



не слипнется!

Новые возможности профилактики перитонеальных спаек при ВЗОМТ



Авторы: Екатерина Дмитриевна **Дубинская**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Татьяна Анатольевна **Добрецова**; Ирина Дмитриевна **Ипатова**, канд. биол. наук, StatusPraesens (Москва)

К сожалению, в современной гинекологической практике изучению спаечного процесса **на фоне ВЗОМТ** уделено непростительно мало внимания. И это большой практический пробел: на фоне высокой распространённости воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы **постинфекционные** спайки в отсутствие общепринятых **рутинных мер профилактики** неспешно приняли масштабы настоящей эпидемии — они формируются у 60–93% пациенток после любого хирургического вмешательства на органах брюшной полости и малого таза¹.

И если проблема предупреждения послеоперационных спаек имеет простое, хотя и необъяснимо редко используемое решение (противоспаечные барьеры, вводимые интраоперационно), то в отношении спаечного процесса инфекционного генеза профилактические решения пока **неочевидны**.

А между тем уже сегодня работающие решения есть, и совсем недавно они получили признание со стороны чрезвычайно критично настроенной структуры — Всемирной организации здравоохранения².

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют почти 500 млн новых случаев ВЗОМТ, обусловленных ИППП³ (при общей численности населения Земли 7,3 млрд человек). И это лишь диагностированные случаи, поэтому о реальной заболеваемости ВЗОМТ остётся только догадываться. К тому же в структуре воспалительных заболеваний женской половой системы всё большее этиологическое значение приобретают ассоциации условно-патогенных микроорганизмов — и это ещё одна причина неточности мировой статистики.

При этом, даже если не учитывать прямую опасность тазового воспаления для жизни женщины, нерадостны также последствия ВЗОМТ. Восходящая генитальная инфекция — наиболее значимая причина infertility, эктопической беременности и невынашивания гестации вследствие воспалительных заболеваний придатков матки; к тому же ВЗОМТ отличает высокая частота рецидивирования⁴. Как правило, бесплодие у таких пациенток обусловлено формированием именно постинфекционных спаек.

В нашей стране проблема ВЗОМТ звучит особенно громко, поскольку она неразрывно связана с другой проблемой — по-прежнему высокой распространённостью методики хирургического аборта в варианте «дилатация и кюретаж». Этот метод регулирования рождаемости, противоестественный по своей сути, ломает все противомикробные барьеры организма, данные женщине природой (В.Е. Радзинский), и чрезвычайно способствует восходящему инфицированию верхних половых путей. Повышает частоту и вероятность хронизации ВЗОМТ также необоснованное назначение антибиотиков⁵, в том числе в программах подготовки к прерыванию беременности. Индуцировать спаечный процесс может и оперативное лечение, в том числе внутриматочной беременности^{6,7}.

Спайки имеют смысл?

Особенности строения репродуктивных органов женщины (связь брюшной полости с внешней средой) открывают для инфектов широкие возможности

по распространению вверх вплоть до брюшины, которая чрезвычайно «трепетно» относится к вопросам собственной стерильности.

При малейших признаках агрессивного воздействия на мезотелий (однослойный эпителий, выстилающий брюшину, который легко травмируется и гибнет) организм немедленно в режиме «пожарной тревоги» запускает каскад провоспалительных реакций, и перитонеум, помимо всего прочего, ограничивает «поле боя» универсальным физиологическим способом — формированием спаек, то есть тонких соединительнотканых структур, фиксирующих прилегающие друг к другу участки брю-

шины. Формирующие соединительные тяжи не только выполняют роль барьера, но и служат опорой для клеток иммунной системы, а также укрывают область повреждённого мезотелия, создавая условия для его репарации.

Важно понимать, что это вполне физиологическая реакция, которая по мере победы над инфектами должна самостоятельно завершаться, а возведённые ограничивающие барьеры — рассасываться. Однако происходит это далеко не всегда.

Спаечный процесс в малом тазу — это цена адаптации организма к агрессивному раздражителю, сила воздействия которого такова, что нормальные

[При агрессивном воздействии на мезотелий организм немедленно запускает каскад провоспалительных реакций, а перитонеум ограничивает «поле боя» универсальным способом — формированием спаек.]

А кому сейчас легко?

Следует признать, что данные литературы о причинах развития спаечного процесса и его профилактике довольно противоречивы. Трудности в изучении спаек обусловлены прежде всего следующими нюансами.

- Интерпретация полученных исследователями данных связана с отсутствием единой, универсальной, подходящей и удобной системы классификации. Действительно, балльные классификации, в том числе наиболее широко используемая классификация Дж. Хулки (Hulka J.F., 1982)⁸, классификация Американского общества фертильности (American Fertility Society, AFS, 1988)⁹ и Рабочей группы по шкале спаек (Adhesion Scoring Group, 1994)¹⁰, несовершенны и не имеют прогностического значения для балльной оценки выраженности спаечного процесса.
- Результаты, полученные в исследованиях у людей и у животных, несопоставимы, особенно с учётом единой строгой формы оценки данных.
- Контролируемые клинические испытания по профилактике спаечного процесса проводить достаточно сложно, поскольку показания к повторной лапароскопии для оценки эффективности какой-либо изучаемой методики чрезвычайно ограничены (например, бесплодие), что затрудняет подобную оценку. Показание «оценка эффективности профилактики спайкообразования» этически неприемлемо.
- Результаты использования агентов для предотвращения формирования спаек оценить трудно по тем же причинам.

В зависимости от этиологии спаечная болезнь включена в две нозологии МКБ-10: «Послеоперационные тазовые перитонеальные спайки» (N99.4) и «Тазовые перитонеальные спайки у женщин (постинфекционные)» (N73.6).

* В настоящее время — Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM).

[Высвобождение провоспалительных цитокинов инициирует каскад процессов, формирующих временный соединительнотканый тяжистый каркас, без которого нормальное заживление брюшины невозможно.]

приспособительные реакции справиться с ситуацией уже не в состоянии. Важно, что конкретные индивидуумы различаются по «пределу прочности», что обусловлено в том числе генетическими факторами¹¹.

Брюшина имеет уникальное анатомическое строение: это самая протяжённая серозная мембрана в организме человека, её общая площадь — около 2 м², что сопоставимо с кожными покровами. Именно ввиду особенностей строения перитонеум **обладает своеобразной системой репарации**, отличной от способов заживления других тканей¹².

Непосредственно механизмы репарации перитонеума подробно изучены и описаны Адрианом Рэфтери (Adrian Raftery) в 70-х годах прошлого столетия

и учитывают активность ферментных систем и результаты исследований с помощью электронной микроскопии¹³. Последовательность и сроки патофизиологических событий детально представлены в табл. 1.

Самый важный **практический** вывод, следующий из работ А. Рэфтери, заключается в том, что при планово текущем репаративном процессе **через 7–10 дней ранее повреждённая брюшина вновь имеет мезотелиальное строение**.

В работах А. Рэфтери представлена модель репарации брюшины после её травмирования в ходе оперативного вмешательства, однако патогенез формирования спаек в результате воспалительных заболеваний и операций на органах брюшной полости одинаков.

Спаечная избыточность

Как известно, сразу после повреждения любую ткань, в том числе брюшину, **инфильтрируют** воспалительные клетки¹⁴. Процесс инфильтрации представляет собой не что иное, как привлечение к «полю боя» клеток, необходимых для «битвы», — в межклеточном веществе появляются «армии» макрофагов, лимфоцитов, фибробластов и других фигурантов, нужных для пожирания инфектов, уничтожения обломков разрушенных тканевых структур, а также необходимых для регуляции сосудистого тонуса, командования ходом битвы и т.д.

Пул воспалительных клеток запускает высвобождение провоспалительных цитокинов и инициирует каскад процессов, формирующих временный соединительнотканый тяжистый каркас, без которого нормальное заживление попросту невозможно. Важно повториться: при повреждении брюшины тонкие тяжи соединительной ткани, ограничивающие воспаление и удерживающие иммунocyты и возрождающийся мезотелий, — обязательное условие **нормальной** репарации.

Основной слой, ответственный за инициацию формирования **временных** спаек, — матрица фибринсодержащего геля, включающего лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, повреждённый эндотелий и мезотелий, а также элементы клеточного распада (образовавшиеся, например, во время операции либо при инфекционно-обусловленном повреждении брюшины). Именно этот гель **покрывает** поверхность брюшины и создаёт основу для формирования соединительнотканых тяжей-перемычек.

Решающим фактором в исчезновении временных спаек большинство специалистов считают литические процессы, в первую очередь **фибринолиз** (то есть разрушение фибрина под действием **активного плазминогена**), а также деградацию других компонентов межклеточного вещества соединительной ткани, например **гиалуроновой кислоты**. Если равновесие между процессом отложения фибрина и лизисом вновь образованных структур нарушено, то восстановление ткани происходит

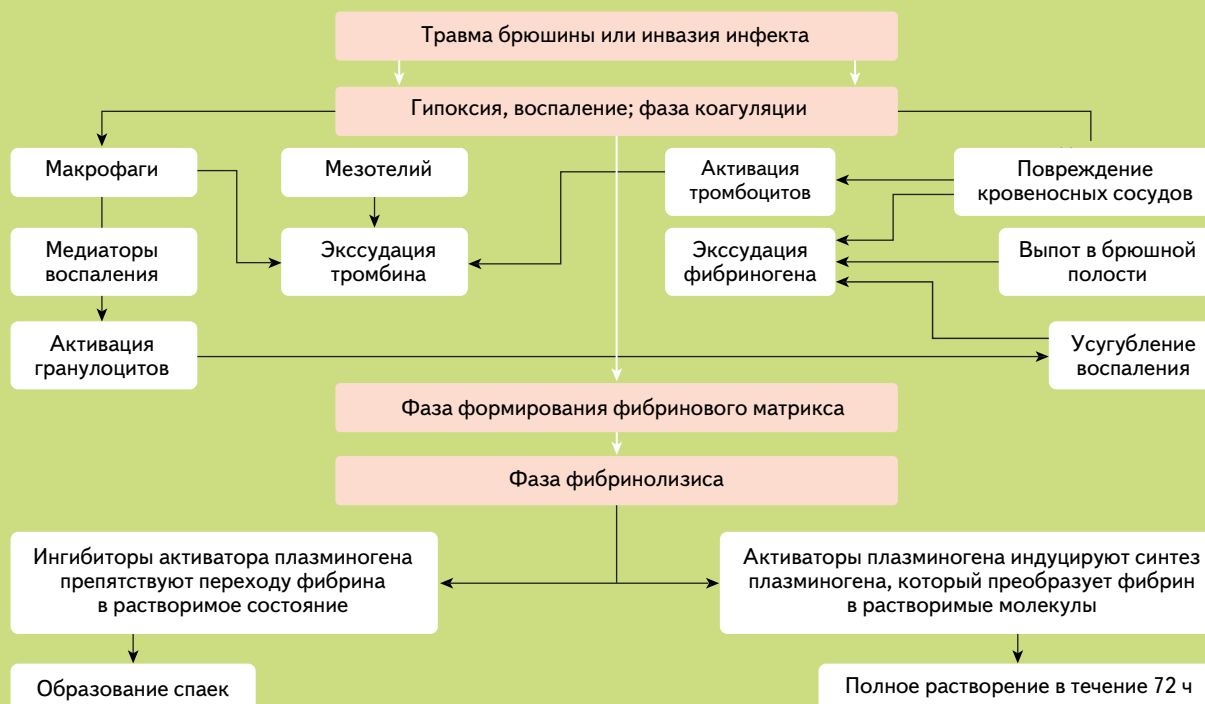
Таблица 1. Процесс заживления в брюшине по времени

Период регенерации	Происходящие изменения
12 ч	Брюшина повреждена, мезотелиальные клетки погибли и слущены, нарушена целостность базальной мембраны; в брюшине увеличивается количество полиморфноядерных клеток и лейкоцитов, переплетённых нитями фибрина
24–36 ч	Макрофаги в больших количествах проникают в рану, перемешиваясь с фибрином
2 дня	Макрофаги (в один слой), поддерживаемые каркасом фибрина , покрывают поверхность раны. На поверхности раны также появляется островок клеток мезотелия и примитивных мезенхимальных клеток
3 дня	Макрофаги всё ещё превалируют, но количество примитивных мезенхимальных клеток увеличилось
4 дня	Клетки, подобные примитивным мезенхимальным или размножающимся фибробластам на поверхности раны, вступают в физический контакт, начинает формироваться мембрана под заживающей брюшиной
5–6 дней	Клетки мезотелия покрывают поверхность раны, количество поверхностных макрофагов снижается
7 дней	Клетки мезотелия покрывают поверхность раны, прерывистая базальная мембрана становится очевидной
8 дней	Непрерывный слой клеток мезотелия покрывает рану. Базальная мембрана непрерывна
10 дней	Один слой клеток мезотелия лежит на базальной мембране

БОЛЬШИЕ КОМПЛЕКСЫ МАЛЫХ ПРОСТРАНСТВ



ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ СПАЕК



ПЕРВЫЕ СУТКИ	3-и СУТКИ	5-Е СУТКИ	7-Е СУТКИ И ПОЗЖЕ
<p>Повреждение брюшины любой этиологии (механической, инфекционно-воспалительной и др.) приводит к активации цитокинов, которые стимулируют экссудацию фибрина, образующего фибриновые тяжи. Цель — отграничить очаг воспаления.</p>	<p>Плёнчатые фибриновые спайки нестабильны и в норме под действием протеаз фибринолитической системы начинают деградировать в среднем через 2–3 сут. Однако при недостаточно активном лизисе фибриновые тяжи «созревают» в спайки.</p>	<p>В «созревающие» тяжи мигрируют фибробласты, мезотелиальные и эндотелиальные клетки, накапливается коллаген, прорастают кровеносные сосуды: так формируются фибриновые спайки.</p>	<p>Образование устойчивых перитонеальных спаек окончено.</p>

Вывод: Формирование перитонеальных спаек запускается уже в первые сутки после повреждения брюшины и заканчивается через 7 дней.



[Решающим фактором в исчезновении временных спаек большинство специалистов считают литические процессы, в первую очередь фибринолиз (разрушение фибрина под действием активного плазминогена), а также дегградацию других компонентов межклеточного вещества соединительной ткани.]

с образованием спаек. Если фибринолиз не произошёл в течение 3–5 дней, на сцену выходят collagenсекретирующие фибробласты — они инфильтрируют внеклеточный матрикс с формированием коллагена, фибронектина и протеогликанов как необходимых компонентов межклеточного вещества будущей соединительной ткани. Параллельно происходит запуск программы развития васкулярных структур — капилляров, артериол и венул. Собственно, именно такой каскад механизмов и обуславливает в конечном итоге образование плотной фиброзной ткани (спайки).

Типичная спайка дифференцирована: её поверхность содержит один слой нормальных клеток мезотелия, белки и протеогликаны соединительной ткани и клеточные элементы¹⁵. Согласно оригинальным данным проф. Е.Д. Дубинской¹⁶, в спайках, локализованных в полости малого таза, толстые пучки коллагеновых волокон лежат параллельно друг другу и представлены коллагеном 2-го типа, коллаген 1-го и 3–4-го типов в них отсутствует. Чрезвычайно важно, что состоявши-

еся спайки обильно васкуляризованы и даже иннервированы, что создаёт основу для болевой импульсации. Васкуляризация спаек очевидно превышает задачи нормальной репарации брюшины, однако, как оказалось, и здесь можно проследить некоторый смысл: сегодня уже есть доказательства того, что спайки в брюшной полости — не рубцовая ткань, а активный васкулярный трансплантат, способствующий адекватному кровоснабжению повреждённого органа и его брюшины¹⁶.

Инфекционные спайки

Формирование инфекционных спаек практически всегда происходит по сходному сценарию^{17,18}. Внедрение инфекта и повреждение им брюшины запускают воспалительный ответ, сопровождающийся ростом концентрации воспалительных цитокинов (тканевого фактора некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-6).



[Если фибринолиз не произошёл в течение 3–5 дней, на сцену выходят коллагенсекретирующие фибробласты, инфильтрирующие внеклеточный матрикс с формированием коллагена, фибронектина и протеогликанов.]

инфект или инструмент хирурга), приводящие к травме брюшины и **ишемии**, угнетают действие тканевого активатора плазминогена, а это одна из основных причин ослабления литических процессов. **Длительное подавление перитонеальной литической активности** (естественного этапа мезотеолиза), по сути, универсальный механизм спайкообразования^{14,15}.

Таким образом, для активной профилактики спаек, в том числе постинфекционных, необходимо влиять на напряжённость литических процессов. И такие возможности сегодня существуют.

Профилактика спаек: когда и чем?

В литературе описано большое количество фармакологических средств, используемых для профилактики спаечного процесса в малом тазу: стероидные средства и НПВП, антигистаминные препараты, прогестерон, агонисты ГнРГ, фибринолитики и антикоагулянты. Однако их эффективность в лечении спаек не подтверждена **ни в одном** из рандомизированных клинических исследований. Теоретически это связано с тем, что при системном введении указанных веществ достаточно сложно добиться необходимой их концентрации в нужном месте (точнее, именно в области формирования спаек) для достижения максимально эффективного результата.

Однако некоторые достижения в области разработки антиадгезионных препаратов всё же есть. Так, разработанное **российскими учёными** лекарственное средство — конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем (известен российским клиницистам под торговым наименованием «Лонгидаза»), — которому в 2015 году ВОЗ присвоила* международное непатентованное название (МНН) «бовгиалуро-

нидаза азоксимер». Почему оно стоит особняком от остальных ферментных средств?

Межклеточный матрикс соединительной ткани — главный её компонент. Ключевые компоненты матрикса — коллаген и эластин, обеспечивающие прочность и растяжимость практически любой ткани организма. Промежутки между этими фибриллярными белками заполняют протеогликаны, образующие **гликозаминогликановую сеть**, которая по типу геля абсорбирует воду, что важно для достижения необходимой эластичности. Неотъемлемая часть указанной протеогликановой сети — **гиалуроновая кислота** (гиалуронан), обладающая высокой гидрофильностью, за счёт чего соединительная ткань и удерживает воду¹⁷.

Низкомолекулярные формы гиалуроновой кислоты обладают **провоспалительной** активностью, высоким антигенным и иммуностимулирующим потенциалом, индуцируя воспалительный ответ и играя важнейшую роль в запуске воспалительного каскада¹⁸. А вот свойство фермента **гиалуронидазы** способствовать **деградации** гиалуроновой кислоты оказалось полезным для **профилактики образования спаек** — без эффективной гликозаминогликановой сети (основу которой и составляет гиалуроновая кислота) образование полноценной соединительной ткани невозможно. К тому же, согласно результатам недавних исследований, ингибиторы гиалуроновой кислоты **подавляют ангиогенез** в растущих эндометриодных гетеротопиях, обладая необходимым эффектом патогенетического воздействия при этом заболевании¹⁹.

Не менее важно, что гиалуронидаза повышает **проницаемость** сосудистой стенки, что нашло широкое **практическое** применение, например при ин-

В дальнейшем происходят изменения **локальной микроциркуляции**: увеличение проницаемости капилляров и усиление экссудации плазмы крови в межклеточное пространство. На этом этапе в область воспаления/раны в большом количестве, буквально «армиями», поступают иммунокомпетентные клетки (та самая воспалительная инфильтрация!), в задачи которых входит при помощи фагоцитоза очистить рану от инфектов, погибших клеток и разрушенных межклеточных структур. Плазма также выступает источником фибрина, который оседает в месте повреждения/воспаления, ограничивая очаг воспаления.

Последующий дисбаланс процессов отложения фибрина и лизиса компонентов вновь образуемой соединительной ткани предопределяет развитие спаек, чему при инфекционном генезе перитонеального воспаления дополнительно способствует постоянное поступление новых порций инфекта. Здесь особенно важно, что внешние факторы (будь то

* ВОЗ обладает уставными полномочиями для разработки, установления и продвижения международных стандартов в отношении биологической, фармацевтической и аналогичной продукции.

фильтративной анестезии, поскольку воздействие препаратов, введённых одновременно с гиалуронидазой, усиливается — за счёт так называемого spreading effect (распыляющего эффекта, эффекта распределения). По этим же причинам гиалуронидазу назначают также при химиотерапии: её свойства повышают диффузию и экстравазацию необходимых лекарственных средств²⁰.

Таким образом, фармакологические свойства **бовгиалуронидазы азоксимера** («Лонгидазы») обусловлены антиангиогенным, противовоспалительным и супрессивным эффектами посредством **воздействия на гиалуроновую кислоту**, принимающую активное участие в спайкообразовании. Способность уве-

личивать проницаемость сосудистых мембран для лекарственных препаратов играет также роль хорошего адьюванта при антибактериальной терапии в комплексном лечении ВЗОМТ.

Эффективность «Лонгидазы» в **профилактике** постоперационных и постинфекционных спаек продемонстрирована в ряде российских исследований^{21–25}. Так, в одной из работ была изучена эффективность терапии 50 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с обострением хронических ВЗОМТ²⁶. Пациентам было назначено лечение по двум схемам (n=50): антибактериальная терапия, дополненная «Лонгидазой», либо антибиотики и плацебо (схема назначения «Лонгидазы»: суппозитории

3000 МЕ ректально, в первый день терапии — 3 раза по одному суппозиторию, далее 7 ректальных свечей назначают однократно каждые три дня).

У 92% женщин, пролеченных по первой схеме, была достигнута **элиминация специфических возбудителей** из шеечной слизи (против 32% — у женщин, которым назначали только антибиотики), что продемонстрировало истинный «адьювантный» эффект обсуждаемого средства. Результативность терапии — проходимость маточных труб — возросла на 23% у тех, кто получал комбинированное лечение, и лишь на 5% — у пациенток, находившихся на схеме с антибиотиками без усиления лечения «Лонгидазой». Ключевым показателем эффективности двух программ терапии ВЗОМТ в настоящем исследовании стало количество наступивших после лечения беременностей у пациенток с трубноперитонеальным бесплодием: 20 vs 0% для первой и второй схем соответственно.

Диалог профессионалов относительно действенности существующих сегодня препаратов и методов профилактики и лечения спаек продолжается. Однако есть глубокий смысл использовать на практике полученные в исследованиях результаты, позволяющие улучшить прогноз в отношении спаечного процесса.



«Любую болезнь легче предупредить, чем лечить». Это выражение, принадлежащее русскому клиницисту Матвею Яковлевичу Мудрову, особенно справедливо в отношении **спаечной болезни**, поскольку на одной чаше весов (профилактика!) — несложные фармакологические решения, а на другой (лечение!) — серьёзные хирургические вмешательства.

Поиск патогенетически обоснованных методов профилактики и воздействия на спаечный процесс продолжается, однако очевидно, что перспективны консервативного лекарственного воздействия довольно привлекательны. Отмечу, что одним из первых препаратов, доказавших свою эффективность, стало отечественное лекарственное средство, получившее в 2015 году одобрение на мировом уровне. **SP**

[Фармакологические свойства бовгиалуронидазы азоксимера («Лонгидазы») обусловлены антиангиогенным, противовоспалительным и супрессивным эффектами посредством воздействия на гиалуроновую кислоту.]

Контраверсии перитонизации

Ушивание париетального листка брюшины на заключительных этапах гинекологической и акушерской хирургии всегда было традицией. И действительно, даже интуитивно понятно, что **перитонизация** — логичный шаг в восстановлении анатомических повреждений (разрезов), направленный прежде всего на предупреждение формирования спаек. Тем не менее, по мнению ряда исследователей, такой подход научно не оправдан и основан на гипотетических данных^{27,28}.

Так, экспериментальное изучение механизмов различных видов репарации показало, что **резпителизация брюшины** отличается от рубцевания кожи²⁹, в которой этот процесс происходит постепенно, путём эпителизации от края. Заживление дефектов в париетальной брюшине, наоборот, происходит путём одновременной эпителизации всей поверхности. Следовательно, полная мезотелизация развивается сразу из многочисленных точек повреждённого участка, причём скорость не зависит от размера повреждения ткани.

Накладывание серозно-серозного шва на перитонеальный дефект (особенно затягивание нитей с усилием) усугубляет и без того постоперативную ишемию, что и **стимулирует рост** спаек³⁰. Ещё в 1980-е годы были проведены исследования, в которых доказано, что количество образующихся в месте оперативного вмешательства спаек прямо коррелирует с количеством и качеством шовного материала.

Как бы то ни было, окончательная точка в дискуссии «накладывать швы на перитонеальные листки или нет» пока не поставлена. К примеру, в Кокрейновском обзоре 2014 года о сравнении **исходов абдоминального родоразрешения** с ушиванием перитонеума и без в приложении к постоперационным спайкам эксперты заключают: результаты работ противоречивы и неубедительны, а потому необходимо дальнейшее изучение проблемы³¹.

Библиографию см. на с. 154–158.



СОХРАНИТЕ СПОСОБНОСТЬ К МАТЕРИНСТВУ!

Причиной женского бесплодия может стать спаечный процесс, возникающий в результате частых рецидивов воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), поэтому при первых признаках воспаления в схемы комплексной терапии рекомендуется включать современный ферментный препарат Лонгидаза®.



РУ: ЛСР-002940/07 от 01.10.2007 г.

**Лонгидаза®. Не теряйте времени.
Начните лечение спаек как можно раньше!**

- Снижает степень сформированного фиброза и предотвращает развитие спаек¹
- Повышает эффективность базовой терапии ВЗОМТ²
- Улучшает проникновение антибиотиков и других химиотерапевтических средств в очаг воспаления¹
- Повышает шансы женщины на беременность³

1. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Степанян Л.В., Эльдерова К.С., Магакян О.Г. Некоторые современные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. Консилиум медикум. Гинекология. 2015. 2. Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности применения ферментного препарата Лонгидаза в комплексной терапии патологических изменений эндометрия. Гинекология. 2007; 9 (2): 27-30. 3. Смирнова Л.Е., Урманова М.М., Торчинов А.М. Профилактика и лечение спаечной болезни органов малого таза у женщин на фоне обострения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Медицинский вестник № 28-29 (455-456), 19 сентября 2008. Школа клинициста.

Реклама

Телефон горячей линии: **+7 (495) 410-66-34**,
www.longidaza.ru

123022, Москва, ул. Красная Пресня, 22
Тел.: +7 (495) 730-75-45. Факс: +7 (495) 730-75-60
e-mail: info@petrovax.ru www.petrovax.ru

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**