

Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками

Д.м.н., проф. В.А. БУРЛЕВ¹, к.м.н. Е.Д. ДУБИНСКАЯ²

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»; ²кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК Российского университета дружбы народов, Москва

Пациентки с тазовыми перитонеальными спайками имеют ряд фенотипических особенностей наследственных нарушений соединительной ткани. Степень нарушения фенотипа связана со стадией распространения спаечного процесса.

Ключевые слова: тазовые перитонеальные спайки, фенотипическая характеристика, соединительная ткань.

Проблема формирования спаечного процесса после воспалительных заболеваний придатков матки до настоящего времени недостаточно освещена в литературе. Так, после различных инфекций и стрессорных повреждений у одних пациенток формируется спаечный процесс различной степени выраженности, в то время как у других этого не происходит.

В.А. Бурлевым и соавт. [1] в 2011 г. был представлен систематический анализ собственных результатов исследований и современных данных литературы с акцентом на молекулярные и биологические аспекты образования спаек малого таза. Показано, что воспалительно-ангиогенный стресс или ответная реакция брюшины на различные раздражители составляет основу патологического процесса, приводящего к образованию спаек. Спайки малого таза являются дифференцированной динамической клеточной васкулярной структурой. Природа брюшины и ее адаптационные возможности соответствуют ее роли как ткани, обеспечивающей сохранность внутренних органов. В то же время развитие воспалительных процессов может проявляться активно и переходить в стадию ангиогенного стресса с активацией ангиогенеза, тканевого ремоделирования, формирования внеклеточного матрикса, т.е. начальных признаков спаек. Наличие воспалительной реакции на брюшине и переход к ангиогенному стрессу сопровождаются глубокими пролиферативными и иннервационными изменениями. Закрепление и дальнейшее развитие каскада ангиогенного стресса приводит к активации пролиферативного и иннервационного стресса, что, конечно, усиливает тяжесть повреждений, способствует развитию патологии, хронизации и нарушению функции жизненно важных органов. Возникновение порочного круга и каскада взаимоподдерживающих стрессорных ситуационных изменений в конечном итоге приводит к спаечной болезни и инвалидизации больных. Одним из

факторов, обуславливающих активацию каскада стрессовых нагрузок на брюшину, может быть наличие у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками (ТПС) недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани.

Разработка нового комплекса мероприятий и применение комбинированного способа профилактики спаек малого таза с обращением особого внимания на антиангиогенную составляющую, как это было описано нами ранее [2, 4], позволяет направить усилия на разработку новых технологий с целью повышения эффективности профилактики и лечения данной патологии [7].

Формирование спаечного процесса вследствие гипоксии различной этиологии (хирургическое вмешательство, взаимодействие с инфекцией, эндометриоз), по всей вероятности, генетически детерминировано, и спайка малого таза является сосудистым трансплантатом, обеспечивающим адекватное кровоснабжение поврежденного участка [2, 3].

Спайка малого таза — производное соединительной ткани. Роль фактора роста соединительной ткани в формировании спаек доказана уже около 10 лет назад [27]. Согласно оригинальным данным [13], гистопатологическая структура спаек представлена мононуклеарными клетками, фибробластами, адипоцитами, эндотелиальными клетками сосудов, а также коллагеновыми волокнами. Данные компоненты спаек находятся в определенном соотношении. В литературе представлены также данные о том, что фибробласты спаек имеют определенный фенотип. По сравнению с нормальными фибробластами в них регистрируется повышенный уровень коллагена I, фибронектина, матриксной металлопротеиназы-1, тканевой металлопротеиназы-1, интерлейкина-10 и сниженный уровень тканевого плазминогена [25].

e-mail: vbourlev@mail.ru

Нарушения структуры и функции соединительной ткани широко распространены. Однако основная часть исследований при данной патологии посвящена изучению кардиологической и пульмонарной патологии, а также аутоиммунным процессам (системная красная волчанка, склеродермия и т.д.) [8, 19].

Фенотип — особенности строения и жизнедеятельности организма, обусловленные взаимодействием его генотипа с условиями среды. Не исключено, что склонность к формированию спаек, являясь одним из вариантов недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани, является генофенотипически обусловленной.

Наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы, объединенные понятием «дисплазия соединительной ткани», представлены следующим образом: пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип, элерсоподобный тип, синдром гипермобильности суставов, синдромы со смешанным фенотипом, неклассифицируемый фенотип [8]. Для оценки вовлечения той или иной системы используются критерии, изложенные в соответствующих рекомендациях: «Гентские критерии» [14], «Вильфраншские критерии» [11], «Брайтонские критерии» [17], а также рекомендации American Heart Association [9]. К основным внешним и висцеральным признакам наследственных нарушений соединительной ткани относятся: костные, кожные, мышечные, суставные, глазные, сердечно-сосудистые, бронхолегочные, патология органов брюшной полости, малого таза и почек.

Цель исследования — установить внешние фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с ТПС различной стадии распространенности на основании клинического и статистического анализа наличия или отсутствия соответствующих признаков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 200 пациенток (основная группа) с бесплодием и ТПС, получивших хирургическое лечение в гинекологическом отделении Городской клинической больницы №79 (Москва), являющемся клинической базой кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН. Наличие спаечного процесса у всех больных основной группы было верифицировано при проведении лечебно-диагностической лапароскопии.

Группу сравнения составили 35 пациенток с бесплодием, у которых при наличии указаний в анамнезе на перенесенные воспалительные заболевания придатков матки, а также внутриматочные вмешательства, при лечебно-диагностической лапароскопии не было выявлено спаечного процесса в малом

тазу, а также другой гинекологической патологии (эндометриоз, миома матки, образования яичников, пороки развития гениталий и пр.).

Показанием для проведения лапароскопии во всех случаях явилось бесплодие.

Все пациентки основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от стадии спаечного процесса, согласно классификации аднексальных спаек Американского общества фертильности [10].

В соответствии с результатами эндоскопического исследования 1-ю подгруппу составили 67 (33,5%) пациенток со спаечным процессом в малом тазу I—II стадии распространенности, 2-ю подгруппу — 133 (66,5%) со спаечным процессом в малом тазу III—IV стадии распространенности.

Проанализирована доля больных с внешними фенотипическими признаками синдрома дисплазии соединительной ткани в соответствии с российскими рекомендациями наследственных нарушений соединительной ткани 2009 г. [8] среди пациенток с различной стадией распространенности ТПС, а также группы сравнения. В анализ были включены признаки, которые возможно было оценить на основании осмотра пациенток, измерения необходимых параметров тела, а также анамнеза жизни и наличия хронических заболеваний:

1. Костные

- Килевидная деформация грудной клетки
- Воронкообразная деформация грудной клетки
- Долихостеномелия (диагностируется при измерении длины сегментов туловища):
 - отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему $< 0,86$
 - размах рук/рост $\geq 1,05$
 - длина стопы $> 15\%$ от роста
 - длина кисти $> 11\%$ от роста
- Арахнодактилия:
 - симптом запястья
 - симптом большого пальца
- Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез
- Кифоз и кифосколиоз
- Прямая спина (отсутствие физиологического шейного лордоза, и/или грудного кифоза, и/или поясничного лордоза)
- Ограничение выпрямления локтевого сустава до $\leq 170^\circ$
- Дисплазия тазобедренных суставов
- Высокое арковидное небо
- Нарушение роста и скученность зубов
- Ломкость костей (> 2 переломов в анамнезе при падении)
- Деформации черепа
- Долихоцефалия:
 - гипоплазия скуловых костей
 - ретрогнатия (сдвиг верхней челюсти назад при ее нормальных размерах)

2. Кожные

- Повышенная (>3 см) растяжимость кожи
- Тонкая, легко ранимая кожа
- Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос различной длины
- Множественные пигментные пятна (> 20)
- Атрофические юношеские стрии (не вызванные ожирением или беременностью)
- Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги
- Келоидные рубцы
- Моллюсковидные псевдоопухоли и сфероидные образования

3. Мышечные

- Абдоминальные грыжи и пролапсы внутренних органов

4. Суставные

- Вывихи, подвывихи более чем в одном суставе или в одном суставе, но повторяющиеся
- Плоскостопие продольное и/или поперечное

5. Сердечно-сосудистая система

- Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте
- Образование гематом при незначительных травмах

6. Глазные

- Миопия

Статистический анализ. Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы PASW Statistics (версия 18.0.0). Для оценки значимости расхождения долей использовался критерий χ^2 . Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ*Клиническая характеристика больных*

Пациентки обеих групп были сопоставимы по основным клиническим параметрам. Возраст менархе достоверно не различался: $11,3 \pm 0,6$ и $12,5 \pm 1,3$ года ($p < 0,05$) соответственно у пациенток 1-й и 2-й подгрупп основной группы, $11,8 \pm 0,8$ года — у пациенток группы сравнения.

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в 1-й подгруппе были 25 (37,3%) пациенток с первичным бесплодием и 42 (62,7%) — с вторичным; во 2-й подгруппе соответственно 42 (31,5%) и 91 (68,5%); в группе сравнения — 21 (60%) и 14 (40%).

Обильные и длительные менструации имели место у 89 (67,9%) пациенток 2-й подгруппы и лишь у 21 (31,3%) — 1-й подгруппы.

Во 2-й подгруппе пациенток с III—IV стадией распространенности спаечного процесса преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки) в сравнении с пациент-

ками 1-й подгруппы: 86 (64,6%) и 23 (34,7%) соответственно. В 2,5 раза чаще у пациенток с выраженным спаечным процессом в анамнезе были указания на болезни органов дыхания. Наличие хронического тонзиллита было отмечено у 95 (71,4%) пациенток 2-й подгруппы, у 21 (31,3%) пациентки 1-й подгруппы и у 5 (14,3%) — группы сравнения. Возможно, увеличение количества заболеваний органов желудочно-кишечного тракта и дыхания у пациенток 2-й подгруппы связано с нарушением в системе иммунитета вследствие перенесенных воспалительных заболеваний придатков матки и наличия их хронических форм.

Семейный анамнез отягощен у 10 (14,9%) больных 1-й подгруппы и 38 (28,6%) — 2-й подгруппы, в том числе — по онкологическим заболеваниям соответственно у 4 (5,9%) и 21 (15,8%), по заболеваниям желудочно-кишечного тракта — у 2 (2,9%) и 10 (7,5%), по заболеваниям сердечно-сосудистой системы — у 3 (4,5%) и 4 (3,0%), по сахарному диабету — у 1 (1,5%) и 4 (3,0%). Особенности семейного анамнеза у пациенток группы сравнения достоверно не отличались от таковых у пациенток 1-й подгруппы.

Таким образом, у каждой третьей пациентки с ТПС III—IV стадии соматический семейный анамнез был отягощен преимущественно онкологическим заболеванием и патологией желудочно-кишечного тракта.

Все обследованные пациентки (100%) имели указание в анамнезе на воспалительные заболевания органов малого таза.

Анализ показал, что у 42 (30%) обследованных пациенток диагноз хламидийной инфекции был установлен случайно при обследовании по поводу бесплодия. Это совпадает со сведениями литературы [26] о том, что в большинстве случаев данное заболевание протекает бессимптомно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие ТПС у пациенток с бесплодием наиболее часто сочетается при III—IV стадии спаечного процесса с наличием указаний в анамнезе на перенесенную хламидийную инфекцию (39,8%), однако частота хламидийной инфекции (31,5%) достоверно не отличается от частоты воспаления придатков матки неспецифической или неуточненной этиологии.

У пациенток с I и II стадией распространенности спаечного процесса в малом тазу наиболее часто регистрировались воспалительные заболевания неспецифической или неуточненной этиологии, однако практически у каждой восьмой больной в анамнезе имеются указания на хламидийную или гонококковую инфекции. Наиболее частое сочетание (9,0%) специфических инфекций выявлено у пациенток с III—IV стадией спаечного процесса. Достоверных различий в частоте хламидийной инфекции в анамнезе у пациенток с III—IV стадией распространенности спаечного процесса в малом тазу выявлено

не было. У больных группы сравнения частота хламидийной инфекции в анамнезе составила 14,3% (5 пациенток), частота неспецифических или неуточненных инфекций — 85,7% (30).

Следовательно, клинический анализ показал, что пациентки обследованных групп были сопоставимы по ряду параметров, однако имели существенные различия по ряду анамнестических данных:

— особенностям экстрагенитальных хронических заболеваний: преобладание хронических заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта, а также высокая частота хронического тонзиллита у пациенток с III—IV стадией распространенности спаечного процесса;

— особенностям семейного соматического анамнеза: преобладание онкологических заболеваний и заболеваний желудочно-кишечного тракта у ближайших родственников у пациенток с III—IV стадией распространенности спаечного процесса;

— преобладание хламидийной и гонококковой инфекции в анамнезе у пациенток с III—IV стадией распространенности спаечного процесса.

Описание и анализ внешних фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани у больных обследованных групп

На первом этапе исследований выявляли долю больных с внешними признаками дисплазии соединительной ткани среди пациенток с ТПС различной стадии распространенности, а также среди пациенток группы сравнения (см. таблицу).

Согласно полученным данным, у пациенток с различной стадией распространенности спаечного процесса выявлены существенные различия частоты встречаемости того или иного признака наследственного нарушения соединительной ткани. Более того, частота всех признаков у пациенток с ТПС достоверно выше, чем в группе сравнения. Так, у пациенток 2-й подгруппы наиболее часто регистриро-

вались: плоскостопие (88,0%), образование гематом при незначительных травмах (77,4%), миопия и сколиотическая деформация позвоночника (60%). У пациенток с I—II стадией распространенности спаечного процесса наиболее часто встречалось плоскостопие (50,7%) и примерно у 30% больных в равной мере отмечалась различная комбинация признаков (сколиотическая деформация позвоночника, нарушение роста зубов, миопия, а также образование гематом при незначительных травмах).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток со спаечным процессом в малом тазу после перенесенных воспалительных заболеваний придатков матки имеет место большая частота фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани по сравнению с пациентками группы сравнения. При этом в подгруппе пациенток с III—IV стадией распространенности спаечного процесса частота того или иного признака достоверно выше.

На втором этапе исследований проведен анализ числа различных внешних фенотипических признаков соединительной ткани в зависимости от стадии распространенности спаечного процесса с целью попытки классификации существующих фенотипических отклонений. На основании этого анализа были выявлены следующие фенотипические особенности.

I. Фенотипические особенности дисплазии соединительной ткани у пациенток с I—II стадией распространенности спаечного процесса (n=67):

1) отсутствие фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани — 18 (26,9%) пациенток;

2) повышенная диспластическая стигматизация (наличие 3—5 малых внешних критериев дисплазии) — 48 (71,6%) пациенток;

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

Количество больных с внешними фенотипическими признаками наследственных нарушений соединительной ткани среди пациенток с ТПС, абс. (%)

Фенотипический признак	Группа сравнения (n=35)	1-я подгруппа: спайки I—II стадии (n=67)	2-я подгруппа: спайки III—IV стадии (n=133)
Сколиотическая деформация позвоночника	4 (11,4)	19 (28,4)	83 (62,4)*
Плоскостопие	6 (17,1)	34 (50,7)	117 (88,0)*
Нарушение роста и скученность зубов	1 (2,9)	22 (32,8)	78 (58,6)
Тонкая, легкоранимая кожа	1 (2,9)	23 (34,3)	74 (55,6)
Множественные пигментные пятна	1 (2,9)	9 (13,4)	35 (26,3)*
Келоидные рубцы	1 (2,9)	16 (23,9)	64 (48,1)*
Миопия	3 (8,5)	26 (38,8)	86 (64,6)
Образование гематом при незначительных травмах	1 (2,9)	25 (37,3)	103 (77,4)*
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	1 (2,9)	16 (12,0)	49 (36,8)*

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$ между группой сравнения и 1-й и 2-й подгруппой. Расчет статистических различий осуществлялся с помощью критерия χ^2 . * — отмечена достоверность различий ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й подгруппой.

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

II. Фенотипические особенности дисплазии соединительной ткани у пациенток с III—IV стадией распространенности спаечного процесса в малом тазу (n=133):

1) отсутствие фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани — 9 (6,8%) пациенток;

2) повышенная диспластическая стигматизация (наличие 3—5 малых внешних критериев дисплазии) — 18 (13,5%) пациенток;

3) неклассифицируемый фенотип (выявление не менее 6 малых внешних и/или висцеральных критериев дисплазии) — 94 (70,7%) пациентки;

4) элерсоподобный фенотип (диагностируется при наличии не менее 2 малых критериев вовлечения кожи) — 12 (9,0%) пациенток.

Таким образом, проведенный анализ позволил установить, что у пациенток с I—II стадией распространенности спаечного процесса в малом тазу наиболее часто (около 70%) выявлялся фенотип в виде повышенной диспластической стигматизации. Это означает, что практически у каждой второй пациентки было выявлено от 3 до 5 признаков, свидетельствующих о дисфункции соединительной ткани. При этом ни в одном из случаев не было зафиксировано наличие элерсоподобного фенотипа. Среди пациенток с перитонеальными спайками III—IV стадии распространенности у каждой второй выявлялось более 6 фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, что позволило отнести их к группе «неклассифицируемого фенотипа». Элерсоподобный фенотип был выявлен в 9% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе развития наследственных нарушений соединительной ткани лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Известна большая группа моногенных наследственных нарушений соединительной ткани, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенасцин), генов рецепторов факторов роста, в частности, трансформирующего фактора роста β , и матриксных металлопротеиназ. Повсеместное наличие соединительной ткани объясняет разнообразие патологии, связанной с ее дефектами, и повышенный интерес к этой проблеме специалистов, работающих в самых разных областях медицины [8]. Однако в отечественной и зарубежной литературе мы не встретили исследований, посвященных изучению фенотипических особенностей пациенток со спаечным процессом в малом тазу.

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 период между 8-м и 12-м днем после травматизации, параллельно со снижением и перераспределением степени спаечного процесса [12]. Ангиогенные активаторы и ингибиторы были подробно описаны отечественными и зарубежными исследователями в течение последних лет. Наиболее хорошо изученным является сосудистый эндотелиальный фактор роста А, который присутствует как на эндотелиальных клетках, так и в плазме крови и макрофагах [4, 5, 22, 23].

Очевидно, что для образования спайки необходим должный уровень ангиогенеза для адекватного кровоснабжения «плюс-ткани», однако знание этого факта не объясняет различные реакции организма на повреждающее действие внешних факторов в виде формирования спаечного процесса различной степени выраженности. Основанием для проведения настоящего исследования послужило предположение о том, что, вероятнее всего, у пациенток со спаечным процессом в малом тазу также имеют место наследственные нарушения соединительной ткани (спайка малого таза — тоже производное соединительной ткани); это и является пусковым фактором патологических механизмов, стимулирующих разрастание патологической ткани. Не исключено также, что нарушения в системе ангиогенеза влияют и на состояние соединительной ткани по принципу «обратной связи». Так, в литературе встречаются сообщения о том, что молекулярные факторы, модулирующие ангиогенные ответы, находятся в состоянии дисрегуляции у пациентов со смешанными формами заболеваний соединительной ткани, в частности, при системном склерозе. При этом более высокое содержание сосудистого эндотелиального фактора роста выявлено у пациенток с более тяжелыми формами заболевания [16].

Ранее нами уже опубликованы данные, свидетельствующие о вкладе наследственных факторов в генез ТПС и о ряде особенностей, присущих больным, по сравнению с фертильными женщинами. Выявленные дерматоглифические изменения по некоторым показателям различались в зависимости от стадии распространенности спаечного процесса, что, возможно, связано с наличием определенных генов, кодирующих вариант ответа организма на острое воспаление [6].

В литературе также представлены данные о том, что восприимчивость к инфекциям половых органов, а также формирование трубного фактора бесплодия, связаны с наличием или отсутствием определенных генов, которые уже выделены [20]. При этом различий в частоте встречаемости спаечного

процесса у пациенток различной расовой принадлежности выявлено не было [28]. Доказано также наличие определенного набора генов, кодирующих формирование келоидных рубцов и обуславливающих патологическое заживление при травмах соединительной ткани [18, 21].

Анализ данных литературы позволил выделить лишь незначительное количество сообщений, посвященных генетической обусловленности формирования спаечного процесса в малом тазу. Так, в одном из исследований показано, что большое количество физиологических процессов имеет циркадные вариации с учетом так называемых Clock-генов, расположенных в супрахиазматических ядрах, а также в периферических тканях, таких как сердце, мозг, селезенка, легкие, печень, почки, скелетная мускулатура и почки. Функциональная активность медиаторов, вовлеченных в регуляцию процессов воспаления, фибринолитическую и антикоагулянтную активность, контролируется данными генами. Авторами [24] сделано предположение о том, что некий «разрыв» в функционировании Clock-системы играет ключевую роль в формировании спаек и объясняет индивидуальные проявления у разных пациентов.

Роль генетических факторов в формировании спаечного процесса доказана также в исследовании, посвященном сравнительному изучению генетического потенциала клеток у пациенток с миомой матки, келоидными рубцами и перитонеальными спайками. Ткане-специфические различия были основаны не на наличии или отсутствии уникальных генов, а на уровне экспрессии селективных генов, кодирующих формирование данных патологических процессов и регулирующих рост клеток, апоптоз, воспаление и ангиогенез [22]. В данном исследовании миома матки также рассматривается как производное соединительной ткани, что позволило объединить

изучаемые процессы в пределах одного исследования.

Иммуногенетические исследования выявили различные генетические вариации, ответственные за взаимодействие *Chlamydia thrachomatis*. Полиморфизм генов, при котором один нуклеотид заменен, вставлен или удален, приводит к синтезу потенциально aberrантного протеина, дисрегуляции нормального протеинового обмена и неадекватному иммунному ответу. Адекватное распознавание инфекционного агента клетками генитального тракта является защитной реакцией организма и предотвращает формирование трубного фактора бесплодия [15].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при увеличении распространенности спаечного процесса увеличивается частота и выраженность внешних фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани. Пациентки с ТПС имеют ряд фенотипических особенностей наследственных нарушений соединительной ткани. Степень нарушения фенотипа связана со стадией распространенности спаечного процесса. Полученные данные свидетельствуют о наличии системной патологии соединительной ткани, которая в целом при данной степени выраженности не является основанием для обращения больных в профильные клиники. Результаты анализа согласуются с собственными результатами и с данными литературы о роли наследственных факторов в патогенезе спаечного процесса в малом тазу и уточняют механизмы его формирования с учетом патологии субстрата — соединительной ткани, составляющей основу для проявления патологического ангиогенеза [1—5]. В будущем полученные результаты могут быть использованы как для комплексной предоперационной оценки выраженности дисплазии соединительной ткани и спаечного процесса в малом тазу, так и для прогнозирования рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А., Гаспаров А.С. Воспалительно-ангиогенный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза. *Вопр гинекол акуш и перинатол* 2011; 10: 3: 64—71.
2. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Бурлев А.В., Дубинская Е.Д. Тазовая и внетазовая брюшина: ангиогенная активность и апоптоз у больных с перитонеальной формой генитального эндометриоза. *Пробл репрод* 2010; 4: 7—15.
3. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. *Пробл репрод* 2009; 9: 36—44.
4. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Ангиогенез эктопического эндометрия. *Пробл репрод* 2005; 1: 7—13.
5. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Антиангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее (обзор литературы). *Пробл репрод* 2005; 6: 14—20.
6. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Дерматоглифические особенности пациенток с тазовыми перитонеальными спайками. *Вестн РУДН* 2010; 6: 158—165.
7. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Бурлев В.А. Патогенетическая профилактика рецидива спаечного процесса в малом тазу. *Пробл репрод* 2011; 3: 38—42.
8. Наследственные нарушения соединительной ткани (российские рекомендации) (приложение 5). *Кардиоваск терап и проф* 2009; 8: 6.
9. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2006; 48: 3: e1—e148.
10. American Fertility Society (1988) The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian

- anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 6: 944–955.
11. *Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al.* Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Gen* 1998; 77: 1: 31–37.
 12. *Bigatti et al.* Surgery: Experimental model for neoangiogenesis in adhesion formation. *Hum Reprod* 1995; 10: 2290–2294.
 13. *Binnebösel M., Klinge U., Rosch R., Junge K., Lynen-Jansen P., Schumpelick V.* Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 1: 59–66.
 14. *De Paepe A., Devreux R.B., Deitz H.C. et al.* Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Gen* 1996; 62: 417–426.
 15. *Den Hartog J.E., Ouburg S., Land J.A. et al.* Do host genetic traits in the bacterial sensing system play a role in the development of Chlamydia trachomatis-associated tubal pathology in subfertile women? *BMC Infect Dis* 2006; 21: 6: 122.
 16. *Distler J.H., Strapatsas T., Huscher D. et al.* Dysbalance of angiogenic and angiostatic mediators in patients with mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 7: 1197–1202.
 17. *Grahame R., Bird H.A., Child A.* The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumat* 2000; 27: 7: 1777–1779.
 18. *Hu Z.F., Gao J.H., Li W. et al.* Differential gene expression profile of keloids: a study with cDNA microarray. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26: 3: 308–312.
 19. *Kato M., Kataoka H., Odani T. et al.* The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literatural review. *Lupus* 2011; 20: 10: 1047–1056.
 20. *Laisk T., Peters M., Saare M. et al.* Association of CCR5, TLR2, TLR4 and MBL genetic variations with genital tract infections and tubal factor infertility. *J Reprod Immunol* 2010; 87: 1–2: 74–81.
 21. *Luo X., Pan Q., Liu L., Chegini N.* Genomic and proteomic profiling II: comparative assessment of gene expression profiles in leiomyomas, keloids, and surgically-induced scars. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 35.
 22. *Luttun A., Tjwa M., Carmeliet P.* Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 979: 80–93.
 23. *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.
 24. *Sadek K., Macklon N., Bruce K. et al.* Hypothesis: Role for the circadian Clock system and sleep in the pathogenesis of adhesions and chronic pelvic pain? *Med Hypotheses* 2011; 76: 3: 453–456.
 25. *Saed G.M., Zhang W., Diamond M.P.* Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertil Steril* 2001; 75: 763–768.
 26. *Stamm W.E.* Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Sexually transmitted diseases. 3-rd ed. Eds. K.K. Holmes, P.F. Sparling, P.-A. Mardh et al. New York: McGraw-Hill 1999; 407–422.
 27. *Thaler K., Mack J.A., Zhao R.H. et al.* Expression of connective tissue growth factor in intra-abdominal adhesions. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 11: 1510–1519.
 28. *Tulandi T., Al-Sannan B., Akbar G.* Prospective study of intraabdominal adhesions among women of different races with or without keloids. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 2: 132:e1–e4.