями, включая компоненты системы плазминогена, метаболиты арахноидоновой кислоты, активные радикалы кислорода, цитокины и факторы роста: интерлейкины, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , трансформирующие факторы роста  $\alpha$  и  $\beta$ , которые и модулируются в процессы перитонеального заживления и формирование спаек на различных стадиях [29]. Плазминоген — гликопротеид, синтезируемый в печени, который присутствует практически во всех тканях. Он является неактивным предшественником пламина и проявляет свою активность в процессах деградации фибрина, а также на различных стадиях заживления тканей, деградации экстрацеллюлярного матрикса, активации проэнзимов матриксных протеиназ и факторов роста [43, 52, 61].

Подавление активности фибринолитической системы приводит к тому, что белковоподобные массы не лизируются. Вместо этого фибриновые сращения инфильтрируются пролиферирующими фибробластами, что ведет к неоваскуляризации, клеточному росту и образованию спаек. Следовательно, ключевым моментом, определяющим форму заживления брюшины (норма или с образованием спаек), является баланс между депонированием фибрина и его деградацией. Если происходит полноценная его деградация, то в этом случае брюшина заживает без образования спаек [39].

Современными исследованиями показано, что тканевые фибробласты, расположенные в спайках, отличаются от нормальных перитонеальных фибробластов. Это отличие заключается в том, что они обладают большей чувствительностью к лимфоцитзависимой элиминации, чем нормальные. Несмотря на этот факт, формирование спаек возможно объяснить ослаблением или истощением факторов естественной резистентности реактивных фибробластов [13]. Снижению фибринолитической активности также способствует тканевая ишемия.

Какие же факторы способствуют снижению активности фибринолитической системы? Основными факторами, влияющими на состояние данной системы, являются тканевая ишемия и наличие крови в брюшной полости.

Следовательно, по нашему мнению, патобиохимической основой образования спаек является ответная реакция организма на ишемию. При этом спайки играют роль сосудистого трансплантата,

основной целью формирования которого является поддержание жизнедеятельности ишемического участка за счет активации внутриклеточных рецепторов к кислороду. Именно эта гипотеза и объясняет формирование спаек после хирургических вмешательств: в области лапаротомной раны, при воспалительных процессах как в желудочно-кишечном тракте, так и придатков матки (поскольку происходит некроз стенок органов) [25], а также и при эндометриозе, роль гипоксии в патогенезе которого доказана многими исследователями [1, 4].

Считаем, что наиболее значимой в настоящее время гипотезой является суждение о том, что образование спаек связано не с повреждением серозной мембраны (брюшины), а с изменениями процессов ангиогенеза сосудов подлежащих тканей. Более того, попытка сопоставления краев травмированной брюшины приводит к увеличению степени спаечного процесса за счет повышения количества травмированных сосудов, увеличению гипоксии за счет избыточного натяжения. Доказательством тому являются исследования, которые показали, что незащитный дефект серозного слоя кишки сопровождается образованием спаек в 31% случаев, при этом после его зашивания спайки формируются в 79% [55]. Более того, попытки хирургов устранить перитонеальный дефект наложением какой-либо ткани также приводили к снижению фибринолитической активности и формированию спаек.

Наличие интраперитонеальной крови также способствует формированию спаек, однако до настоящего времени механизм их образования в этом случае остается неизвестным. В эксперименте на мышах показано, что в присутствии преформированных сгустков крови в брюшной полости объемом 10 мл через неделю в эксперименте у мышей регистрируется спаечный процесс. При объеме сгустков 2 мл формирования спаек не наблюдалось в том случае, если отсутствовал фактор «высушивания» перитонеальной поверхности или хирургического повреждения тканей [4, 45, 51].

**Ангиогенез, ангиогенные факторы роста и формирование спаек.** В.А. Бурлевым и соавторами в 2001 г. [16] опубликованы результаты фундаментальных исследований роли сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его рецепторов (flt-1, flk) в брюшине малого таза и в брюшине, расположенной вне малого таза, у больных с наружным генитальным эндометриозом в различные фазы менструального цикла. Показано, что в пролиферативную фазу менструального цикла выраженность сосудов в брюшине малого таза была достоверно выше, чем в брюшине вне малого таза. Не отмечено достоверных различий между экспрессией сосудов в секреторную фазу. Не было получено данных о циклической вариации экспрессии сосудов как в брюшине малого таза, так и в брюшине, находящейся за пределами малого таза.

Экспрессия СЭФР в сосудах брюшины малого таза была достоверно выше, чем в сосудах брюшины, находящейся вне малого таза, как в пролиферативную, так и в секреторную фазу менструального цикла. В пролиферативную фазу менструального цикла экспрессия flt-1 и flk в брюшине малого таза была достоверно выше, чем в брюшине малого таза.

В настоящее время доказано и подтверждено в экспериментах на животных изменение состояния ангиогенеза, точнее его повышение, или проангиогенный сдвиг, при формировании спаек. При этом максимальная степень активности перитонеального ангиогенеза была зарегистрирована в промежутке между 8-м и 12-м днем после травматизации, параллельно со снижением и перераспределением степени спаечного процесса [14]. Результаты данного исследования привели к суждению о том, что теоретически профилактические меры при спаечном процессе должны быть направлены на снижение перитонеального неоангиогенеза для адекватного восстановления перитонеального дефекта параллельно с профилактикой снижения уровня васкуляризации спаек.

Ангиогенез — процесс образования новых сосудов из уже существующих. Физиологический ангиогенез наблюдается во время фетального периода развития, у взрослых при заживлении ран и в женской репродуктивной системе: регулярно при развитии желтого тела и в эндометрии в течение менструального цикла. Этот процесс регулируется клеточной гипоксией посредством взаимодействия ангиогенных активаторов и ингибиторов [7].

Этот процесс является саморегулируемым и в то же время строго контролируемым и включает деградацию базальной мембраны и интерстициального матрикса, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, приводящую в последующем к тубулогенезу и формированию микрососудов. Основными протеолитическими ферментами, участвующими во всех стадиях данного процесса, являются матричные протеиназы и активаторы плазминогена, экспрессия которых контролируется цитокинами и факторами роста: СЭФР, основным фактором роста фибробластов (оФРФ), эпидермальным фактором роста (ЭФР), интерлейкинами и др. [19, 35].

Ангиогенные активаторы и ингибиторы были подробно описаны отечественными и зарубежными исследователями в течение последних лет. Наиболее хорошо изученным является СЭФР-А, который присутствует как на эндотелиальных клетках, так и в плазме крови и макрофагах [6, 7, 37, 38].

Отечественными и зарубежными исследователями также доказано, что семейство СЭФР помимо стимуляции ангиогенеза путем взаимодействия с рецепторами на эндотелиальных клетках сосудов стимулирует также воспалительные реакции посредством связывания с рецепторами макрофагов и их предшественниками [37, 38]. Полученные данные о

наличии СЭФР на эндотелиальных клетках сосудов, кровоснабжающих перитонеальные спайки, привели ученых к предположению о роли ангиогенных факторов роста в развитии и формировании спаечного процесса [9]. Согласно этой теории, формирование новых сосудов, кровоснабжающих спайки, является компенсаторным механизмом, обеспечивающим питание и оксигенацию поврежденных тканей. Роль СЭФР в развитии спаечного процесса была также доказана в эксперименте на мышах, когда было отмечено снижение формирования спаек при использовании антител к СЭФР [50, 53].

Наиболее изученным механизмом, влияющим на выработку СЭФР, является гипоксия. Гипоксия — фундаментальный биологический процесс, необходимый в качестве адаптации живого организма в различных жизненных и биологических ситуациях. Каждый биологический объект обладает чувствительностью и способностью отвечать на снижение содержания кислорода в организме (гипоксия). При этом ответ организма в условиях гипоксии, как и ответ на другие физиологические стимулы, может быть как острым, так и хроническим. Острый ответ продолжается секунды и минуты, при этом в процесс вовлекаются посттрансляционная модификация протеинов или других макромолекул путем редукции — оксидации, фосфорилирования — дефосфорилирования и др. Хронический ответ, продолжающийся минуты и часы, включает активацию гипоксией-индуцированных факторов транскрипции, определяющих экспрессию множества генов, кодирующих выработку ферментов, транспортных молекул и факторов роста. В то же время остаются неизвестными научно доказанные результаты о механизмах молекулярной регуляции содержания кислорода в организме. Все это указывает на сложность проблемы с учетом существенного прогресса в изучении ответных реакций тканей и органов при гипоксии на клеточном и молекулярном уровнях, так же, как остаются неизученными чувствительные к гипоксии молекулы и механизмы взаимодействия сенсоров и эффекторов [27, 34].

В настоящее время одной из моделей чувствительности к кислороду является участие гемического протеина, способного обратимо связывать кислород, или продукции кислородреактивной разновидности НАДФ-Н-оксидазы и митохондрий. Полноценная характеристика сигнальной системы гипоксии сможет объяснить различную чувствительность к гипоксии разных типов клеток и классифицировать клеточные ответы на различные уровни гипоксии [34].

Роль семейства СЭФР в формировании спаечного процесса после лапароскопии была также доказана в эксперименте на мышах с использованием моноклональных антител. Пневмоперитонеум как фактор, способствующий гипоксии тканей, в том числе и брюшины, являлся фактором развития спа-

ечного процесса, при этом степень спаечного процесса коррелировала с его длительностью. Получены достоверные данные [40, 41], свидетельствующие о том, что длительность пневмоперитонеума более 60 мин достоверно увеличивает вероятность образования спаечного процесса, что связано с активацией системы ангиогенеза как реакции на гипоксию.

Изучено несколько механизмов, объясняющих влияние СЭФР-А на активацию ангиогенеза путем взаимодействия с его рецептором СЭФР-Р2 посредством гипоксией-индуцированного фактора роста [18, 54]. Большое значение в активации ангиогенеза также играет плацентарный фактор роста, воздействующий на эти процессы посредством ряда механизмов.

Следовательно, проведенными исследованиями доказано, что основным механизмом, активирующим СЭФР, является гипоксия брюшины, которая приводит к изменению состояния клеток на генетическом уровне.

Современными исследователями не только проводятся эксперименты, доказывающие роль ангиогенеза в формировании спаек, но также делаются попытки использования антиангиогенных агентов в качестве профилактических мероприятий развития спаечного процесса. Так, в эксперименте на мышях доказана эффективность использования ингибитора ангиогенеза (фактора некроза опухоли-4), получаемого из гриба *Aspergillus fumigatus*, в качестве вещества, снижающего частоту спаечного процесса после лапаротомии на модели мыши. К сожалению, препарат обладает рядом негативных эффектов, в частности нейротоксичностью, и приводит к более позднему заживлению ран (что также связано с влиянием на ангиогенез). Это ограничивает его использование и заставляет искать новые препараты, имеющие сходный механизм действия, но менее токсичные (например, фактор некроза опухоли-470) [20].

Следовательно, современные данные литературы свидетельствуют о необходимости изучения механизмов образования перитонеальных спаек на молекулярном уровне. К счастью, лабораторные возможности позволяют исследовать биологические процессы на уровне паракринного взаимодействия цитокинов, факторов роста, хемокинов, протеаз и др., приводящих к изменению воспалительного ответа организма, ремоделированию тканей и оценке состояния ангиогенного баланса — ключевым механизмам заживления ран как в нормальной форме, так и в форме фиброза [59].

Более того, доказана роль микросреды в формировании спаек, в частности  $\text{CO}_2$  пневмоперитонеума при лапароскопии и воздуха при лапаротомии. Факторы, такие как гипоксия, гипероксия, высушивание и гипотермия, моделируют формирование спаечного процесса на каждой стадии его развития. В частности, доказана отрицательная роль пневмоперитонеу-

ма при лапароскопии, что провоцирует развитие гипоксии посредством сдавления капиллярного русла, снижения кровотока во время инсуффляции, приводя к повышению частоты формирования спаечного процесса. Отмечен также положительный эффект при добавлении к смеси 2—4% кислорода, что достоверно снижает частоту спаечного процесса [15].

Суммируя данные о современных представлениях патогенеза спаечного процесса в малом тазу, приводим блок-схему, как для отражения собственных представлений и результатов по этому вопросу, так и для возможности расширения или уменьшения ее за счет будущих научных исследований.

**Профилактика формирования спаечного процесса в малом тазу.** Данные литературы относительно причин развития спаечного процесса, а также его профилактики достаточно противоречивы. Трудности в изучении спаечного процесса и его прогнозирования связаны со следующими моментами [46].

1. Интерпретация полученных исследовательских данных, связанных с формированием спаек, до настоящего времени затруднена, что связано с отсутствием единой, универсальной, подходящей и удобной системы классификации. Действительно, балльные классификации, в том числе и классификация Hulka, наиболее широко используемая [31], классификация Американского общества фертильности (1988) и последняя, установленная Adhesion Scoring Group в 1994 г., являются несовершенными и не отражают прогностическое значение балльной оценки выраженности спаечного процесса.

2. Результаты, полученные в процессе исследования у людей и животных, несравнимы, особенно с учетом единой строгой формы оценки выходных данных.

3. Контролируемые клинические испытания профилактики спаечного процесса проводить достаточно сложно, поскольку основным показателем к повторной лапароскопии для оценки эффективности методики является ограниченное количество показаний (бесплодие), что затрудняет такую оценку, например, у онкологических больных.

4. Оценка результатов использования агентов для предотвращения формирования спаек также затруднена, поскольку препараты, применяемые для профилактики спаечного процесса при реконструктивных операциях при бесплодии, достаточно часто противопоказаны при более радикальных оперативных вмешательствах в связи с расширением операционного поля и повышением количества диссектированных тканей [42].

В таблице представлены суммарные данные литературы, отражающие основные направления в профилактике развития спаечного процесса.

К сожалению, ни один из существующих методов профилактики спаечного процесса не является достаточно эффективным (к тому же они достаточно дорогостоящи), что требует проведения дальнейших

## Основные современные средства, используемые для профилактики формирования спаечного процесса в малом тазу

Хирургические аспекты	Фармакологические агенты	Барьерные адьюванты
<p>Минимально инвазивный доступ в брюшную полость:</p> <p>снижение травматизации тканей;</p> <p>отсутствие инцизии через высоко-васкуляризированные структуры</p> <p>снижение манипуляции структурами, расположенными дистанционно от поврежденного органа</p> <p>снижение механического повреждения мезотелиальных клеток и местной ишемии</p> <p>бережное разделение и предварительная диссекция анатомических структур</p> <p>положительное влияние микросреды в брюшной полости при лапароскопии на фибринолитическую активность</p> <p>промывание брюшной полости и малого таза большим количеством раствора Рингера</p> <p>временное подшивание яичника для профилактики перивариальных спаек</p> <p>использование электротермального биполяра</p>	<p>Противовоспалительные агенты</p> <p>Нестероидные противовоспалительные средства</p> <p>Стероиды, оказывающие противовоспалительное и антифибринолитическое действие</p> <p>Антигистаминные препараты, оказывающие противовоспалительное и антифибринолитическое действие</p> <p>Прогестагены (противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства):</p> <p>агонисты GnRH</p> <p>блокаторы кальциевых каналов</p> <p>антикоагулянты (гепарин)</p> <p>фибринолитические агенты, активаторы плазмينا (прямое действие)</p> <p>антибиотики (снижение воспалительного ответа брюшины)</p> <p>антиангиогенные препараты</p>	<p>Окисленная регенерированная целлюлоза (INTERCEED)</p> <p>Кристаллоиды</p> <p>Изодекстрины (ADEPT)</p> <p>Гиалуроновая кислота (Intergel)</p> <p>Раствор гиалуроновой кислоты (Serpacoat)</p> <p>Вискоэластический гель (Oxiplex/AP)</p> <p>Гидрогель (Spraygel)</p> <p>Фибриновый концентрат (Beriplast)</p>

исследований для повышения эффективности противоспаечных мероприятий с учетом данных о роли патофизиологической регуляции формирования спаек, в том числе и ангиогенеза.

Таким образом, ключевым моментом формирования спаек как после хирургических вмешательств, так и при воспалительных заболеваниях придатков матки и эндометриозе является «искажение» процесса заживления брюшины, пусковым механизмом развития которого служит гипоксия. Изменения реакции брюшины в ответ на повреждения генетически зависимы. Патогенетическую основу образования спаек составляют особенности ответной реакции организма на ишемию, при этом спайки играют роль сосудистого трансплантата, главной целью формирования которого является поддержание жизнеспособности ишемического участка. Спайки в брюшной полости являются не рубцовой тканью, а активным васкулярным трансплантатом, способствующим адекватному кровоснабжению поврежденного органа и его брюшины. При этом особое значение имеет повреждение не самой брюшины, а сосудов подлежащих тканей. В формировании спаек при-

мают активное участие ангиогенные факторы роста, которые контролируют их формирование и адекватное кровоснабжение.

Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению механизмов образования спаек, которые позволят не только прогнозировать наличие и развитие спаечного процесса при эндометриозе, воспалительных заболеваниях придатков матки и после хирургических вмешательств различными доступами, но и будут основой для разработки патогенетически обоснованной профилактики и терапии.

*Выражаем благодарность сотруднику Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова д-ру Н.А. Ильясовой за помощь в подготовке работы, проф. Matts Olovsson и сотрудникам Отдела женского и детского здоровья Академической клиники и работникам библиотеки Университета Уппсалы (Швеция) за поддержку.*

*Работа выполнена при финансовой, научной, правовой и политической помощи Российской Академии медицинских наук и Шведской Королевской Академии наук, Шведского медицинского исследовательского совета (проект №8683), Университета Уппсалы, Швеция.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Федорова Т.А., Пшеничникова Т.Я. Авторское свидетельство №1273799. Бюлл 1986;44.
2. Адамян Л.В., Отуо Ф. Оценка эффективности применения различных противоспаечных средств. Бюлл эксп биол 1993;1:68—69.

3. Бурлев В.А., Лец Н.И. Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза (обзор литературы). Пробл репрод 2001;1:25—29.
4. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза. Пробл репрод 2003;2:24—29.
5. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. Пробл репрод 1999;5:6—13.
6. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А. Антиангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее (обзор литературы). Пробл репрод 2005;6:14—20.
7. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Ангиогенез эктопического эндометрия. Пробл репрод 2005;1:7—13.
8. Гистология. Под ред. В.Г. Елисеева. М: Медицина 1983;592.
9. Кулаков В.И., Серов В.Н., Гаспаров А.С. В кн.: Гинекология. Спринтер 2006.
10. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки. М: Медицина 1998;5.
11. Мынбаев О.А. Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1997.
12. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. М 1991;202.
13. Alpay Z., Ozgönel M.S., Savaşan S. et al. Possible role of natural immune response against altered fibroblasts in the development of post-operative adhesions. Am J Reprod Immunol 2006;55:6:420—427.
14. Bigatti et al. Surgery. Experimental model for neoangiogenesis in adhesion formation. Hum Reprod 1995;10:2290—2294.
15. Binda M.M., Molinas C.R., Koninckx P.R. Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. Hum Reprod 2003;18:12:2503—2507.
16. Bourlev V.A., Lets N.A., Volkov N.I., Pavlovitch S.V. Angiogenic factors in pelvic peritoneum of women with peritoneal endometriosis. Nordic Congress on Endometriosis, 1-st. Stockholm 2001;26.
17. Buckman R.F., Woods M., Maj Sargent L. et al. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 1976;20:1:1—5.
18. Carmeliet P., Moons L., Luttun A. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. Nat Med 2001;7:5:575—583.
19. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. Front Biosci 2002;7:e91—e115.
20. Chiang S.C., Cheng C.H., Moulton K.S. et al. TNP-470 inhibits intraabdominal adhesion formation. J Pediatr Surg 2000;35:2:189—196.
21. Diamond M.P., Daniell J.F., Feste J. et al. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. Fertil Steril 1987;47:5:864—866.
22. Diamond M.P., Decherney A.H. Pathogenesis of adhesion formation/reformation: application to reproductive pelvic surgery. Microsurgery 1987;8:2:103—107.
23. diZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: Peritoneal surgery. Ed. G.S. diZerega. Berlin—Heidelberg—New York: Springer 2006;3—38.
24. diZerega G.S. Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg 1997;Suppl 577:10—16.
25. Harold E. The Etiology of Post-operative Adhesions. Proc R Soc Med 1962;55:7:599—600.
26. Gaspi E., Halpern Y., Bukovsky I. The importance of peritoneal adhesions in tubal reconstructive surgery for infertility. Fertil Steril 1979;31:296.
27. Gregg L. Semenza Perspectives on Oxygen Sensing. Cell 1999;98:281—284.
28. Hertzler A.E. Peritoneum 1919;1:264—265.
29. Holmdahl L., Falkenberg M., Ivarsson M.L., Risberg B. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. APMIS 1997;105:25—30.
30. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. Eur J Surg 1997;Suppl:24—31.
31. Hulka J.F., Peterson H.B., Phillips J.M. et al. Operative hysteroscopy: American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1993 membership survey. J Am Ass Gynecol Laparosc 1995;2:131—132.
32. Jackson B.B. Observations of intraperitoneal adhesions; an experimental study. Surgery 1958;44:3:507—514.
33. Koninckx P.R., Kennedy S.H., Barlow D.H. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. Hum Reprod Update 1998;4:5:741—751.
34. Lopez-Barneo J., Pardal R., Ortega-Saenz P. Cellular mechanism of oxygen sensing. Ann Rev Physiol 2001;63:259—287.
35. Lu H.R., Wu Z., Pauwels P. et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator (t-PA), single-chain urokinase-type plasminogen activator (u-PA) and K1K2Pu (a t-PA/u-PA chimera) in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. J Am Coll Cardiol 1992;19:1350—1359.
36. Luciano D.E., Roy G., Luciano A.A. Adhesion reformation after laparoscopic adhesiolysis: where, what type, and in whom they are most likely to recur. J Minim Inv Gynecol 2008;15:1:44—48.
37. Luttun A., Tjwa M., Carmeliet P. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. Ann NY Acad Sci 2002;979:80—93.
38. Luttun A., Tjwa M., Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. Nat Med 2002;8:831—840.
39. Molinas C.R., Binda M.M., Koninckx P.R. Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation. Gynecol Surg 2006;3:157—167.
40. Molinas C.R., Elkelani O., Campo R. et al. Role of the plasminogen system in basal adhesion formation and carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. Fertil Steril 2003;80:1:184—192.
41. Molinas C.R., Mynbaev O., Pauwels A. et al. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. Fertil Steril 2001;76:3:560—567.
42. Monk J.B., Berman M.L., Montz F.J. Adhesions after extensive gynaecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1396—1403.
43. Murphy G., Atkinson S., Ward R. et al. The role of plasminogen activators in the regulation of connective tissue metalloproteinases. Ann N Y Acad Sci 1992;667:1—12.
44. Mutsaers S.E., Prêle C.M., Lansley S.M., Herrick S.E. The origin of regenerating mesothelium: a historical perspective. Int J Artif Organs 2007;30:6:484—494.
45. Myllarniemi H., Karppinen V. Vascular pattern of peritoneal adhesions. Br J Surg 1968;55:605—608.
46. Nappi C., Di Spiezo A., Sardo E. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. Hum Reprod Update 2007;13:4:379—394.
47. Raftery A.T. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an enzyme histochemical study. J Anat 1976;121:Pt 3:589—597.
48. Raftery A.T. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. J Anat 1979;129:Pt 3:659—664.
49. Ray N.F., Denton W.G., Thamer M. et al. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. J Am Coll Surg 1998;186:1—9.
50. Rout U.K., Oommen K., Diamond M.P. Altered expressions of VEGF mRNA splice variants during progression of uterine-peritoneal adhesions in the rat. Am J Reprod Immunol 2000;43:5:299—304.



51. *Ryan G.B., Grobóty J., Majno G.* Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol* 1971;65:1:117–148.
52. *Saksela O., Rifkin D.B.* Release of basic fibroblast growth factor-heparan sulfate complexes from endothelial cells by plasminogen activator-mediated proteolytic activity. *J Cell Biol* 1990;110:767–775.
53. *Saltzman A.K., Olson T.A., Mohanraj D. et al.* Prevention of postoperative adhesions by an antibody to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in a murine model. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:5:1502–1506.
54. *Semenza G.L.* HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000;88:4:1474–1480.
55. *Thomas J.W., Greene J.W.Jr., Rhoads J.E.* An experimental study of factors affecting the development and persistence of intraperitoneal adhesions. *Surg Forum* 1950;125–128.
56. *Trompke R., Siegner R.* Preventive measures in postoperative abdominal adhesions; experimental research on animals. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 1955;281:4:323–332.
57. *van der Wal J.B., Jeekel J.* Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Dis* 2007;9:Suppl 2:9–13.
58. *Walwiener D., Meyer A., Bastert G.* Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation on for the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril* 1998;69:132–137.
59. *Wiczak H.P., Grow D.R., Adams L.A. et al.* Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril* 1998;69:3:511–516.
60. *Winckiewicz M., Staniszewski R., Połubińska A., Breborowicz A.* Peritoneal mesothelium — the role in fibrin transformations. *Przegl Lek* 2006;63:9:778–781.
61. *Wong A.P., Cortez S.L., Baricos W.H.* Role of plasmin and gelatinase in extracellular. *Am J Physiol* 1992;263:F1112–F1118.