

Воспалительно-ангиогенный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза

В.А.Бурлев^{1,3}, Е.Д.Дубинская², Н.А.Ильясова¹, А.С.Гаспаров²

¹Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ, Москва;

²Российский университет дружбы народов, Москва;

³Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden

В статье изложена современная молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза. Анализ литературных данных показал, что патологический процесс, приводящий к образованию спаек, связан с воспалительно-ангиогенным стрессом или ответной реакцией брюшины на различные раздражители, а спайки малого таза являются дифференцированной динамической клеточной васкулярной структурой. Обосновывается применение антиангиогенной терапии для повышения эффективности профилактики и лечения перитонеальных спаек.

Ключевые слова: тазовые спайки, воспаление, ангиогенез, стресс

Inflammatory-angiogenic stress: a molecular and biological characteristic of adhesions in the small pelvis

V.A.Burlev^{1,3}, E.D.Dubinskaya², N.A.Il'yasova¹, A.S.Gasparov²

¹Academician V.I.Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow;

²People's Friendship University of Russia, Moscow;

³Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden

The article discusses a modern molecular and biological characteristic of adhesions in the small pelvis. An analysis of literature data showed that pathological process leading to formation of adhesions is related to inflammatory-angiogenic stress or response of the abdomen to various stimuli, and adhesions in the small pelvis are differentiated dynamic cellular vascular structures. The use of angiogenic therapy to enhance the efficacy of prevention and treatment of peritoneal adhesions has been substantiated.

Key words: pelvic adhesions, inflammation, angiogenesis, stress

Спаечная болезнь, спайки и их структура являются одной из актуальных и изучаемых проблем в современной науке. Однако и до настоящего момента количество исследований, посвященных изучению «спайки» малого таза как ткани, а также биогенетических механизмов, способствующих ее формированию, весьма ограничено. Понимание структуры спаек, особенностей их молекулярно-биологических характеристик является основой для дальнейшего поиска новых патогенетических механизмов их образования и, соответственно, базой для разработки средств и мер профилактики.

Настоящий обзор литературы основан на многолетних собственных исследованиях, выполненных в период 1995–2010 гг.

Для корреспонденции:

Бурлев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ, Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-2447

Статья поступила 18.01.2011 г., принята к печати 23.05.2011 г.

по проблеме изучения свойств брюшины в норме и при гинекологических заболеваниях. Так, в 2001 г. нами было показано, что специфические особенности брюшины и ее резистентность к повреждающим факторам создают условия для элиминации клеток и продуктов их жизнедеятельности из брюшной полости при физиологических условиях [6]. Однако отсутствие собственной сосудистой системы, постоянный контакт с перитонеальной жидкостью и ее содержимым, наличие патологических процессов в малом тазу и в репродуктивных органах приводят к накоплению факторов, способствующих повреждениям естественных регуляторных систем. Ретроградный заброс менструальной крови, наряду с измененными механизмами естественной резистентности, поддерживаемый сложным каскадом различных медиаторов, способствует нарушению свойств мезотелия и тем самым запускает процессы повреждения брюшины.

В 2009 г. нами опубликованы данные, которые свидетельствуют о том, что ключевым моментом формирования спаек как после хирургических вмешательств, так и при воспалительных заболеваниях придатков матки и эндометриозе является «искажение» процесса заживления брю-

шины, пусковым механизмом развития которого является гипоксия [1]. Патогенетической основой образования спаек являются особенности ответной реакции организма на ишемию, при этом спайки играют роль сосудистого трансплантата, основной целью формирования которого является поддержание жизнедеятельности ишемизированного 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 не повреждение самой брюшины, а сосудов подлежащих тканей [1].

Всего в настоящий обзор было включено 834 источника литературы, посвященных спайкам малого таза. Они были опубликованы, начиная с 1995 по 2010 гг. в национальных российских рецензируемых журналах и в международных научных изданиях, отраженных в библиотеке Национального института здоровья США. Критериями включения в настоящий обзор явились данные, приведенные в высокоцитируемых журналах по разделам настоящего обзора и содержащие результаты на основе достоверных доказательств. После исключения из основного списка литературных источников в обзор было включено 54 публикации. Работа была обсуждена совместно с профессором Matts Olovsson, его сотрудниками и коллегами из Department of Women's and Children's Health of Uppsala University (Uppsala, Sweden). Финансовая, научная, правовая и политическая помощь осуществлялась Шведской Королевской Академией наук, Шведским медицинским Исследовательским Советом (проект №8683), Университетом Уппсалы (Швеция), Российской Академией медицинских наук, Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова (Россия).

Цель обзора: анализ литературных данных, посвященных изучению молекулярно-биологических характеристик спаек малого таза.

1. Общая характеристика состояния брюшины и спаек

Брюшина представляет собой замкнутый серозный мешок, состоящий из двух листков – париетального и висцерального. В онтогенезе брюшина развивается из мезодермального зародышевого листка, из его части – спланхнотомы, причем париетальная и висцеральная части брюшины формируются из разных листков спланхнотомы [6].

Брюшина является самой протяженной серозной мембраной в организме человека. Площадь ее поверхности приблизительно равна площади поверхности кожных покровов. Внутренняя поверхность брюшины покрыта монослоем мезотелиальных клеток, под которым располагается субсерозная фасция, содержащая большое количество эластических волокон и жировых клеток. Кровеносные и лимфатические сосуды исходят из подлежащего глубокого коллагенового слоя. Далее следуют слой коллагена, мукополисахариды, эластин, соединительная или мезенхимальная ткань, поверхностный коллаген и мезотелиальные клетки [6, 50].

При повреждении брюшины возможны 2 варианта ее заживления. При первом происходит нормальная физиологическая репарация, при втором – формирование спаек.

Механизмы, посредством которых происходит реэпителизация поврежденной брюшины, недостаточно изучены. Доказано, что в перитонеальной жидкости присутствуют свободнофлотирующие мезотелиальные клетки, количество которых существенно повышается в результате повреждения брюшины [33]. Перитонеальная жидкость также содержит большое количество клеток, участвующих в процессах воспаления, в частности, макрофагов, которые, как считалось ранее, могут трансформироваться в мезотелиальные клетки при необходимости восстановления травмированной поверхности. Исследованиями последних лет опровергнуто данное утверждение, однако доказано наличие митогенной активности макрофагов, которые способны «привлекать» флотирующие мезотелиальные клетки к месту повреждения [19, 34]. Mutsaers и соавторы допускают следующие гипотезы эпителиальной регенерации [33]:

1. рост за счет периферических мезотелиальных клеток;
2. трансформация тотипотентных мезенхимальных клеток или клеток крови;
3. трансплантация свободно флотирующих мезотелиальных клеток от смежных, соседних структур;
4. трансформация клеток перитонеальной жидкости.

Как известно, сразу после повреждения брюшина инфильтрируется клетками, вовлеченными в воспалительные реакции, а затем начинается высвобождение провоспалительных цитокинов и запускается каскад процессов, приводящих к формированию временного фибринового матрикса, который необходим для нормального заживления [9]. В том случае, если в течение последующих 3–5 дней не происходит фибринолиз, коллаген-секретирующие фибробласты инфильтрируют внеклеточный матрикс с формированием коллагена и фибронектина. Параллельно начинается формирование васкулярных структур (артериол, венул и капилляров). Данный каскад механизмов и приводит к образованию плотной фиброзной ткани (спайки) [45].

Согласно оригинальным данным, в спайках, локализованных в полости малого таза, толстые пучки коллагеновых волокон лежат параллельно друг другу и представлены коллагеном 2-го типа, коллаген типов 1, 3, 4 в них отсутствует. Они обильно васкуляризированы и иннервированы. Тогда как в спайках, соединяющих петли кишечника, брюшину сальника с париетальной брюшиной или брюшиной переднего свода, коллагеновые волокна более тонкие, не образуют упорядоченных параллельных структур и состоят из смеси коллагена типов 2 и 3. Кровеносные сосуды в них не многочисленны [7]. Спайки в верхнем этаже брюшной полости имеют ясные зоны демаркации между жировой и фиброзной тканью, тогда как тазовые спайки представлены больше фиброзной тканью [47].

Ведущим фактором формирования спаек в настоящее время признается гипоксия, являющаяся триггерным механизмом образования спаек. Это доказывается исследованиями *in vitro*, показавшими, что нормальные фибробласты брюшной полости в условиях гипоксии приобретают характерные фенотипические черты фибробластов, выделенных из внутрибрюшных спаек [39].

Нейтрофилы, макрофаги и фибробласты, необходимые для регенерации и репарации поврежденной поверхности, нуждаются в гликолизе для восполнения энергетических за-

пасов. Молочная кислота, накапливающаяся в условиях гипоксии, является стимулом синтеза коллагена и активации ангиогенеза – важнейших механизмов заживления ран [48].

2. Воспалительный стресс

На любое повреждающее действие (хирургическая травма, воспаление, эндометриоз) брюшина реагирует воспалительным стрессом (реакцией). В процессах заживления брюшины в условиях воспаления наиболее активную роль играют перитонеальные лейкоциты и тканевые клетки репарации (мезотелиальные клетки).

При повреждении брюшины в течение первых 2 дней в зоне воспаления обнаруживается большое количество полиморфноядерных нейтрофилов. При отсутствии воспаления в дальнейшем они исчезают с места повреждения. Далее, в течение 4–6 сут процессы репарации контролируются мезотелиальными клетками, затем – через 5 сут после повреждения – ключевую роль в процессах репарации играют перитонеальные макрофаги и тканевые клетки репарации, которые формируют соединительнотканый матрикс и завершают процессы заживления ран [50].

Хорошо известно, что перитонит способствует формированию спаечного процесса. Согласно экспериментальным данным, ключевую роль в этом процессе играют CD4⁺T-клетки и продуцируемые ими цитокины (интерлейкин-17 (ИЛ-17) и нейтрофильные хемоаттрактанты СХС), поскольку показано достоверное снижение формирования спаек у мышей $\alpha\beta$ TCR^{-/-} and CD4^{-/-} [17]. Идентичные механизмы активации Т-системы зарегистрированы как при формировании послеоперационных, так и при формировании постинфекционных спаек в брюшной полости и малом тазу. Более того, применение нейтрализующих антител, специфичных в отношении ИЛ-17 или рецепторов, связывающих хемокины, достоверно снижает вероятность формирования спаек.

В отечественном исследовании получены результаты, указывающие на повышение экспрессии m-PHK, обуславливающей выработку фактора опухолевого роста- α , ИЛ-12, интерферона- γ и трансформирующего фактора роста- β в спайках маточных труб [54].

Ключевая роль в формировании спаек принадлежит реактивным формам кислорода, которые формируются как при гипероксических состояниях, так и в результате реперфузии после ишемии [23]. При создании модели гипероксии в эксперименте на мышах было показано, что формирование CO₂-пневмоперитонеума с добавлением более чем 10% кислорода способствует увеличению спайкообразования [12]. Реактивные формы кислорода также продуцируются при бактериальном иммунном ответе, что имеет место, например, при воспалительных заболеваниях придатков матки [10]. Данные формы кислорода включают в себя свободные и несвободные радикалы. К свободным радикалам можно отнести, например, супероксид анион и оксид азота, к несвободным – перекись водорода.

Протекторной системой клеток, охраняющей их от повреждающего действия реактивных форм кислорода, является система антиоксидантов, включающих антиоксидантные ферменты и антиоксидантные молекулы: аскорбиновая кислота, витамин Е, ретиноиды, каротиноиды и другие [13]. Изменения в соотношении реактивных форм кислорода и

антиоксидантов обеспечивают воспалительный ответ и, как следствие, запуск механизмов формирования спаечного процесса.

3. Ангиогенный стресс

В настоящее время наличие многочисленных кровеносных сосудов в зрелых спайках у человека было подтверждено в гистологических и ультраструктурных исследованиях [26].

В экспериментах на животных доказано и подтверждено 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 [11].

Ангиогенные активаторы и ингибиторы были подробно описаны отечественными и зарубежными исследователями в течение последних лет. Наиболее хорошо изученным является сосудисто-эндотелиальный фактор роста А (СЭФР-А), который присутствует как в эндотелиальных клетках, так и в плазме крови и макрофагах [3, 5, 29, 30].

Исследованиями также доказано, что факторы роста, входящие в семейство СЭФР, помимо стимуляции ангиогенеза путем взаимодействия с рецепторами на эндотелиальных клетках сосудов, стимулируют также и воспалительные реакции посредством связывания с рецепторами макрофагов и их предшественниками [29, 30].

Роль СЭФР в развитии спаечного процесса была также доказана в эксперименте на мышах, когда было отмечено снижение формирования спаек при использовании антител к СЭФР [36, 42].

В.А.Бурлевым и соавторами в 2001 г. опубликованы результаты фундаментальных исследований о роли 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 [15]. Доказано, что выраженность сосудов в брюшине малого таза была достоверно выше, чем в брюшине вне малого таза в пролиферативную фазу менструального цикла. Не было получено 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 во внетазовой брюшине. Все это свидетельствовало о роли сосудов в реализации разнообразных функций брюшины и зависимости ангиогенеза брюшины от стероидогенеза.

Разнообразные типы клеток в тазовых послеоперационных спайках (мезотелиальные, гладкой мускулатуры, фибробласты) обнаруживают позитивную иммуногистохимическую реакцию на рецепторы эстрогенов (ЭР) и прогестеро-

на (ПР), тогда как нормальный перитонеальный мезотелий имеет негативную реакцию на оба этих рецептора. Учитывая, что тазовые спайки обычно обильно васкуляризованы, помимо стероидных рецепторов, в них была изучена экспрессия СЭФР и основного фактора роста фибробластов (оФРФ) как факторов роста, регулирующих ангиогенез во многих тканях, чувствительных к воздействию эстрогенов и прогестерона. Экспрессия СЭФР и оФРФ была обнаружена в эндотелиоцитах кровеносных сосудов и скоплениях мезотелиальных клеток, которые также экспрессировали рецепторы эстрогена и прогестерона. Женский репродуктивный тракт в течение менструального цикла находится под влиянием стероидных гормонов, и эти гормоны могут модулировать экспрессию СЭФР и оФРФ, которые приводят к экспансии капиллярной перфузии ткани спаек. Приведенные данные поддерживают теоретическую возможность терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ) для предотвращения или уменьшения формирования тазовых спаек в послеоперационном периоде [52].

Известно, что одним из основных факторов стимуляции ангиогенеза является гипоксия, провоцировать которую во время лапароскопии может пневмоперитонеум [5]. В то же время считается, что вероятность спаечного процесса при проведении лапароскопических вмешательств значительно ниже, чем при выполнении лапаротомии. Однако в последнее время доказано, что пневмоперитонеум сам по себе является кофактором формирования спаек, и данное влияние пневмоперитонеума значительно увеличивается при повышении его продолжительности [53]. Этот феномен связан с формированием мезотелиальной гипоксии, при этом сходные результаты были получены при формировании карбокси- и гелиевого пневмоперитонеума. Добавление кислорода в газовую смесь до 2–4% как в том, так и в другом случае значительно снижало частоту формирования спаек [32]. Подобный положительный эффект при добавлении кислорода отсутствовал в эксперименте в условиях дефицита у мышей гипоксией-индуцированного фактора роста-1, СЭФР или плацентарного фактора роста [31].

Установлено, что спайки являются васкулярными структурами с наличием признаков ремоделирования тканей [26, 47]. При этом в спайках малого таза формируются сосудистые сети, схожие по структуре с сосудистой сетью брюшины. Известно также, что функционирующие сосуды спаек продуцируют большое количество ангиогенных маркеров (CD34, СЭФР-А), при этом количество сосудов может различаться в зависимости от локализации спаечного процесса в брюшной полости. Так, например, спайки сальника в своей структуре имеют большее количество адипоцитов, более высокую плотность микрососудов наряду с низкой клеточностью по отношению к спайкам, не связанным с сальником [21].

Нами в 2010 г. показано, что митотическая активность в железистом эпителии эктопического эндометрия при перитонеальном эндометриозе связана с ангиогенной и апоптотической активностью в сосудах и строме тазовой брюшины так же, как и с повышенным уровнем содержания СЭФР-А в перитонеальной жидкости и сыворотке крови. Повышение ангиогенеза и снижение апоптоза в тазовой брюшине напрямую зависят от пролиферативной и ангиогенной активности эктопического эндометрия. При низкой пролифера-

тивной активности эктопического эндометрия эти процессы сочетаются на тазовой брюшине с неактивным ангиогенезом и высоким апоптозом [4].

4. Проллиферативный стресс

Исследований, посвященных изучению пролиферативной активности в спайках малого таза, в литературе представлено немного. Известно, что процессы репарации брюшины в норме, прежде всего, связаны с пролиферацией мезотелиальных клеток [24].

В условиях нормального гомеостаза только 0,16–0,5% мезотелиальных клеток находятся в состоянии митоза в любой момент времени. При повреждении брюшины процент пролиферирующих клеток увеличивается до 30–60%, т.е. в 188–1200 раз, главным образом, из-за увеличения уровней факторов роста и цитокинов, что позволяет утверждать о развитии пролиферативного стресса [34].

Гистопатологическая структура клеток спаек представлена в следующем виде: мононуклеарные клетки, фибробласты, адипоциты, эндотелиальные клетки сосудов [14]. Клеточный состав спаек, согласно проведенному исследованию, находится в определенном соотношении, но при этом не выявлено достоверной взаимосвязи между морфологией спаек и количеством перенесенных оперативных вмешательств, что не соответствует данным, полученным ранее, о степени распространения спаечного процесса, коррелирующей с количеством перенесенных оперативных вмешательств [18].

В литературе представлены данные о том, что фибробласты спаек имеют определенный фенотип. По сравнению с нормальными фибробластами в них отмечается повышенная экспрессия коллагена 1-го типа, фибронектина, матриксной металлопротеиназы-1, тканевой металлопротеиназы-1, ИЛ-10 и сниженная экспрессия тканевого плазминогена [42]. Более того, проведенное исследование опровергло факт наличия аваскулярных сосудистых спаек, как предполагалось ранее [20]. Интересно, что гистологическая структура спаек существенно не различалась в зависимости от плотности и длительности их существования. Просто в более «зрелых» спайках обнаруживалось большее количество коллагеновых волокон, чем в более «молодых», параллельно с количеством адипоцитов.

Апоптоз – основной механизм, регулирующий пролиферацию и гибель клеток. В фибробластах, выделенных из келоидных рубцов, доказана гипозэкспрессия генов, регулирующих этот процесс, по сравнению с фибробластами обычных рубцов [44]. Подобные изменения наблюдаются также в фибробластах перитонеальных спаек по сравнению со строением фибробластов брюшины [38]. В процессах пролиферации и апоптоза большая роль также принадлежит гипоксии, которая, как известно, приводит к изменению их соотношения. В условиях гипоксии формируется пероксинитрит, который является важнейшим ингибитором апоптоза в ткани спайки [40]. Матриксные металлопротеиназы-2 наряду с апоптозом являются основными факторами, участвующими в процессе заживления ран и ремоделирования.

Мононуклеары продуцируют большое количество факторов роста, необходимых для депонирования соединительной ткани и васкуляризации [35, 41].

Особая роль в процессах пролиферации и образования фиброида принадлежит лактату как важному фактору, стимулирующему биосинтез коллагена, что было показано еще в 1964 г. [22]. В настоящее время предложено 2 основных механизма, объясняющих повышение продукции коллагена. Во-первых, молочная кислота стимулирует активность коллагенового промотора, что приводит к повышению продукции проколлагеновых факторов. Во-вторых, лактат активирует пролилгидроксилазу – фермент, конвертирующий пролин в гидропролин в коллагеновом пептиде [27].

Факт регистрации Ki-67-позитивных пролиферирующих клеток в краевых отделах спаек может приводить к сокращению их объема, однако иные структуры продолжают поддерживать пролиферацию ткани. В любом случае, полученные результаты свидетельствуют о том, что спайки не представляют собой инертную фиброзную ткань, а являются основой для динамических процессов заживления и ремоделирования.

5. Иннервационный стресс

Известно, что спайки часто являются причиной хронической абдоминальной и/или тазовой боли, и у многих больных после проведения адгезиолизиса эти симптомы проходят [1, 2]. Считается, что болевой синдром при наличии спаечного процесса косвенно обусловлен ограничением подвижности органов или их растяжимости, что приводит к стимулированию рецепторов растяжения гладкомышечных клеток смежных органов, либо брюшной стенки [28, 51]. Однако исследования с использованием микролапароскопии показали, что при раздражении спаек болевые ощущения наблюдались у 80% больных с выраженными тазовыми спайками [8, 46]. В связи с чем возникло основание предполагать, что эти структуры могут генерировать болевые импульсы. Наличие нервных волокон (nerve fibers) в тазовых и нетазовых перитонеальных спайках поддерживает эту теорию [26, 47, 49].

В 1998 г. на основании исследования тазовых спаек было установлено, что 78% из них содержат нервные волокна. При этом достоверных различий в пропорциональном соотношении и среднем количестве нервных волокон в зависимости от причины, приведшей к спаечному процессу (послеинфекционные, послеоперационные, эндометриоз), выявлено не было. Степень инфильтрации лимфоцитами и отек были более выражены в эндометриоз-ассоциированных спайках. Также не было выявлено достоверных различий в болевых ощущениях при синдроме хронической тазовой боли у пациентов с наличием и отсутствием нервных волокон в спайках малого таза [49].

Данные современных исследований не только доказали наличие нервных волокон во всех спайках малого таза, независимо от локализации, размера и давности их образования, но и зарегистрировали субстанцию Р, иммунореактивный и кальцитонин-генсвязанный пептид (CGRP), иммунореактивные нервные волокна на всем протяжении образцов спаек [47]. Учитывая, что субстанция Р присутствует в нервных волокнах, проводящих боль, а CGRP экспрессируется сенсорными нервами, то, вероятно, эти волокна представляют собой часть сенсорного пути. Исследования Richards A. и соавторов показали, что нейропептиды CGRP и субстанция Р являются существенными для нормального заживле-

ния раны: денервированные раны заживают более медленно и имеют уменьшенный воспалительный инфильтрат по сравнению с контролем [36].

Большинство нервных волокон локализованы с кровеносными сосудами, что подтверждено двойным иммуногистохимическим окрашиванием и ацетилхолинэстеразной реакцией, и, как правило, расположены параллельно продольной оси спайки. Некоторые нервные волокна обнаружены в интерстициальной и адвентициальной оболочке кровеносных сосудов. Тот факт, что некоторые нервные волокна не связаны с кровеносными сосудами, дает основание предполагать, что их рост обусловлен дополнительными импульсами (например, медиаторами воспаления), либо ингибируется плотными фиброзными волокнами спаек. При ультраструктурном исследовании нервные волокна содержали миелинизированные и тонкие немиелинизированные нервные волокна в сопровождении клеток Шванна. Нервы имели произвольную ориентацию по отношению к перитонеальной поверхности [47].

Влияние иннервации на функционирование спаек пока неизвестно, однако нейропептиды участвуют во многих процессах, в том числе и в контроле над кровотоком и регуляции нейрогенного воспаления [46]. Так, например, нейрокин А и субстанция Р стимулируют рост фибробластов и пролиферацию гладкомышечных клеток артерий, а нейрокин А индуцирует хемотаксис фибробластов [24].

Доказано, что натяжение спаек при движении органов относительно друг друга стимулирует интенсивность нервных импульсов, что может приводить к повышению высвобождения нейропептидов, повышающих чувствительность периферических нервных окончаний и способствующих высвобождению медиаторов воспаления [47]. Более того, растяжение спаек посредством действия нейропептидов влияет на активность фибробластов и способствует дополнительному депонированию соединительной ткани.

Не все пациенты с перитонеальными спайками отмечают наличие боли, однако данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что как минимум большинство спаек содержит нервные окончания. Предполагается, что не все нервы являются функционирующими либо требуют большее количество стимулов (имеют иной порог чувствительности) для передачи болевого импульса [16].

Таким образом, проведенный систематический анализ современных молекулярных и биологических данных показал, что воспалительно-ангиогенный стресс или ответная реакция брюшины на различные раздражители составляют основу патологического процесса, приводящего к образованию спаек. Спайки малого таза являются дифференцированной динамической клеточной васкулярной структурой. Природа брюшины и ее адаптационные возможности согласуются с ее ролью ткани, обеспечивающей обслуживание сохранности внутренних органов. В то же время развитие воспалительных процессов может проявляться активно и переходить в стадию ангиогенного стресса с активацией ангиогенеза, тканевого ремоделирования, формирования вне тканевого коллагена, т.е. начальных признаков спаек. Наличие воспалительной реакции на брюшине и переход к ангиогенному стрессу сопровождается глубокими пролиферативными и иннервационными изменениями. Закрепление

и дальнейшее развитие каскада ангиогенного стресса приводит к активации пролиферативного и иннервационного стрессов, что усиливает тяжесть повреждений, развитие патологии, хронизацию и нарушение функции жизненно важных органов. Возникновение порочного круга и каскада взаимоподдерживающих стрессорных ситуационных изменений в конечном итоге приводит к спаечной болезни и инвалидизации больных.

Разработка нового комплекса мероприятий и применение комбинированного способа профилактики спаек малого таза с обращением особого внимания на антиангиогенную составляющую, как это было описано нами в 2010 г., позволяет направить усилия на получение новых технологий в интересах больных и повышения эффективности профилактики и лечения [2].

Литература

1. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. *Проблемы репродукции* 2009; 9: 36–44.
2. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. и др. Антиангиогенная терапия и спаечный процесс в малом тазу: перспективы профилактики и лечения (обзор литературы). *Российский вестник акушера-гинеколога* 2010; 4: 25–34.
3. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А. Антиангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2005; 6: 14–20.
4. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Бурлев А.В. и др. Тазовая и внетазовая брюшина: ангиогенная активность и апоптоз у больных с перитонеальной формой генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции* 2010; 4: 7–15.
5. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Ангиогенез эктопического эндометрия. *Проблемы репродукции* 2005; 1: 7–13.
6. Бурлев В.А., Лец Н.И. Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2001; 1: 25–9.
7. Заевская Е.В. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика спаек, соединяющих разные органы брюшной полости. *Таврический медико-биологический вестник* 2008; т. 12, 1(45): 134–7.
8. Almeida O.D., Val-Gallas J.M. Conscious pain mapping. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 587–90.
9. Attard J.A., MacLean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 2007; 50: 291–300.
10. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*. 2000; 109: 33–44.
11. Bigatti G., Boeckx W., Gruft L., Segers N., Brosens I. Experimental model for neoangiogenesis in adhesion formation. *Hum Reprod*. 1995; 10(9): 2290–4.
12. Binda M., Koninckx P. Hyperoxia and prevention of adhesion formation: a laparoscopic mouse model for open surgery. *BJOG* 2010; 17: 331–9.
13. 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): 2503–7.
14. Binnebösel M., Klinge U., Rosch R. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393(1): 59–66.
15. Bourlev V.A., Lets N.A., Volkov N.I., Pavlovitch S.V. Angiogenic factors in pelvic peritoneum of women with peritoneal endometriosis. 1-st Nordic Congress on Endometriosis. Stockholm, 2001, April 19–21. Stockholm, 2001; 26.
16. Cervero F., Laird J. Visceral pain. *Lancet* 1999; 353: 2145–8.
17. Chung D.R., Chitnis T., Panzo R.J. CD4+ T cells regulate surgical and postinfectious adhesion formation. *J Exp Med*. 2002; 195(11): 1471–8.
18. DeCherney A.H., diZerega G.S. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am*. 1997; 77: 671–88.
19. diZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: diZerega G.S. (ed.) *Peritoneal Surgery*. New York: Springer, Berlin Heidelberg, 2006; 3–38.
20. diZerega G.S., Cortese S., Rodgers K.E., et al. A modern biomaterial for adhesion prevention. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007; 81(1): 239–50.
21. Epstein J.C., Wilson M.S., Wilkosz S. Human peritoneal adhesions show evidence of tissue remodeling and markers of angiogenesis. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(12): 1885–92.
22. Ghani Q.P., Wagner S., Becker H.D. Regulatory role of lactate in wound repair. *Methods Enzymol*. 2004; 381: 565–75.
23. Glantzounis G.K., Tselepis A.D., Tambaki A.P., et al. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surg. Endosc*. 2001; 15: 1315–9.
24. Harrison N.K., Dawes K.E., Kwon O.J., et al. Effects of neuropeptides on human lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am J Physiol* 1995; 268: 278–83.
25. Herrick S.E., Mutsaers S.E. The potential of mesothelial cells in tissue engineering and regenerative medicine applications. *Int J Artif Organs*. 2007; 30(6): 527–40.
26. Herrick S.E., Mutsaers S.E., Ozua P., et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated and vascularised. *J Pathol* 2000; 192: 67–72.
27. Beckert S., Farrahi F., Aslam R., et al. Lactate stimulates endothelial cell migration. *Wound Rep Reg*. 2006; 14: 321–4.
28. Keltz M.D., Peck L., Liu S., et al. Large bowel-to-pelvic sidewall adhesions associated with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 3: 55–9.
29. Lutun 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.
30. Lutun 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: 831–40.
31. Molinas C.R., Campo R., Elkelani O.A., et al. Role of hypoxia inducible factors 1 α and 2 α in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil. Steril*. 2003; 80: 795–802.
32. Molinas C.R., Mynbaev O., Pauwels A. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil. Steril*. 2001; 76: 560–7.
33. Mutsaers S.E., Whitaker D., Papadimitriou J.M. Mesothelium regeneration is not dependant on subserosal cells. *J Pathol* 2000; 190: 86–92.
34. Mutsaers S.E., Whitaker D., Papadimitriou J.M. Stimulation of mesothelial cell proliferation by exudate macrophages enhances serosal wound healing in a murine model. *Am J Pathol*. 2002; 160: 681–92.
35. Ravanti L., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases in wound repair (review). *Int J Mol Med*. 2000; 6: 391–407.
36. Richards A.M., Mitsou J., Floyd D.C., et al. Neural innervation and healing. *Lancet*. 1997; 350: 339–40.
37. 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.
38. Saed G.M., Diamond M.P. Apoptosis and proliferation of human peritoneal fibroblasts in response to hypoxia. *Fertil Steril*. 2002; 78: 137–43.
39. Saed G.M., Diamond M.P. Hypoxia-induced irreversible upregulation of type I collagen and transforming growth factor- β 1 in human peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril*. 2002; 78: 144–7.
40. Saed G.M., Jiang Z.L., Fletcher N.M., et al. S-nitrosylation of caspase-3 is the mechanism by which adhesion fibroblasts manifest lower apoptosis. *Fertil Steril*. 2007; 88(1): 208–9.
41. Saed G.M., Munkarah A.R., Abu-Soud H.M., Diamond M.P. Hypoxia upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) levels in human peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril*. 2005; 83(1): 1216–9.

42. Saed G.M., Zhang W., Diamond M.P. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 763–8.
43. Saltzman A.K., Olson T.A., Mohanraj D. 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): 1502–6.
44. Sayah D.N., Soo C., Shaw W.W., et al. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues. *J Surg Res.* 1999; 87: 209–16.
45. Shavell V.I., Saed G.M., Diamond M.P. Cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development. *Reprod Sci.* 2009; 16(7): 627–34.
46. Sternini C. Organisation of the peripheral nervous system: Autonomic and sensory ganglia. *J Invest Dermatol Symp Proceed* 1997; 2: 1–7.
47. Sulaiman H., Gabella G., Davis M., et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg.* 2001; 234(2): 256–61.
48. Trabold O., Wagner S., Wicke C., et al. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2003; 11: 504–9.
49. Tulandi T., Chen M.F., Al-Took S., et al. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 766–8.
50. Van der Wal J., Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Disease* 2007; 9(2): 9–13.
51. Vrijland W.W., Jeekel J., van Geldorp H.J., et al. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility. *Surg Endosc.* 2003; 17(7): 1017–22.
52. Wiczycyk H.P., Grow D.R., Adams L.A. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril.* 1998; 69(3): 511–6.
53. Yesildaglar N., Koninckx P.R. Adhesion formation in intubated rabbits increases with high insufflation pressure during endoscopic surgery. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 687–91.
54. Zhdanov A.V., Davydova M.P., Gabuniya T.G. Expression of cytokine genes in adhesions on uterine tubes. *Bull Exp Biol Med.* 2002; 1, 34(5): 467–70.

Информация о соавторах:

Дубинская Екатерина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон: (495) 979-0000

Ильясова Наталья Александровна, научный сотрудник отдела научного планирования и аудита Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-2447

Гаспаров Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета дружбы народов, Заслуженный врач РФ
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон: (495) 979-0000

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Послеродовые факторы и естественный регресс миомы

Описано множество случаев спонтанного регресса миомы после беременности и родов.

Цель исследования: идентифицировать факторы, которые могли бы влиять (способствовать или препятствовать) на процесс такого естественного регресса миомы.

Дизайн исследования: проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 494 женщины с миомой матки, обнаруженной при ультразвуковом исследовании на ранних сроках беременности (первый триместр). Ультразвуковое исследование повторяли спустя 3–6 мес после родоразрешения. Для выявления факторов, связанных с уменьшением опухоли (редукция более 50% объема), применяли анализ логической регрессии.

Результаты: у женщин, принимавших прогестины, регресс размеров миомы наблюдался значительно реже ($p = 0,01$), тогда как подобной корреляции с приемом комбинированных контрацептивов не наблюдалось. Родоразрешение путем кесарева сечения, лихорадочные состояния (факторы, предположительно ингибирующие регресс) и грудное вскармливание (гипотетически способствующее регрессу) фактически оказались никак не связаны с изменением размеров миоматозных узлов.

Заключение: синтетические аналоги прогестерона, которые применяются для контрацепции в послеродовом периоде, могут препятствовать спонтанному регрессу узлов миомы, что вполне соответствует современным данным, имеющимся в литературе относительно роли прогестерона в патогенезе миомы матки. Требуются более подробные исследования целесообразности применения подобных средств в критические периоды жизни женщины.

Laughlin S.K., Hartmann K.E., Baird D.D.

Postpartum factors and natural fibroid regression.

Am J Obstet Gynecol. 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]

Department of Obstetrics and Gynecology, Mayo Clinic, Rochester, MN; Epidemiology Branch, National Institutes of Environmental Health Sciences/NIH, Research Triangle Park, NC.