

© Е. С. Шатова

Санкт-Петербургский государственный университет

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

УДК: 616-007.274:618.177-07

■ Независимо от причины, приводящей к спаечному процессу, перитонеальные спайки являются основной причиной тазовых болей, бесплодия и недостаточности функции яичников. Несмотря на продолжающееся изучение патофизиологических механизмов развития спаечного процесса, многочисленные попытки определения подходов к эффективным и целенаправленным методам профилактики спаечной болезни не дают ожидаемых результатов. Достижения в области молекулярной биологии привели к идентификации многих биологически активных молекул, регулирующих воспалительные реакции, ангиогенез и реконструкцию тканей, которые имеют решающее значение для нормального перитонеального заживления ран или развития тканевого фиброза.

■ **Ключевые слова:** спайки; заживление ран; ангиогенез; перитонеальная жидкость; матриксные металлопротеиназы; цитокины.

Введение

За последние годы возрос интерес к проблеме профилактики нарушений фертильности у женщин после операций на органах брюшной полости и малого таза в связи с неограниченной частотой эндоскопических диагностических и хирургических вмешательств и отсутствием единого подхода к реабилитации репродуктивного здоровья в послеоперационном периоде. Частота спаечной болезни после операций на органах брюшной полости и малого таза составляет от 55 до 95% [3] и зависит от многих факторов, в том числе от характера оперативного доступа, особенностей оперативного вмешательства, использованных методов и технических средств профилактики.

Перитонеальные спайки являются причиной трубно-перитонеального бесплодия, синдрома хронических тазовых болей, оказывают влияние на функциональную активность яичников, способствуют развитию эктопической беременности [3, 22]. Лечение по поводу бесплодия проходят 60–80% женщин, страдающих спаечной болезнью, при тяжелой степени спаечной болезни даже программы вспомогательных репродуктивных технологий у большинства из них оказываются безуспешными. Женщины, перенесшие лапаротомию и одностороннюю тубэктомию, в 17% случаев подвержены риску повторной трубной беременности [4]. При проведении хирургических вмешательств на единственной маточной трубе риск повторной внематочной беременности возрастает до 15–38% [38]. Перитонеальные спайки приводят к хронической тазовой боли при смещении и ограничении подвижности тазовых органов, вследствие механического или физико-химического раздражения биологически активными веществами болевых рецепторов, нередко патогенетическое значение имеет травма нервных окончаний в связи с рубцеванием тканей. Синдром хронической тазовой боли является причиной около 10% всех обращений к гинекологу, в структуре показаний к проведению лапароскопии составляет 40%, к выполнению гистерэктомии — 10–15% [17, 64]. Таким образом, профилактика спайкообразования у женщин, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, является необходимым условием для решения репродуктивных задач и обеспечения социальной адаптации.

Лапароскопический адгезиолизис достоверно снижает распространенность и тяжесть спаечного процесса, однако вероятность формирования спаек *de novo* составляет от 8 до 70% [18, 60].

Проблема использования хирургических методов лечения в приложении к спаечной болезни не может рассматриваться отдельно от особенностей развития и течения генитального эндометриоза, поскольку плотные сращения в области малого таза образуются в ответ на хроническое раздражение брюшины продуктами секреции эндометриоидных имплантов, а эндоскопические оперативные вмешательства, нередко повторные, яв-

ляются «золотым стандартом» в алгоритме диагностики заболевания и в комбинированной терапии, особенно при планировании беременности [37].

Однако дискутируется вопрос относительно возможных специфических особенностей гистогенеза спаечного процесса после оперативных вмешательств, сформировавшегося на фоне инфекционного процесса в области органов малого таза и брюшной полости, а также обусловленного генитальным эндометриозом. Считается, что в отличие от послеоперационных спаек, не имеющих признаков прогрессивной активности, при генитальном эндометриозе все проявления болезни, в том числе и процесс образования спаек, носят динамический характер. В то же время на животных моделях Sharpe-Timms и др. (1998) показали, что агонисты ГнРГ приводят к уменьшению как послеоперационного спаечного процесса, так и связанного с эндометриозом, изменяя баланс между двумя системами: тканевым активатором плазминогена (tPA) и его ингибиторами (PAI) и матриксными металлопротеиназами (MMP) и их тканевыми ингибиторами (TIMP) [33].

В настоящее время, несмотря на признание актуальности и продолжающееся изучение патофизиологических механизмов развития спаечного процесса многочисленные попытки научно обосновать и реализовать практически интегральный подход к методам профилактики спайкообразования не дают ожидаемых результатов. Предложенные фармакологические препараты и противоспаечные барьеры в рандомизированных контролируемых исследованиях в клинических наблюдениях, связанных со спаечной болезнью, не смогли доказать положительное влияние на реабилитацию репродуктивной функции.

Достижения в области молекулярной биологии за последнее десятилетие позволили идентифицировать многие из биологически активных молекул, регулирующих воспалительные реакции, ангиогенез и реконструкцию тканей и имеющих решающее значение для нормального перитонеального заживления ран или, напротив, развития тканевого фиброза. В качестве ключевого момента в формировании спаек признается нарушение процессов фибринолиза и активация ангиогенеза как реакция на гипоксию в подлежащем мезотелию слое клеток [1, 23]. Углубление и удлинение депрессии фибринолитической активности может являться результатом активации иммунокомпетентных клеток, которые, выделяя биологически активные вещества, активируют и контролируют специфические и неспецифические активаторы фибринолиза, повышают свертывающий потенциал перитонеальной жидкости [23, 48]. Результат заживления раневой поверхности во многом зависит от степени клеточ-

ной миграции, пролиферации клеток и состояния внеклеточного матрикса (ЕСМ). Эти процессы находятся под влиянием целого ряда аутокринных/паракринных молекул, включающих в себя цитокины, факторы роста и протеазы. Они вырабатываются различными клетками поврежденной ткани и строго регулируются в ходе заживления раны [63]. Исследования, посвященные изучению маркеров адгезии непосредственно в перитонеальной жидкости, фрагментарны, а полученные результаты в приложении к влиянию локальных факторов иммунной системы на процесс спайкообразования в области малого таза и брюшной полости противоречивы.

Механизмы репарации тканей и спайкообразование

Во всех органах и системах ответ на повреждение ткани происходит в три этапа: воспаление, формирование грануляционной ткани и ремоделирование, при этом наиболее сложными событиями в процессе репарации являются ангиогенез и реконструкция экстрацеллюлярного матрикса [6].

В процессе спайкообразования на этапе воспаления происходит экссудация полиморфноядерных нейтрофилов, моноцитов, белков плазмы крови в очаг повреждения, что в конечном счете приводит к формированию фибриновой матрицы, соединяющей десерозированные поверхности. Макрофаги инфильтрируют фибриновый каркас и, продуцируя медиаторы и цитокины, создают условия для лизиса поврежденных тканевых структур, привлечения фибробластов и клеток мезотелия. Фаза воспаления в среднем продолжается в течение 4–5 суток. На 5–7-й день фибриновая матрица постепенно замещается тканью, содержащей фибробласты и макрофаги. В месте тканевого дефекта образуется грануляционная ткань. Новообразование и созревание грануляционной ткани включает несколько этапов: рост капилляров, миграция и пролиферация фибробластов, биосинтез коллагена, созревание коллагеновых волокон и образование фиброзной ткани [6, 43].

Полученные данные о наличии VEGF на эндотелиальных клетках сосудов, кровоснабжающих перитонеальные спайки, подтвердили роль ангиогенных факторов в формировании спаечного процесса. Согласно этой теории, формирование новых сосудов, кровоснабжающих спайки, является компенсаторным механизмом, направленным на обеспечение питания и оксигенацию поврежденных тканей. При травме мезотелия повышается экспрессия VEGF, ответственного за формирование коллагена и ангиогенез [1, 39].

Базисным компонентом ангиогенеза является миграция эндотелиальных клеток, контролируемая несколькими классами белков-интегринов (1),

определяющих формирование новых кровеносных сосудов, матриксных белков (2), оказывающих дестабилизирующее влияние на клеточно-матричные взаимодействия и протеиназ (3) (плазминоген, матриксные металлопротеиназы), необходимых для реконструкции тканей и инвазии эндотелия [48].

Через 5 дней после повреждения ткани клетки соединительной ткани вступают в процесс восстановления мезотелия. За счет процессов фибринолиза происходит разрушение фибриновых волокон, и независимо от размера дефекта одно-клеточный слой мезотелия покрывает поврежденную область. Активный фермент плазмин, образующийся из неактивного плазминогена под воздействием тканевого активатора плазминогена (tPA) и активатора плазминогена урокиназного типа, расщепляет фибриновую гелевую матрицу на осколки фибрина, а также проявляет свою активность на различных стадиях заживления тканей, деградации экстрацеллюлярного матрикса, активации проэнзимов матриксных протеиназ и факторов роста. Активность фибринолитической системы может снижаться в послеоперационном периоде. Это связано с дефицитом тканевого активатора плазминогена, повышением уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI₁ и PAI₂), а также со снижением оксигенации тканей. При снижении фибринолитической активности брюшины фибриновые сращения между органами брюшной полости стабилизируются, и за счет накопления в них фибробластов и прорастания капилляров могут переходить в фиброзные соединительнотканые спайки [23, 48, 66].

Ремоделирование ткани начинается через 2–3 недели после травмы и длится в течение года. На этом этапе происходит трансформация грануляционной ткани в рубцовую. В основе данного процесса лежит постоянно меняющийся баланс между синтезом коллагена и его разрушением коллагеназой. Успешный процесс регенерации достигается поддержанием баланса между процессами синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса, при котором архитектура матрицы остается неизменной. В регуляции роста соединительной ткани и склерогенеза ключевую роль играют макрофагально-фибробластические, коллаген-фибробластические взаимодействия, а также система протеаз, в том числе матриксных металлопротеиназ. Длительно не заживающие раны отражают, очевидно, избыточную активность протеиназ, с другой стороны, фиброз и рубцевание можно рассматривать как результат снижения активности ферментов внеклеточного матрикса [6, 24].

Участие матриксных металлопротеиназ в процессах репарации и спайкообразования

Ремоделирование ткани является длительным этапом процесса репарации, позволяющим достигнуть состояния равновесия между синтезом и деградацией коллагена.

Продукция коллагена — один из наиболее значимых моментов в процессе репарации, поскольку именно коллагеновые волокна замещают раневой дефект. В настоящее время получены данные о 19 типах коллагена, отличающихся некоторыми различиями в аминокислотной последовательности и числом неспиральных доменов. Большинство видов соединительной ткани в основном состоит из коллагена I и III типов в различном соотношении с примесью коллагена V и VI типов [6]. Распад коллагена осуществляется с помощью фибринолитической активности фибробластов и продуцируемых ими ферментов. Коллагеназа — это фермент, расщепляющий пептидные связи в определенных участках спирализованных областей коллагена, является специфическим ферментом для расщепления наиболее распространенного коллагена I и III типов. Она относится к металлопротеиназам и продуцируется эпидермальными клетками, фибробластами, макрофагами, эозинофилами [69].

Матриксные металлопротеиназы — это основные ферменты реконструкции ткани, так как они позволяют фибробластам и клеткам эндотелия мигрировать в строму. Они участвуют в активации или дезактивации биоактивных молекул, факторов роста, влияют на клеточный рост и апоптоз.

Семейство ММП состоит из 30 различных, но структурно родственных ферментов, которые, действуя вместе, могут привести к изменению практически всех компонентов внеклеточного матрикса (ECM). В физиологических условиях коллагеназы синтезируются в виде предшественников (procollagenase), которые активируются свободными радикалами и протеиназами (плазмин) и расщепляют коллаген. Образование активированных коллагеназ подавляется их тканевыми ингибиторами (TIMP) из мезенхимальных клеток, тем самым предотвращая неконтролируемое действие протеаз. Баланс между ММП и TIMP играет роль в таких процессах, как овуляция и имплантация, а также является важным звеном в патогенезе эндометриоза и спайкообразования [7, 49, 67]. Выделены пять групп металлопротеиназ, участвующих в заживлении ран: коллагеназы (ММП-1, -8 и -13), которые расщепляют волокна коллагена I, II, и III типов; желатиназы (ММП-2 и -9), которые разрушают аморфный коллаген и фибронектин; стромелизины (ММП-3, -7, -10 и -11),

действующие на компоненты ЕСМ; мембранного типа металлопротеиназы (ММР-14-17) и другие матриксные металлопротеиназы (ММР-12).

Результаты проведенных исследований относительно влияния матриксных металлопротеаз на процессы репарации весьма противоречивы. Так, при изучении процесса заживления ран у пациентов с трофическими язвами голени выявлена корреляция между хорошей репарацией и низким показателем соотношения ММР-9/ТИМР-1. Последующие данные поддерживают гипотезу о том, что чрезмерная активность протеолитических ферментов, в частности дисбаланс матриксных металлопротеиназ (ММР) и их природных ингибиторов (ТИМР), может быть частью патогенеза хронических незаживающих язв [54]. По данным Meyer F. J. (2008), активность ММР может быть повышена как при хорошей тканевой регенерации, так и при незаживающих язвах [25]. При диабетической язве стопы высокий уровень ММР-1 необходим для активного заживления раны, однако при чрезмерной активности ММР-8 и ММР-9 этот процесс, напротив, замедляется. Müller M. и др. (2008) обнаружили значимую корреляцию между высоким уровнем соотношения ММР-1/ТИМР-1 и благоприятным результатом ($r=0,65$, $p=0,008$), предполагая, что на основании этого признака можно прогнозировать исход язвы при сахарном диабете [41]. По данным Lobman R. (2001), при наличии диабетической язвы стопы, по сравнению с травматическими ранениями данной области, повышается экспрессия желатиназ ММР-2 [28]. Повышенные уровни ММР-2 и ММР-9 в воспалительном инфильтрате связаны с участием данных протеаз в лизисе нежизнеспособных тканей. В жидкости, полученной из раны в области пролежней, Ladwig G. P. (2002) определил 8-кратное повышение активности ММР-9 по сравнению с ММР-2, что согласуется с выводами Yager D. R. (1999), который сообщил, что средний уровень про-ММР-9 в 50 раз выше, чем средний уровень ММР-2 в отделяемом хронической раневой поверхности [54, 70]. При изучении активности коллагеназ (ММР-1, ММР-8) в ране здорового человека Nwomeh B. C. и соавт. (1998) показали пиковые уровни ММР-8 на 4-й день и ММР-1 на 7-й день исследования [24]. По данным Chegini N. (2001), в спайках определяется повышенный уровень ТИМР-1 и низкое соотношение ММР-1 в ТИМР-1 по сравнению с интактной брюшиной [30].

Во время процесса репарации уровень протеаз является величиной переменной и зависит от стадии заживления раны. Известно, что в острой стадии заживления, когда в результате воспаления происходит очистка раны от нежизнеспособных клеток, бактерий и т. д. и образуется большое ко-

личество поврежденного коллагена I типа, протеазы достигают пикового уровня. Так, увеличивается экспрессия ММР-9 и ММР-8 для улучшения способности нейтрофилов и макрофагов проникнуть в рану. В пролиферативную фазу преобладают фибробласты, и уровень ММР-9 понижается. Во время фазы реконструкции протеазы лизируют внеклеточный матрикс для облегчения репарации ткани и повышается экспрессия других металлопротеиназ, в частности ММР-2 и ММР-1, влияющих преимущественно на коллаген III типа.

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы производят многие виды клеток, участвующие в процессе заживления ран, включая фибробласты, в том числе выделенные из спаек, макрофаги, мезотелий, нейтрофилы, синовиальные клетки и некоторые эпителиальные клетки. Их экспрессия модулируется в ответ на сигналы цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), факторов роста (PDGF, FGF), изменения межклеточных контактов, фагоцитоз макрофагов, а активность подавляется TGF- β и стероидами. В то же время желатиназы-2 конститутивно менее выражены и плохо поддаются общей регуляции [45].

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в ангиогенезе [66]. В процессе формирования грануляционной ткани происходит динамическое взаимодействие между клетками эндотелия и окружающим внеклеточным матриксом. При нарушении клеточно-матричных взаимодействий и изменении состояния ЕСМ эндотелиальные клетки мигрируют, размножаются и образуют новые капилляры. Стойкость фибриновой матрицы может быть снижена плазмином, который образуется под влиянием активаторов плазминогена (тканевого активатора плазминогена tPA и урокиназного типа u-PA). Различные компоненты внеклеточного матрикса являются субстратом как для плазмина, так и для ММР, в том числе фибрин, витронектин, фибронектин, ламинин, желатин и протеогликаны, в то время как плазмин не может влиять на деградацию коллагена. Кроме того, эндотелиальные клетки новых капилляров одновременно экспрессируют компоненты обеих протеазных систем и их экспрессия регулируется теми же факторами роста и цитокинами [36].

Коллагеназы-1 являются наиболее изученными ММР в восстановлении тканей. Они синтезируются фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Кератиноциты по краям кожной раны человека экспрессируют коллагеназу-1 с первого дня и до полной реэпителизации. Активность TGF- β и TNF- α в ранах повышена, и эти факторы роста стимулируют экспрессию коллагеназы-1 в культуре кератиноцитов [69]. Активность

коллагеназы-1 может регулироваться TIMP-1, а также α 2-макроглобулином. Благодаря своей способности расщеплять волокнистый коллаген коллагеназы-1 участвуют в ремоделировании коллагеновой матрицы. Избыточная экспрессия MMP-1 может приводить к задержке реэпителизации.

Желатиназы в процессе заживления раны регулируются различно. Желатиназа А (MMP-2) участвует в длительном ремоделировании дермы, в то время как желатиназа В (MMP-9) участвует в реэпителизации.

Желатиназа А экспрессируется в мезенхимальных клетках (главным образом, в фибробластах) в период развития и регенерации ткани, а также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. Уровень экспрессии MMP-2 постоянен и обычно не индуцируется цитокинами или факторам роста [20]. MMP-2 наряду с некоторыми другими MMPs (MMP-7, MMP-9, MMP-12) могут ингибировать ангиогенез, что связано с их способностью образовывать антиангиогенные полипептиды путем превращения плазминогена в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз клеток эндотелия. MMP-2 совместно с MMP-9 участвует в деградации коллагена IV типа и желатина.

Желатиназа В (MMP-9) также имеет наибольшую протеолитическую активность в отношении разных типов коллагена, включая коллаген IV типа, ламинин и эластин, а также компонентов базальных мембран. Источниками MMP-9 являются кератиноциты, моноциты, лейкоциты, макрофаги и фибробласты. MMP-9 принимает участие в процессах воспаления (так же как MMP-2 может обладать про- и противовоспалительной активностью), ремоделирования тканей и репарации. В процессе заживления ран MMP-9 обладает как про-, так и антиангиогенным эффектами. Чрезмерная экспрессия MMP-9 отмечается при различных патологических состояниях, характеризующихся избыточным фиброзом, включая идиопатический легочный склероз, бронхиальную астму, билиарный фиброз, хронический панкреатит [27, 59]. В исследованиях Kim W.-U. и соавт. (2005) уровень циркулирующего трансформирующего фактора роста β (TGF- β) четко коррелировал с концентрацией MMP-9. Таким образом, MMP-9 может опосредованно принимать участие в фибротической реакции через активацию TGF- β — возможного фиброгенного фактора [27].

Различия в моделировании раны могут резко изменить результат, создавая тем самым потенциально противоречивые выводы. Так, Agumugam S. и др. (1999) отметили, что высокие уровни MMP-2 и MMP-9 сохраняются даже после закрытия раны, предполагая, что эти металлопротеиназы играют

важную роль в образовании рубца [61]. Кроме того, Salo T. (1994) и др., оценивая заживление ран слизистой оболочки полости рта, определили, что уровень MMP-2 остается стабильным на протяжении всего процесса заживления, в то время как уровень MMP-9 достигает пика между 2-м и 4-м днями. Они предположили, что MMP-9 не только участвует в процессах воспаления, но и в реконструкции внеклеточного матрикса, потенциально способствуя более эффективной клеточной миграции [31]. Makela M. (1999) обнаружил, что кератиноциты продолжали расти и мигрировать, когда гетероциклические карбонат-производные соединения ингибировали MMP-8. Когда ингибировались MMP-2 аналогами тетрациклинов, отмечено резкое сокращение темпов роста кератиноцитов, и, таким образом, было сделано предположение о том, что MMP-2 играет ключевую роль в продвижении и миграции кератиноцитов вдоль внеклеточной матрицы [40].

Стромелизины (MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11, и MMP-12) играют роль в деградации коллагена IV, V, IX, X типов, эластина, фибронектина и некоторых протеингликанов. MMP-3 и MMP-10 расщепляют коллагены IV типа. По сравнению с другими стромелизинами, MMP-7 обладает высоким сродством к эластину, а также энтактину. В литературе существует недостаточно данных об активности этих ферментов при физиологическом заживлении тканей у человека. Agumugam S. и др. (1999) обнаружили, что MMP-3 появлялись только на 6-й день, который совпал с началом сокращения раны [61]. Таким образом, выделение и последующая активность MMP-3 может играть определенную роль в формировании матрицы в процессе физиологического заживления тканей.

Дисбаланс между MMP и TIMP является причиной как замедленной репарации, так и развития фиброза. У трансгенных мышей гиперэкспрессия TIMP-1 замедляет процесс реэпителизации. Сегодня известно четыре типа TIMPs (TIMP 1–4) [15, 67]. TIMP-1 способен подавлять все MMP, однако преимущественно ингибирует активность коллагеназы-1, в то время как TIMP-2 является более сильным ингибитором желатиназ А и В. TIMP-1 и TIMP-2 подавляют рост опухолей и метастазирование. TIMP-2 образует комплекс с MT1-MMP и в низких концентрациях принимает участие в активации желатиназ, в то время как высокие его концентрации ингибируют активацию MMP. Сывороточные уровни TIMP-2 повышены у пациентов с системным склерозом [15].

Protopapas A., Markaki S., Mitsis T. и др. (2010) исследовали зависимость между активностью матриксных металлопротеиназ MMPs-1, -2, -3, -9, тканевых ингибиторов TIMPs-1 и -2 и клиниче-

ской тяжести эндометриоза. Наличие хронической тазовой боли (СРР) достоверно коррелировало с отсутствием экспрессии TIMPs-1 и -2. Производство TIMPs наиболее активно на начальных стадиях заболевания, по мере прогрессирования заболевания их уровень снижается, что приводит к развитию фиброза и хронических тазовых болей [35]. Сообщалось также о значительном уменьшении секреции TIMP-1, дисбалансе между уровнями MMP-9 и TIMP-1 в эндометриодных гетеротопиях по сравнению с тканью эндометрия здоровых женщин. Так, в работе Wang D. (2011) было показано, что в эндометриодных гетеротопиях повышена экспрессия MMP-9 и снижена экспрессия TIMP-1 [53].

В отличие от других TIMP, TIMP-3 связан с внеклеточным матриксом и имеет способность ингибировать TNF- α -превращающий фермент, а также подавляет коллагеназы-1, желатиназы А и В и стромелизин-1 так же эффективно, как и TIMP-1.

TIMP-4 является мощным ингибитором коллагеназы-1, желатиназы А и В, стромелизина-1 и матрилизина, но в основном ингибирует матрилизин и желатиназы, как TIMP-2 [67].

Влияние цитокинов на процесс спайкообразования

Перитонеальная жидкость находится в постоянном контакте с поверхностью брюшины, клеточными медиаторами, которые существуют в перитонеальной жидкости и могут отражать биохимическую динамику образования спаек. Концентрация цитокинов в сыворотке крови в наибольшей степени соответствует системному ответу на стресс, в то время как местная реакция брюшины может быть оценена только путем измерения содержания цитокинов в брюшной полости [62]. Для того чтобы более точно определить роль цитокинов в процессе спайкообразования, необходимо учитывать изменения цитокинов в следующих ситуациях: при остром воспалении, в процессе формирования спаек и при длительно существующем спаечном процессе.

При остром воспалительном процессе в брюшной полости в перитонеальной жидкости повышается концентрация провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- α [62]. Острое воспаление сопровождается привлечением большого количества клеток, преимущественно макрофагов. Цитокины IL-1 и TNF- α имеют значение в ранней фазе заживления и производятся активированными макрофагами перитонеальной жидкости. Производство IL-6 регулируется IL-1 во время воспалительного процесса. Известно, что TNF- α , IL-1 и IL-6 могут взаимодействовать с фибринолитической системой, принимающей активное участие в процессе образования спаек. Концентрация

плазмина оказывает влияние на мобилизацию и освобождение данных цитокинов. TNF- α и IL-1, в свою очередь, подавляют образование tPA, в том числе на уровне мРНК, тем самым помогая регулировать воспалительный процесс и, возможно, степень и тяжесть спаечного процесса.

Корреляция между концентрацией цитокинов и степенью адгезии отражает особенности причинно-следственных связей в процессе спайкообразования. В исследовании Cheong Y. C. и др (2001) показано, что степень спаечного процесса через 48 ч после проведенного адгезиолизиса была связана с показателем содержания в перитонеальной жидкости IL-1, IL-6 и не зависела от уровня TNF- α , измеряемого в том же промежутке времени. Адгезия >10% через 48 ч после адгезиолизиса коррелировала с высокой концентрацией IL-6 через 12 ч и высокой концентрацией IL-1 через 48 час [62]. Интерлейкин-1 (IL-1) — многофункциональный цитокин с широким спектром действия — играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета.

Ранний провоспалительный цитокин IL-1, который существует в двух формах IL-1 α и IL-1 β , освобождается главным образом моноцитами и имеет много свойств, аналогичных TNF- α . С повышением уровня этого цитокина в крови сопряжены активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазовых белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ, активация фибробластов. При наличии острых воспалительных гинекологических заболеваний отмечается значительное возрастание содержания IL-1 и TNF- α в перитонеальной жидкости и повышение уровня продукции этих цитокинов перитонеальными макрофагами. Учитывая высокий риск спайкообразования при данных заболеваниях, предполагается, что повышенная продукция IL-1 и TNF- α при воспалении инфекционной или травматической природы коррелирует с возрастанием количества и тяжести спаек. В экспериментальных условиях установлено, что при внутрибрюшинном введении крысам IL-1 процесс формирования спаек активируется, напротив, введение антител к IL-1 в полость малого таза достоверно уменьшает спаечный процесс [62].

Фактор некроза опухолей- α (TNF- α — tumor necrosis factor- α) — провоспалительный цитокин, который характеризуется способностью как индуцировать процесс ангиогенеза, так и ингибировать его. TNF- α является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных клеток и активированных Т-лимфоцитов. Существует три основных направления действия TNF: цитотоксическое,

направленное на клетки опухоли; иммуномодулирующее и противовоспалительное, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток. Под действием TNF- α увеличивается синтез провоспалительных (IL-1 α , IL-6, IL-8) и проангиогенных (VEGF, bFGF, ENA-78) факторов эндотелиальными клетками. TNF-альфа, подобно IL-1, может индуцировать продукцию FGF-7. С другой стороны, TNF- α способен увеличивать секрецию PAI-1 и снижать секрецию tPA, что приводит к торможению ангиогенеза. При генитальном эндометриозе в перитонеальной жидкости отмечено повышение уровня TNF- α , причем высокие его концентрации коррелируют со стадией заболевания. К числу эффектов TNF- α при НГЭ относят стимуляцию адгезии и пролиферации эндометриальных клеток, усиление экспрессии металлопротеиназ [65].

Существуют данные, подтверждающие участие TGF- β в процессе спайкообразования. В исследованиях Chegini N. (2001) повышение концентрации TGF- β в перитонеальной жидкости коррелировало с увеличением числа спаек и в клинике у человека, и в экспериментальных условиях на животных [19]. TGF- β является мощным индуктором фиброза при заживлении ран брюшины. Во время острой фазы воспалительной реакции TGF- β вырабатывается макрофагами и клетками мезотелия. Он может способствовать синтезу ЕСМ, стимулируя производство фибробластами коллагена и фибронектина. В перитонеальных спайках TGF- β активируется плазмином. При использовании иммуноцитохимического окрашивания Chegini N. и соавт. (1997) показали наличие различных изоформ TGF- β в индуцированных спайках у крыс. Кроме того, крысы, получавшие внутривнутрибрюшинно TGF- β в течение 5 дней, имели значительно более выраженный спаечный процесс, чем в группе контроля [16]. *In vitro* TGF- β повышает экспрессию PAI-1 мРНК и снижает экспрессию tPA мРНК в клетках мезотелия, что приводит к уменьшению фибринолитической активности брюшины. Также TGF- β снижает MMP-1, но увеличивает экспрессию TIMP-1 мРНК, препятствуя резорбции ЕСМ [21]. Таким образом, TGF- β может дифференцированно регулировать MMP и TIMP, PAI и tPA на уровне транскрипции и может увеличить производство ЕСМ, что оказывает существенное влияние на результаты перитонеального заживления и спайкообразования.

В отличие от IL-1 и TNF- α , о роли IL-6 в процессе спайкообразования существуют противоречивые данные. Интерлейкин-6 (IL-6, Interleukin-6) относится к провоспалительным цитокинам, индуцирует синтез белков острой фазы, в связи с чем (так же как и IL-1 и TNF- α) может быть от-

несен к цитокинам воспаления. Он секретируется многочисленными клетками, в том числе моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, гранулоцитами и эндотелиальными клетками, а также клетками мезотелия брюшины. IL-6 способен усиливать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, участвуя в процессах ангиогенеза, способствует адгезии гетеротопичных имплантов на брюшине [58]. Данный цитокин обладает двухфазностью действия — выраженной провоспалительной активностью на ранних стадиях развития патологического процесса (например, при атеросклерозе) и проявляет противовоспалительные свойства при более длительном течении заболевания. Экспрессия гена VEGF может быть индуцирована IL-6. Аналогично реакции IL-1 и TNF- α содержание IL-6 увеличивается локально после травмы. Как и в отношении IL-1, существуют противоречивые данные в отношении IL-6 как маркера адгезии. Так, при введении IL-6 в брюшную полость крысам отмечено прогрессирование спаечного процесса [26], а повышенные концентрации IL-6 коррелируют с неэндометриоидными тазовыми спайками. Однако по данным Rapkin A. и соавт. (2000), концентрация IL-6 не соотносится с наличием и тяжестью перитонеальных спаек [47].

Наиболее вероятно предположение о том, что измененный цитокиновый профиль у больных со спаечной болезнью представляет собой особую среду, способствующую спайкообразованию. При исследовании перитонеальной жидкости больных НГЭ были выделены хемокины, концентрация которых при наличии спаечного процесса органов малого таза значительно превышала группу контроля [4]: MCP-1, MIG, IP-10, IL-8.

MCP-1 (monocyte chemotactic protein) является хемоаттрактантом в отношении моноцитов, макрофагов, усиливает миграцию моноцитов из кровяного русла в очаг воспаления, обеспечивает адгезию гетеротопий на брюшине и развитие фиброза [46]. В присутствии данного фактора увеличивается продукция VEGF, RANTES, IL-8. В мышинной модели относительно заживления кожных ран макрофаг-воспалительные белки MIP-1 α , MCP-1 и RANTES играют важную роль в подготовке макрофагов. MCP-1 привлекает моноциты к поврежденным тканям в период от 48 до 96 часов после травмы и они дифференцируются в макрофаги. Активированные макрофаги являются важным фактором перехода процесса заживления ран в пролиферативную фазу и посредником в процессе ангиогенеза, фиброплазии и синтезе оксида азота. Известно, что MCP-1, IL-8 активно выделяются клетками мезотелия [71].

MIG (monokine induced by gamma-Interferon) обладает антиангиогенной активностью, подавляя пролиферацию и миграцию эндотелиальных

клеток, препятствуя таким образом росту опухолей. Он играет роль в воспалительных и восстановительных процессах. При НГЭ III–IV степени и наличии выраженного спаечного процесса отмечается максимальная концентрация MIG по сравнению с НГЭ I–II степени [2].

IP-10 (Interferon-inducible protein-10) оказывает влияние на процессы ангиогенеза, апоптоза, пролиферации и дифференцировки клеток в эндометрии, регулирует локальную выработку TNF- α , IFN γ , IL-1. IP-10 является провоспалительным хемокином с антиангиогенной активностью, подавляет пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, блокируя таким образом рост опухолей. IP-10 является хемоаттрактантом для лимфоцитов, инфильтрирующих опухоли и инициирующих цитотоксические реакции в отношении опухолевых клеток, оказывает ингибирующее действие на выработку VEGF эндотелиальными клетками и участвует в сохранении баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами, поддерживая контролируемый ангиогенез [13]. IP-10 экспрессируется на высоком уровне при воспалительных дерматозах, в том числе псориазе. Он активно синтезируется и выделяется кератиноцитами человека и представлен на раневых поверхностях, но, возможно, оказывает негативное влияние на заживление ран. У трансгенных животных, которые конституционально больше экспрессируют IP-10 в кератиноцитах, заживление ран задерживается.

Интерлейкин-8 (IL-8, Interleukin-8) является хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов, активирует ангиогенез и экспрессию различных цитокинов и ферментов, стимулирует пролиферацию эндометриальных клеток. IL-8 секретируется макрофагами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками. Он продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом TNF- α , IL-1, IL-17. Повышенный уровень IL-8 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов. IL-8 — мощный хемоаттрактант, увеличивается в перитонеальной жидкости при эндометриозе и коррелирует со степенью распространения патологического процесса. Обладая мощным ангиогенным потенциалом, IL-8 оказывает влияние на выработку MMP и некоторых хемокинов (RANTES, MCP-1, MIP-2), тем самым усиливая ангиогенез и способность клеток эндометрия к перитонеальной адгезии [29]. Уровень хемокина IL-8 увеличивается в дерме при хирургических ранах, однако высокие уровни этого хемокина были обнаружены в незаживающих ранах человека. Выраженность

спаечного процесса в брюшной полости сопоставима с интенсивностью продукции IL-8 в перитонеальной жидкости [2].

Современные возможности профилактики и лечения спаечной болезни

В настоящее время предложены методы профилактики спайкообразования, направленные на снижение хирургической травмы, использование физических барьеров, применение фармакологических препаратов или генной терапии.

В клинических исследованиях показано, что лапароскопическая репродуктивная хирургия приводит к меньшему образованию новых и рецидивных спаек по сравнению с лапаротомией. Так, спайки *de novo* после лапароскопии образуются в 12% случаев и более чем в 50% после чревосечения [5, 71]. Следует подчеркнуть, что успех лапароскопического вмешательства по поводу бесплодия во многом зависит от минимизации спаечного процесса в послеоперационном периоде [8, 68].

Согласно систематическим обзорам базы данных Cochrane и Medline с 1991 по 2008 г (клинические исследования, мета-анализ, рандомизированные контролируемые исследования), предотвращение формирования послеоперационных сращений может быть достигнуто за счет снижения серозной травмы брюшины и соблюдения принципов реконструктивно-пластической хирургии, что может быть выполнено на современном этапе развития эндоскопических технологий [10, 68]:

1. Бережное захватывание ткани и минимальное использование электрической или лазерной энергии.
2. Непрерывное интраоперационное орошение подвергаемых вмешательству тканей, предупреждающее высушивание брюшины.
3. Предупреждение контаминации брюшины чужеродными веществами и материалами.
4. Тщательный точечный гемостаз, минимизирующий травматизацию соседних тканей.
5. Идентификация и расслаивание тканей по анатомическим слоям (диссекция).
6. Полное удаление патологически измененных тканей.
7. Точное выведение и сближение анатомических краев тканей при их сшивании.
8. Осуществление тщательного лаважа в конце вмешательства с целью удаления всех сгустков крови, чужеродных материалов и разрушенных тканей, которые могут остаться в брюшной полости.
9. Использование оптического увеличения, позволяющего четко выявлять патологические морфологические изменения, обнару-

живать и исключать излишнюю хирургическую травму и использовать вышеописанные принципы с применением соответствующих инструментов.

10. Использование инертного шовного материала, атравматических инструментов, профилактики инфекционных осложнений.

Поиск по результатам систематических обзоров базы Cochrane 2009 г., Medline с 1966 по 2009 г. и Embase с 1980 по 2009 г. (клинические исследования, мета-анализ, рандомизированные контролируемые исследования), показал, что при изучении рождаемости и продолжающейся беременности после 20 недель применение лапароскопической хирургии в лечении эндометриоз-ассоциированных нарушений репродуктивных функций улучшает показатели фертильности [37]. Усовершенствование хирургической техники в отношении НГЭ заключается в удалении всех видимых перитонеальных очагов эндометриоза с целенаправленным сохранением овариального резерва, в радикальном иссечении ретроцервикального эндометриоза и разделении спаек и сращений, имея в виду восстановление анатомических соотношений органов малого таза и решение задачи устранения болевого синдрома. Использование мини-инвазивной эндоскопии позволяет добиться наступления спонтанной беременности, протекающей соответственно популяционным показателям [14, 57].

Согласно рекомендациям гинекологов Великобритании (Trew G., Lower A., 2004), Европейского общества гинекологов-эндоскопистов ESGE (DeWilde L., Trew G., 2007), колоректальных хирургов (Parker M. et al., 2004) и Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (The Practice Committee of the ASRM, 2007) противоспаечные барьеры могут уменьшить формирование послеоперационных спаек, но не компенсируют возможные нарушения хирургической техники. Физические барьеры разделяют поврежденные ткани на время процесса ремезотелизации, который обычно занимает от трех до пяти дней. Наряду с доказательствами антиадгезивной эффективности некоторых хирургических барьеров, отсутствуют объективные данные относительно их возможности способствовать условиям, повышающим рождаемость, устраняющим болевой синдром и/или снижающим частоту послеоперационной непроходимости кишечника [18, 50].

В настоящее время три противоспаечных барьера утверждены контролем за продукцией и лекарственными средствами (FDA) для клинического применения в Соединенных Штатах: Interceed® (Johnson and Johnson, Gynecare, Somerville, NJ),

Seprafilm® (Genzyme, Cambridge, MA), и ADEPT® (Baxter, Deerfield, IL) [10]. Согласно проведенному ретроспективному анализу по представленным материалам Medline, Embase и Cochrane Library (систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, контролируемые клинические испытания, когортные исследования, мета-анализ) с 1990 по 2009 г. по профилактике спайкообразования с использованием противоспаечных барьеров, были сделаны следующие выводы [11]:

1. Политетрафторэтилена (Gore-Tex) барьер является более эффективным по сравнению с отсутствием любого барьера или окисленной регенерированной целлюлозой в предотвращении адгезии. (I)
2. Интерсид (Interceed) уменьшает спайкообразование как при лапаротомии, так и при лапароскопии, но при условии достижения полного гемостаза. При отсутствии оптимального гемостаза — может увеличить риск адгезии. (II-2)
3. Interceed и Gore-Tex снижают частоту послеоперационных спаек. Они безопасны и эффективны, но не предотвращают образование абсолютно всех спаек. Они также малоэффективны в предотвращении образования сращений в местах выполненного адгезиолиза.
4. Химически модифицированный натрия гиалуронат/карбоксиметилцеллюлоза (Seprafilm) является эффективным в предотвращении спаек. Существует недостаточно данных о влиянии гиалуроната натрия/карбоксиметилцеллюлозы на долгосрочные клинические исходы, такие как рождаемость, хронические тазовые боли или спаечная обструкция тонкой кишки. (II-2).
5. Побочные эффекты от применения противоспаечных барьеров были зарегистрированы с использованием окисленной регенерированной целлюлозы, политетрафторэтилена или натрия гиалуроната/карбоксиметилцеллюлозы. (II-1).
6. Ни один из фармакологических препаратов не доказал свою эффективность в отношении спаек. (III-C).
7. Рекомендовано использовать противоспаечный барьер у пациентов с высоким риском формирования клинически значимых спаек (при эндометриозе, воспалительных заболеваниях тазовых органов, при миомэктомии). (II-2B).

Многие терапевтические средства исследования в приложении к преимущественному влиянию процесса мезотелиальной регенерации над фиброзом в области поврежденной ткани. К ним относятся местное или системное введение противоспаечных препаратов, антибиотиков,

антикоагулянтов, антигистаминных средств, фибринолитиков, прогестагенов, агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, однако ни один из них не может рассматриваться в качестве препарата выбора для профилактики спаечного процесса. К наиболее изученным фармакологическим агентам, уменьшающим спайкообразование, относится рекомбинантный tPA. Экспериментальные исследования свидетельствуют о сокращении процесса формирования сращений и спаек *de novo* при использовании внутрибрюшинного рекомбинантного человеческого tPA при различных способах доставки, без отрицательного влияния на заживление кишечных анастомозов и геморрагических осложнений. Действие tPA локализовано в местах отложения фибрина, поэтому фибринолитическая активность ограничена зоной репарации [66]. Похожие результаты были получены в исследованиях с использованием нейтрализующих антител для PAI-1 [56], TGF β -1 [55], TNF- α и IL-1 [51], IL-6 [26], VEGF [52]. В то же время короткий период полураспада (несколько минут) ограничивает применение данных препаратов в клинике, поскольку фибринолитический эффект необходим в течение достаточно длительного периода (от трех до пяти дней) до полного заживления перитонеальных поверхностей. MCP-1 антитела ингибируют хемотаксис и также успешно используются, но пока только в мышинной модели, для предотвращения образования спаек [12].

Существуют альтернативные стратегии с использованием генной терапии для исправления молекулярных aberrаций, индуцированных хирургической травмой в период ремезотелизации. Так можно влиять на депрессию генов, кодирующих PAI-1, TGF- β 1, HIF-1 α и т. д. [9]. Однако в доступной литературе недостаточно доказательных данных о клинической эффективности данной методики.

Таким образом, предложено и обосновано большое количество методов профилактики спаечной болезни, направленных на патогенетически определенные механизмы развития заболевания, однако до настоящего времени ни один из них не обладает интегрированной, клинически доступной и абсолютной антиадгезивной активностью. Направленность дальнейших исследований требует проведения сравнительного анализа между показателями естественной и патологической перитонеальной репарации в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Антиангиогенная терапия и спаечный процесс в малом тазу: перспективы профилактики и лечения / Бурлев В. А., Дубинская Е. Д., Гаспаров Н. А., Ильясова Н. А. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 4. — С. 25–31.
2. Кондратьева П. Г. Роль ангиогенных и провоспалительных факторов в развитии наружного генитального эндометриоза: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 37 с.
3. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Мынбаев О. А. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика). — М.: Медицина, 1998. — 528 с.
4. Пересада О. А. Внематочная беременность // Медицинские новости. — 2007. — Т. 1, № 2 — С. 7–17.
5. Спаечная болезнь брюшной полости / А. Г. Бебуришвили, А. А. Воробьев, И. В. Михин, И. С. Попова // Эндоскопическая хирургия. — 2003. — № 1. — С. 51–63.
6. Шехтер А. Б., Серов В. В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Архив патологии. — 1991. — № 7. — С. 7–14.
7. Ярмолинская М. И., Молотков А. С., Денисова В. М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. LXI, вып. 1. — С. 113–125.
8. Adamson G. D. The modern role of reproductive surgery // Clin. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 54, N 4. — P. 710–719.
9. Adenovirus-mediated overexpression of human tissue plasminogen activator prevents peritoneal adhesion formation/reformation in rats / Atta H. M., Al-Hendy A., El-Rehany M. A., Dewerchin M., Abdel Raheim S. R., Abdel Ghany H., Fouad R. // Surgery. — 2009. — Vol. 146. — P. 12–17.
10. Adhesion prevention and reduction: current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference / Diamond M. P., Wexner S. D., di Zerega G. S. [et al.] // Surg. Innov. — 2010. — Vol. 17. — P. 183–188.
11. Adhesion prevention in gynaecological surgery/Robertson D., Lefebvre G., Leyland N. [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2010. — Vol. 32, N 6. — P. 598–608.
12. Alpay Z., Saed G. M., Diamond M. P. Postoperative adhesions: from formation to prevention // Semin. Reprod. Med. — 2008. — Vol. 26. — P. 313–321.
13. Becker C. M., D'Amato R. J. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis // Microvasc. Res. 2007. — Vol. 74. — P. 121–130.
14. Berkes E., Bokor A., Rigó J. Current treatment of endometriosis with laparoscopic surgery // Orv. Hetil. — 2010. — Vol. 151, N 28. — P. 1137–1144.
15. Cao J., Zucker S. Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs) URL: www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=11034 (дата обращения: 18.02.2013).
16. Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta (TGF-beta) // Eur. J. Surg. — 1997. — Vol. 577, suppl. — P. 17–23.
17. Chronic pain: an integrated biobehavioral approach/ eds. H. Flor, D. C. Turk London: Informa Healthcare Publishing Group, 2011.
18. De Wilde R. L., Trew G. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert con-

- sensus position // *Gynecol. Surg.* — 2007. — Vol. 4, N 3. — P. 161–168.
19. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions / Chegini N., Kotseos K., Zhao Y. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 16. — P. 1291–1300.
 20. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C relevance to inflammation in rheumatoid arthritis / Xue M. [et al.] // *Arthritis Rheumatism.* — 2007. — Vol. 56, N. 9. — P. 2864–2874.
 21. Differential regulation of mesothelial cell fibrinolysis by transforming growth factor beta 1 / Falk P., Ma C., Chegini N., Holmdahl L. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2000. — Vol. 60. — P. 439–447.
 22. *DiZerega G.S., Tulandi T.* Prevention of intra-abdominal adhesions in gynaecological surgery // *Reprod. Biomed. Online.* — 2008. — Vol. 17. — P. 303–306.
 23. *DiZerega G.S.* Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation // *Peritoneal surgery/ed. Di Zerega G.S.* — New York: Springer Verlag, 2000. — P. 3–37.
 24. Dynamics of the matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-8 in acute open human dermal wounds / Nwomeh B. C., Liang H.-X., Diegelmann R.F. [et al.] // *Wound Repair Regen.* — 1998. — Vol. 6, N 2. — P. 127–134.
 25. Effect of collagen turnover and matrix metalloproteinase activity on healing of venous leg ulcers / Meyer F.J., Burnand K.G., Abisi S. [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95, N 3. — P. 319–325.
 26. Effects of IL-6 and its neutralising antibodies on peritoneal adhesions formation and wound healing/Saba A., Kaida A., Godziachvili V. [et al.] // *Am. Surg.* — 1996. — Vol.62. — P. 569–772.
 27. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis/Kim W.-U. [et al.] // *Arthritis res. Ther.* — 2005. — Vol. 7. — P. R71–R79.
 28. Expression of gelatinase (MMP-2) in diabetic and non-diabetic wounds / Lobman R., Ambrosch A., Schultz G. [et al.] // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 4, suppl. 1. — P. 44.
 29. Expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in adenomyosis / Ulukus E. C. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20, N 10. — P. 2958–2963.
 30. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions / Chegini N., Kotseos K., Zhao Y. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 76. — P. 1212–1219.
 31. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 during early human wound healing / Salo T., Makela M., Kylmaniemi M. [et al.] // *Lab. Invest.* — 1994. — Vol. 70. — P. 176–182.
 32. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? / Gutt C. N., Oniu T., Schemmer P., Mehrabi A., Büchler M. W. // *Surg. Endosc.* — 2004. — Vol. 18. — P. 898–906.
 33. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRH-a-regulated mechanisms reducing adhesion formation / Sharpe-Timms K.L., Zimmer R.L., Jolliff W.J. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 69. — P. 916–923.
 34. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer disease/Machado D.E. [et al.] // *J. Experimental Clin. Cancer Res.* — 2010. — Vol. 29, N 4.
 35. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors, and cathepsin-D in ovarian endometriosis: correlation with severity of disease / Protopapas A., Markaki S., Mitsis T. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94, N 6. — P. 2470–2472.
 36. International Society for Fibrinolysis and Proteolysis URL: <http://www.fibrinolysis.org>. (дата обращения: 18.02.2013).
 37. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / Jacobson T.Z., Duffy J.M., Barlow D., Farquhar C., Koninckx P.R., Olive D. // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2010. — Vol. 1.
 38. *Lozeau A.M., Potter B.* Diagnosis and management of ectopic pregnancy // *Am. Fam. Physician.* — 2005. — Vol. 72, N 9. — P. 1707–1714.
 39. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions / Cahill R.A., Wang J.H., Soohkai S., Redmond H.P. // *Surgery.* — 2006. — Vol. 140. — P. 108–112.
 40. Matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) is related to migration of keratinocytes / Makela M., Larjava H., Pirila E. [et al.] // *Exp. Cell Res.* — 1999. — Vol. 251. — P. 67.
 41. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing / Muller M., Trocme C., Lardy B. [et al.] // *Diabet Med.* — 2008. — Vol. 25, N 4. — P. 419–426.
 42. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation/Manicone A.M., McGuire J.K. // *Sem. Cell Dev. Biol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 34–41.
 43. *Mutsaers S.E.* Mesothelial cells: Their structure, function and role in serosal repair // *Respirology.* — 2002. — Vol. 7. — P. 171–191.
 44. *Parker M.C.* Epidemiology of adhesions: the burden // *Hosp. Med.* — 2004. — Vol. 65. — P. 330–336.
 45. Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions / Cheong Y. C., Shelton J.B., Laird S.M. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79. — P. 1168–1175.
 46. Peritoneal fluid in patients with endometriosis / Zhang X. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 13. — P. 135–140.
 47. Peritoneal fluid interleukin-6 in women with chronic pelvic pain / Rapkin A., Morgan M., Bonpane C., Martinez-Maza O. // *Fertil. Steril.* — 2000. — Vol. 74, N 2. — P. 325–328.
 48. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation / Cheong Y. C., Laird S. M., Li T. C. [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2001. — Vol. 7. — P. 556–566.
 49. Pitsos M. Kanakas N. The role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Endometriosis // *Reproductive Sciences.* — 2009. — Vol. 16, N 8. — P. 717–726.

50. Postoperative abdominal adhesions-awareness of UK gynaecologists — a survey of members of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists / Trew G., Cooke I., Lower A., McVeigh E. // *Gynecological Surgery*. — 2009. — Vol. 6. — P. 25–37.
51. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation / Kaidi A.A., Nazzal M., Gurchumelidze T., Ali M.A., Dawe E.J., Silva Y.J. // *Am. Surg.* — 1995. — Vol. 61. — P. 569–572.
52. Prevention of postoperative adhesions by an antibody to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in a murine model / Saltzman A.K., Olson T.A., Mohanraj D. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 174. — P. 1502–1506.
53. Puerarin suppresses invasion and vascularization of endometriosis tissue stimulated by 17 β -estradiol / Wang D. [et al.] // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6, N 9.
54. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers / Ladwig G.P., Robson M.C., Liu Ran [et al.] // *Wound Repair. Regen.* — 2002. — Vol. 10, N 1. — P. 26–37.
55. Recombinant human decorin inhibits TGF-beta1-induced contraction of collagen lattice by hypertrophic scar fibroblasts / Zhang Z., Garron T.M., Li X.J. [et al.] // *Burns*. — 2009. — Vol. 35. — P. 527–537.
56. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1/Falk K., Björquist P., Strömqvist M., Holmdahl L. // *Br. J. Surg.* — 2001. — Vol. 88. — P. 286–289.
57. Role of a mini-invasive approach in the diagnosis and treatment of tubo-peritoneal infertility as an alternative to IVF / Marana R., Ferrari S., Merola A. [et al.] // *Minerva Ginecol.* — 2011. — Vol. 63, N 1. — P. 1–10.
58. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis / Othman E. E-D., Hornung D., Salem H.T. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2008. — Vol. 137. — P. 240–246.
59. *Slemp, A.E., Kirschner, R.E.* Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2006. — Vol. 18. — P. 396–402.
60. *Swank D.J., Hop W.C., Jeekel J.* Reduction, regrowth, and de novo formation of abdominal adhesions after laparoscopic adhesiolysis: a prospective analysis // *Dig Surg.* — 2004. — Vol. 21, N 1. — P. 66–71.
61. Temporal activity of plasminogen activators and matrix metalloproteinases during cutaneous wound repair / Arumugam S., Jang Y.C., Chen-Jensen C. [et al.] // *Surgery*. — 1999. — Vol. 125. — P. 687.
62. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study / Cheong Y.C., Laird S.M., Shelton J.B. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17, N 4. — P. 1039–1045.
63. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions / Ivarsson M.L., Bergström M., Eriksson E., Risberg B., Holmdahl L. // *Br. J. Surg.* — 1998. — Vol. 85. — P. 1549–1554.
64. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90. — P. 260–269.
65. Tumor necrosis factor alpha secretion by peritoneal macrophages in patients with endometriosis / Richter O.N. [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2005. — Vol. 271. — P. 143–147.
66. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation / Hellebrekers B.W., Trimbos-Kemper T.C., Trimbos J.B., Emeis J.J., Kooistra T. // *Fertil. Steril.* — 2000. — Vol. 74. — P. 203–212.
67. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circulation Research*. — 2003. — Vol. 92. — P. 827–839.
68. *Watson A., Vandekerckhove P., Lilford R.* Techniques for pelvic surgery in subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2.
69. Wound repair and regeneration / Gurtner G.C. [et al.] // *Nature*. — 2008. — Vol. 453. — P. 314–321.
70. *Yager D.R., Benedict C., Nwomeh M.D.* The proteolytic environment of chronic wounds // *Wound Repair and Regeneration*. — 1999. — Vol. 7, N 6. — P. 433–441.
71. *Zaja-Milatovic S., Richmond A.* CXC chemokines and their receptors: A case for a significant biological role in cutaneous wound healing // *Histol. Histopathol.* — 2008. — Vol. 23, N 11. — P. 1399–1407.

Статья представлена В.Ф. Беженарем,
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

THE MODERN APPROACH TO THE PROBLEM OF ADHESIVE DISEASE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Shatova Ye. S.

■ **Summary:** Whatever reasons of adhesions are, ones are a major cause of pelvic pain, infertility and ovarian failure. Though the researches of the pathophysiological mechanisms of growth of adhesions are going on the attempts to determine effective methods to prevent adhesions do not rule to expected results. Advances in molecular biology identify number of biologically active molecules that regulate the inflammatory response, angiogenesis and tissue reconstruction. Those are crucial for normal peritoneal wound healing or for growth of tissue fibrosis.

■ **Key words:** adhesion; wound healing; angiogenesis; peritoneal fluid; matrix metalloproteinases; cytokins.

■ Адрес автора для переписки

Шатова Евгения Станиславовна — аспирант СПбГУ. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8а.
E-mail: eugenia.shatova@gmail.com.

Shatova Yevgeniya Stanislavovna — graduate, St.-Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Vasilyevskiy ostrov, 21-ya liniya, 8a, Russia. E-mail: eugenia.shatova@gmail.com.