

*Черкасский А.В., Башмакова Н.В.*

## Современные представления об этиологии и патогенезе формирования спаечного процесса органов малого таза, перспективы изучения и прогнозирования

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

*Cherkasskiy A.V., Bashmakova N.V.*

### Modern concepts of the etiology and pathogenesis of forming adhesive process of pelvic organs, prospects of studying and forecasting

#### Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме в репродуктивной хирургии: формированию спаечного процесса брюшной полости и органов малого таза, перспективах его изучения, прогнозирования и профилактики опираясь на генетические механизмы спайкообразования.

**Ключевые слова:** перитонеальные спайки, гены ассоциированные с тромбофилиями, прогнозирование спаечного процесса

#### Summary

The article is devoted to the topical issue of reproductive surgery: the formation of adhesions abdominal and pelvic organs, the prospects of its study, prediction and prevention based on genetic mechanisms.

**Keywords:** peritoneal adhesions, the genes associated with thrombophilia, predicting adhesions

О возможности формирования послеоперационных спаек известно с момента зарождения хирургии, но поначалу этому вопросу не уделяли достаточного внимания, поскольку акцент делался на проблеме инфекционных осложнений и выживания.

Образование спаек является универсальной защитно-приспособительной реакцией организма на раздражение брюшины, её травму, биологический смысл которой отграничить место повреждения, препятствуя распространению патологического процесса по брюшной полости. Однако, при определенных условиях, локализации, распространенности и выраженности спаек формируется спаечная болезнь брюшины, проявлением которой в гинекологической практике являются трубно-перитонеальное бесплодие, синдром тазовых болей, серозоцеле (жидкостное образование в малом тазу), нарушение анатомо-топографического расположения органов малого таза с нарушением их функциональной активности [1].

Хирургические вмешательства на брюшной полости являются непосредственной причиной спайкообразования, что подтверждено многочисленными исследованиями, проводимыми в этой области. По данным литературы, частота возникновения после-

операционных спаек колеблется от 55 до 100%, что, по-видимому, связано с различным подходом к оценке этого процесса, тяжестью ранее перенесенных оперативных вмешательств и технической оснащённостью, оперативной техникой хирурга, а также множеством других факторов, которые влияют на частоту образования и выраженность послеоперационных спаек [2,3].

Среди многочисленных этиологических факторов образования спаек выделяют: механический, физический, инфекционный, имплантационный, химический, хронический процесс в брюшной полости, если он распространяется за пределы вовлеченного в него органа, влечет за собой формирование спаек, как например при перигепатите, перигастрите, периаппендиците и т.д.

Все перечисленные факторы, чаще всего в совокупности, являются причиной образования спаек в брюшной полости [4,5].

В современных условиях с внедрением в хирургическую практику малоинвазивных методов, роль этих факторов в развитии спаечной болезни брюшины удалось снизить. Но с пониманием того, что лапароскопическая хирургия не является решением проблемы спайкообразования, были возобновлены лабора-

торные исследования, и вновь появился клинический интерес к вопросу образования спаек [6,7]. Только за последнедесятилетие мы многое узнали о проблеме образования спаек, во многом благодаря SCAR (Институт хирургического и клинического изучения спаечного процесса) исследованиям [8,9].

Для возникновения внутрибрюшных сращений достаточно небольшого повреждения брюшинного покрова, чего при любой операции избежать практически невозможно.

Формирование спаек обычно происходит, когда две травмированных брюшинных поверхности соприкасаются [10,11]. В первых работах посвященных этой проблеме, такие ученые как В.П. Добровольский (1838), Н.И. Оболенский (1899), А.С. Своехватов (1900), К.Г. Георгиевский (1899), С.В. Салтыкова (1901), Е. Neuman (1896, 1918), М. Cornil (1897), обратили внимание на роль фибрина в образовании спаек.

Главный элемент в формировании спайки - гелеобразный матрикс из фибрина. Фибриновый матрикс является белым, липким веществом состоящим из лейкоцитов, эритроцитов, эндотелия, тучных клеток, продуктов распада клеток.

Фибриновый матрикс формируется в несколько этапов. Сначала фибриноген (растворимый белок) реагирует с тромбином, создается фибрин-мономер, который затем полимеризуется. Полимер-фибрин первоначально растворим, но затем входит в контакт с фибринстабилизирующим фактором (XIII фактор свертывания крови) в присутствии ионизированного кальция становится нерастворимым. Далее уже не растворимый фибрин-полимер связывается с крупными белками (включая фибронектин) и различными аминокислотами и в результате получается гелеобразный матрикс из фибрина, [12] который обеспечивает основу для формирования перитонеальных спаек.

Как и в других частях тела в норме фибриновый матрикс удаляется при помощи фибринолиза. При условии нормальной активности фибринолиза в области повреждения, пролиферация фибробластов приводит к восстановлению мезотелия. Однако, в условиях ишемии возникающей в результате хирургической травмы, фибринолитическая активность снижается.

Фибринолитическая активность брюшины обусловлена балансом между содержанием тканевого активатора плазминогена (ТРА) и ингибитора активатора плазминогена (РА1) [13,14]. Под действием активирующего комплекса (тканевой активатор плазминогена, урокиназный активатор плазминогена и т.д.) неактивный плазминоген переходит в активный плазмин, который является основным белком, который может разрушать сформировавшийся фибрин. Основная причина снижения фибринолитической активности заключается в росте концентраций РА1-1 и РА1-2 [15].

Однако, несмотря на неуклонный рост интереса к исследованию системы гемостаза при различных физиологических и патологических состояниях, остаются малоизученными проблемы изменения системы

свертывания крови, а также концентрации и активности факторов свертывания в перитонеальной жидкости и их влияние на адгезивные процессы в брюшной полости. Не изучены генетические аномалии в системе гемостаза, несмотря на наличие известных генов, полиморфизм которых определяет уровень содержания большинства элементов патогенеза спайкообразования, влияние этих изменений на процесс образования перитонеальных спаек.

В клинике одни организмы более подвержены спайкообразованию, чем другие, например, некоторые линии мышей значительно больше предрасположены к образованию спаек, чем другие, при этом варибельность спайкообразования значительно меньше в инбредных линиях [16]. Нет убедительного объяснения тому факту, что у 37% больных с перенесенным острым салпингитом спаек не обнаружено, в то время как у 63% спайки возникли, при условии, что все пациенты получали сходное лечение.

Мероприятия по предотвращению образования спаек у человека в основном ограничиваются введением пленок и растворов, создающих эффект флотации, эффективность того и другого от 40 до 50%. Ни для одного из этих приемов не была подтверждена эффективность по конечным клиническим исходам - боли, бесплодию, спаечной кишечной непроходимости и частоте повторных операций. [17]

Таким образом, спайкообразование является полиэтиологическим процессом со сложным патогенезом. Адгезивные и антиадгезивные свойства брюшины находятся в динамическом равновесии, вероятно, преобладание одного над другим и определяет тяжесть спаечного процесса. Учитывая патогенетические особенности заболевания в настоящее время невозможно делать достоверные прогнозы о том, разовьется ли у данного больного спаечная болезнь и насколько она будет выражена [6]. В связи с этим встает вопрос о необходимости разработки новых эффективных методов профилактики послеоперационных спаек, и разработки методов прогнозирования спаечного процесса на основе изучения патогенетической роли факторов гемостаза и генов ассоциированных с ними.

Мы находимся в самом начале понимания механизмов формирования сращений. Хотя в настоящее время исследователи концентрируются на повреждающих факторах, необходимо уделить внимание генетически обусловленным механизмам, в том числе роли генов ассоциированных с тромбофилиями. ■

*Черкасский А.В. - заочный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Башмакова Н.В. - д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Черкасский Андрей Владимирович, заочный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Ретина, 1, 8(343) 371-52-74, e-mail: omm@k66.ru*

## Литература:

1. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки. М.: Медицина; 1998.
2. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология - хирургические энергии. М.: Медицина; 2000.
3. Рудакова Е.Б., Скальский С.В., Соколова Т.Ф. Критерии прогнозирования выраженности спаечного процесса у пациенток репродуктивного возраста в послеоперационном периоде и новый подход к профилактике спайкообразования. Тезисы докладов IX Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М., 2002.
4. Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., Писарева Е.Е., Ишанкулов В.И., Михин И.В. Профилактика спаечной болезни брюшной полости. Хирургия. 1998; 3: 65-67.
5. Воробьев А. А., Бебуришвили А. Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. Волгоград, 2001.
6. Molinas C.R., Mynbaev O., Pauwels A., Novak P., Koninckx P.R. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* 2001; 76: 560-567.
7. Molinas C.R., Koninckx P.R. Hypoxaemia induced by CO(2) or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits. *Hum Reprod* 2000; 15: 1758-1763.
8. Parker M.C., Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Wilson M.S., Menzies D. et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 822-829.
9. Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG* 2000; 107: 855-862.
10. Lamont, P.M., Menzies, D. and Ellis, H. Intra-abdominal adhesion formation between two adjacent deperitonealised surfaces. *Surg. Res. Commun.*, 1992; 13: 127-130.
11. Haney, A.F. and Doty, E. The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril.*, 1994; 61: 767-775.
12. DiZerega G.S., Campeau J.D. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Human Reprod Update* 2001; 7: 547-555.
13. Thompson, J. Peritoneal fibrinolysis and adhesion formation. In diZerega (ed.) *Peritoneal Surgery*. Springer-Verlag, New York, 2000; 133-142.
14. Holmdahl, L. The plasmin system, a marker of the propensity to develop adhesions. In *Peritoneal Surgery*. Springer-Verlag, New York, 2000; 117-132.
15. Sulaiman H., Dawson L., Laurent G.J., Bellingan G.J., Herrick S.E. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *Biochem. Soc. Trans.* 2002; 30(2): 126-31.
16. Molinas C.R., Binda M.M., Campo R., Koninckx P.R. Adhesion formation and interanimal variability in a laparoscopic mouse model varies with strains. *Fertil Steril* 2005; 83: 1871-1874.
17. Binda M.M., Molinas C.R., Bastidas A., Jansen M., Koninckx P.R. Efficacy of barriers and hypoxia-inducible factor inhibitors to prevent CO(2) pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model. *J Minim Inv Gynecol* 2007; 14: 591-599.