

УДК 618.31-089.168-007.274-092

ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Доц. М. Н. КОЗУБ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Обзор литературы посвящен проблемам трубной беременности. Изложены причины, патогенез спайкообразования, частота его развития после лапаротомических и лапароскопических операций. Рассмотрено влияние сальпингэктомии на последующую функцию яичников и качество жизни пациенток. Описаны противовоспалительные средства, их эффективность, недостатки, обоснована разработка новых подходов к оперативному лечению, профилактике спайкообразования интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трубная беременность, патогенез послеоперационного спайкообразования, противовоспалительные средства.

Частота внематочной беременности в странах Европы составляет 1% от общего количества беременностей, а в Украине — 15,4 на 1000, соотношение маточной и эктопической беременностей — 1:100 [1, 2]. Больные с трубной беременностью составляют 25–47% всех пациенток, госпитализированных в стационар [3]. На эктопическую беременность, развившуюся после лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), приходится от 2,0 до 12,4% [4].

Трубная беременность занимает 93,0–98,5% в структуре внематочной беременности, ее соотношение в правой и левой трубах — 6:5. Беременность в интрамуральной части маточной трубы наблюдается в 2–4% случаев, в истмической — в 12,0–13,4%, в ампулярной — в 78,0–83,6%, в воронковой — 3–5% случаев. Шеечная беременность отмечается в 10,7%, брюшная — в 0,8–1,1%, яичниковая — в 0,8% случаев [5].

Факторами риска предшествующего трубной беременности спайкообразования являются: предыдущий лапаротомный доступ, выполнение миомэктомии, адгезиолизиса во время оперативного вмешательства, экстренность предшествующей

операции, дренирование брюшной полости, наличие специфических инфекций в анамнезе, осложнений имевшихся ранее беременностей и родов [6].

К главным этиологическим факторам возникновения внематочной беременности относятся: структурные изменения маточных труб (инфекции половых органов, передаваемые половым путем; стерилизация маточных труб, операции на маточных трубах, включая хирургическое лечение трубной беременности); гормональные (ЭКО, индукция овуляции, задержка овуляции, гормональная контрацепция), внутриматочные контрацептивы, прочие факторы (гипоплазия желтого тела, эндометриоз, врожденные аномалии матки, перекрестная миграция яйцеклетки, оксидантный стресс) [7, 8].

Наличие инфекции в полости малого таза повышает риск развития эктопической беременности в 6 раз. У 67,5–76% пациенток с внематочной беременностью в анамнезе отмечались различные гинекологические воспалительные заболевания, а именно: воспалительные процессы преимущественно хламидийной и трихомонадной этиологии в матке — у 25,4%, в придатках матки — у 35,4%, кольпиты — у 36,8% женщин. В 57,9% случаев

выявляются сочетанные инфекции: уреоплазмоз в сочетании с микоплазмозом — у 21,1%, уреоплазмоз с хламидиозом — у 18,4% пациенток [9]. При бактериологическом обследовании содержимого маточных труб у 45–80% женщин с внематочной беременностью обнаруживаются антихламидийные антитела и антитела к гонококкам [10]. Инфекции, способствующие формированию tuboовариального абсцесса, приводят к возникновению внематочной беременности у 11% женщин репродуктивного возраста [11].

У 40–52% пациенток основной причиной трубной имплантации является органическая патология маточной трубы в виде ее рубцово-воспалительных изменений, в связи с чем образуются пери- и интратубарные спайки, которые создают механическое препятствие для продвижения эмбрионального комплекса к матке. Второй фактор — дистрофические изменения в эндосальпинксе (в эпителиоцитах и реснитчатом эпителии), обуславливающие увеличение адгезивного компонента взаимодействия плодного яйца со слизистой. Цитокины в период острого воспаления определяют процесс слипания ресничек, гибель и десквамацию эпителиоцитов. Помимо этого, воспалительный процесс часто распространяется на мышечную и серозную оболочки и вызывает поражение нервно-мышечных элементов, тем самым нарушая сократительную функцию маточной трубы [12, 13].

Любые оперативные вмешательства на органах малого таза становятся фактором риска развития эктопической беременности в связи со спаечным процессом в послеоперационном периоде. Частота развития внематочной беременности после аппендэктомии увеличивается в 7 раз, а наличие опухолей матки и яичников, протекающих на фоне дисбаланса уровня эстрогенов, прогестерона, негативно влияют на сократительную функцию маточных труб, что может быть причиной внематочной беременности.

Реконструктивно-пластические операции на маточных трубах при бесплодии способствуют возникновению внематочной беременности в послеоперационном периоде у 15,0–27,0% пациенток. [14].

При хирургическом лечении у 61,3% пациенток с трубной беременностью выполняется сальпингэктомия, которая у 32% женщин приводит к нарушению кровоснабжения яичника с развитием его функциональной неполноценности в послеоперационном периоде, что может стать причиной сочетанного бесплодия [15, 16].

После проведения ЭКО наиболее частыми локализациями плодного яйца являются интерстициальный и истмический отделы маточной трубы [17].

Курение по данным ВОЗ увеличивает риск развития внематочной беременности на 2,2–4,0% [18].

У пациенток с трубной беременностью на фоне дисбаланса в клеточном звене иммунитета, повышения уровня активированных Т-лимфоцитов и моноцитарно-макрофагальной недостаточности наблюдается повышение содержания в сыворотке

периферической крови ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α , фибронектина и снижение ИЛ-4 [12]. Установлено, что при трубной беременности во вневорсинчатом цитотрофобласте (ЦТ) якорных ворсин, в интерстициальном ЦТ и в ЦТ щеточных островков присутствует экспрессия мРНК ММП-2, ее предполагаемого активатора ММП мембранного типа 1 и субстрата ММП-2 — коллагена IV типа. При физиологических процессах ангиогенные факторы роста находятся в физиологическом равновесии, а при большинстве патологических процессов наблюдается избыточный ангиогенез, являющийся патогенетическим механизмом многих заболеваний [19]. В многочисленных работах подчеркивается то, что одним из активаторов ангиогенеза в органах репродуктивной системы женщин является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), который, наряду с индукцией ангиогенеза, повышает проницаемость сосудистой стенки [20]. В последнее время в литературе значительное внимание уделяется запрограммированной гибели клеток — апоптозу, при участии которого осуществляется имплантация, децидуальная трансформация эндометрия и эмбриональное развитие. При трубной беременности, в отличие от маточной, признаки апоптоза выявляются главным образом в ворсинках. Агрессивные свойства вневорсинчатого ЦТ, проникающего в мышечный слой стенки трубы и приводящего к ее разрыву, могут быть в значительной степени связаны с нарушением регуляции апоптоза. В регулировании апоптоза одним из центральных контролирующих генов является bcl-2, действие которого состоит в защите клеток от апоптоза. В исследовании E. Kucera et al. (2000) с использованием иммуногистохимического метода с последующим количественным анализом было установлено достоверное повышение уровня bcl-2 в синцитиотрофобласте в случаях трубной беременности, завершившейся разрывом стенки трубы. Полученные данные отражают неограниченную активность клеток вневорсинчатого ЦТ при этом осложнении. Некоторые авторы отмечают, что трофобласт при эктопической беременности отличается повышенной агрессивностью, и сравнивают его прогрессию с опухолевым ростом. По данным R. H. Hunter (2002), в 70% случаев разрыва трубы при гистологическом исследовании наблюдалась глубокая инвазия трофобласта в стенку маточной трубы, тогда как при трубном аборте это происходило лишь в 8% случаев [21].

Этиологическими факторами образования спаек в послеоперационном периоде у пациенток с трубной беременностью являются: экстренность оперативного вмешательства, наличие крови в брюшной полости, использование карбоксиперитонеума во время лапароскопического вмешательства, механическое, химическое, физическое, инфекционное воздействие на брюшину. Травмирующее влияние этих факторов приводит к ишемии брюшины, способствующей снижению местной фибринолитической активности ткани (ингибирование фи-

бринолиза ингибиторами активатора плазминогена PAI1, PAI2, которые образуются при хирургической травме) с последующей воспалительной реакцией и эндотелиальной дисфункцией [22]. Затяжное посттравматическое воспаление приводит к развитию длительной гипоксии, усугубляющей повреждение регенерирующих тканей в результате гидролиза фосфолипидного слоя брюшины. Продукты распада потенцируют выделение росткового фактора (TGF- β), ингибирующего активность коллагеназы, локального фибринолиза и роста мезотелиальных клеток, тем самым стимулируя пролиферацию и синтез коллагена и фибробластов [23]. При снижении фибринолитической активности брюшины сращения между органами брюшной полости персистируют за счет накопления в них фибробластов, прорастания капилляров и переходят в фиброзные соединительнотканые спайки. Тканевыми ответами на повреждение брюшины являются включение каскадного механизма воспаления, регенерации и фиброза, направленных на ремезотелизацию дефекта. Решающее значение для исхода воспалительного и регенераторного процессов имеет система локальной клеточной регуляции, а именно — цитокины ИЛ-10, ФНО, СЭФР, которые регулируют функциональную активность фибробластов, являются клетками-эдгекторами во время образования соединительнотканых спаек [24].

Кроме этого, развитие спаечного процесса при трубной беременности обусловлено активностью N-ацетилтрансферазы, наличием гиперэстрогемии, которая является триггером ангиогенеза и способствует процессам спайкообразования [25, 26].

В основе патогенеза формирования перитонеальных спаек лежит процесс образования фибринового матрикса, который представляет собой белое, липкое вещество, состоящее из лейкоцитов, эритроцитов, эндотелия, тучных клеток, продуктов распада клеток. Формирование матрикса проходит в несколько этапов: сначала фибриноген вступает в реакцию с тромбином, в результате чего образуется фибрин-мономер, который далее полимеризуется, затем фибрин-полимер реагирует с фибринстабилизирующим фактором (двенадцатый фактор свертывания крови — F XII) в присутствии ионов кальция, становится нерастворимым, связывается с белками, в том числе с фибронектином, и рядом аминокислот. В результате формируется гемообразный матрикс из фибрина, который образует каркас для формирования перитонеальных спаек. К основным факторам гемостаза, которые участвуют в процессе спайкообразования и связаны с тромбофилиями, относят: фибриноген (FBC),

второй фактор свертывания (F II), пятый фактор свертывания крови (FV), ингибитор активатора плазминогена первого типа (PAI-1), седьмой фактор свертывания крови (F VII), тринадцатый фактор свертывания крови (F XIII) [25, 27].

Выпотевание серозно-геморрагического экссудата через поврежденную поверхность брюшины, коагуляция белковых комплексов с переходом фибриногена в фибрин уже через 10 мин приводят к формированию фибриновой сети, которая полностью формируется в течение 2 ч, а через 3 ч травмированная серозная поверхность слипается с окружающими тканями. На завершающей стадии пролиферации происходит отграничение серозной поверхности от свободной брюшной полости макрофагами и лимфоцитами. Макрофагальные биологически активные вещества стимулируют размножение фибробластов и активируют ангиогенез. Одним из основных условий нормальной регенерации брюшины является сохранение фибринолитической активности мезотелия, в результате чего в течение 24–72 ч происходит лизис фибриновых сращений [23].

Спаечный процесс после лапаротомических операций по поводу трубной беременности во время повторной лапароскопии обнаруживается у 94–100%, а после лапароскопических — у 81% пациенток [28, 29], что является причиной повторной трубной беременности в 7–27% случаев [30].

Применение рингера лактата, сепрафильма, адепта, мезогеля, спрейгеля, гиалуроната натрия, матрицы «Сурджифло» для профилактики спаечного процесса интраоперационно, а также дис-трептазы в раннем послеоперационном периоде без воздействия на все звенья патогенеза их образования не обеспечивает 100%-ный противоспаечный эффект, а уменьшает частоту развития послеоперационного спаечного процесса до 31,3–40,0% и способствует восстановлению репродуктивной функции у 51–67,5% пациенток [1, 31–34], в связи с чем у 32,5–49,0% пациенток репродуктивная функция может быть восстановлена с использованием дополнительных репродуктивных технологий, эффективность которых не превышает 30% [35].

Таким образом, поиск новых подходов к профилактике развития спаечного процесса у больных с трубной беременностью в послеоперационном периоде должен включать применение малоинвазивных методик хирургического лечения, современных противоспаечных средств и препаратов с антиоксидантным эффектом, что позволит уменьшить его развитие и будет способствовать повышению в целом качества жизни пациенток и демографических показателей в Украине.

Список литературы

1. Чайка В. К. Реабилитация репродуктивной функции после органосохраняющих операций по поводу трубной беременности / В. К. Чайка, Е. Н. Носенко, Р. Б.-Л. Гарсали // Проблемы, достижения и пер-

спективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды КГМУ им. С. И. Георгиевского.— 2008.— Т. 144, ч. III.— С. 253–255.

2. *Ismail A.* Retained term tubal ectopic pregnancy / A. Ismail, AI-Badawi, Togas Tulandi // *Gynecological Surgery*.— 2011.— Vol. 8, № 3.— P. 363–364.
3. *Aboyeji A. P.* Heterotopic pregnancy: a case report / A. P. Aboyeji, A. A. Fawole, T. O. Adeniyi // *Niger J. Med.*— 2010.— Vol. 10, № 1.— P. 37–38.
4. A case of bilateral tubae pregnancy after IVE-ET / E. Kovachev, I. Kozovski, S. Ivanov [et al.] // *Akusherstvo and ginekologia*.— 2013.— № 52.— P. 33–37.
5. *Чернова И. С.* Репродуктивная функция женщин после лечения эктопической беременности / И. С. Чернова, Л. В. Адамян, А. В. Козаченко // *Материалы III Междунар. конгр. по репродуктивной медицине*.— М.: МедиаСфера, 2009.— С. 263.
6. *Дубинская Е. Д.* Тазовые, перитонеальные спайки (этиология, патогенез, диагностика, профилактика): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук; спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е. Д. Дубинская.— М., 2012.— 34 с.
7. *Островська С. О.* Оцінка ефективності реабілітаційних заходів у жінок після хірургічного лікування позаматкової вагітності / С. О. Островська, А. І. Чубатий // *Таврический медико-биологический вестн.*— 2011.— Т. 14, № 3, ч. 2 (55).— С. 145–148.
8. Oxidative status and serum prolidase activity in tubal ectopic pregnancy / N. Hilali, N. Aksoy, M. Vural [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.*— 2013.— № 63 (2).— P. 169–172.
9. Examination of possible role of the chlamydial stress proteins in pathogenesis of ectopic pregnancy / M. Vivoda, B. Arsić, E. Garalejić [et al.] // *Srp. Arh. Celok. Lek.*— 2014.— № 142 (1–2).— P. 54–58.
10. *Bennett S.* Screening and diagnostic practices for chlamydia infections in New Zealand / S. Bennett, A. McNicholas, N. Garrett // *N. Z. Med. J.*— 2010.— Vol. 114, № 1137.— P. 349–352.
11. *Кулаков В. И.* Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии, эффективность лечения / В. И. Кулаков, Т. В. Овсянникова // *Проблемы репродукции*.— 2010.— № 2.— С. 35–38.
12. *Носенко Е. Н.* Особенности иммунологической и цитокиновой реактивности у пациенток с трубной беременностью. Реабилитация репродуктивной функции после органосохраняющих операций по поводу трубной беременности / Е. Н. Носенко, О. Л. Гарсали // *Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України*.— К.: Інтермед, 2008.— С. 422–425.
13. Risk factors for tubal infertility: influence of history of prior pelvic inflammatory disease / B. A. Mueller, V. Lus-Jimener, J. R. Daling [et al.] // *Sex Trans. Dis.*— 2011.— № 19.— P. 28–34.
14. Intra-abdominal Adhesions / D. Druggman, G. Tchartchian, M. Wallwiener [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.*— 2010.— № 107 (44).— P. 769–775.
15. Особенности интраовариального кровотока после операции на маточных трубах / А. Д. Соломатина, Н. В. Сикорская, О. Н. Курбатная, Л. В. Затонских // *Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве*.— М.: Пантори, 2002.— С. 215–216.
16. *Aboud E.* Nine year survey of 138 ectopic pregnancies / E. Aboud, C. Chaliha // *Archives of Gynecology & Obstetrics*.— 2010.— Vol. 261, № 2.— P. 83–87.
17. *Goker E. N.* Unilateral ectopic twin pregnancy following an IVF cycle / E. N. Goker, E. Tavmergen, H. T. Ozcakar // *J. Obstet. Gynaecol. Res.*— 2010.— Vol. 27, № 4.— P. 213–215.
18. *Roth L. K.* Risks of smoking to reproductive health: assessment of women's knowledge / L. K. Roth, H. S. Taylor // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2010.— Vol. 184, № 5.— P. 934–949.
19. *Бурлев В. А.* Ангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее / В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, Н. А. Ильясова // *Пробл. репродукции*.— 2005.— № 6.— С. 14–20.
20. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации / Л. А. Никитина, Е. М. Демидова, В. Е. Радзинский, Б. С. Демидов // *Акуш. и гинекол.*— 2007.— № 3.— С. 5–10.
21. *Кириченко А. К.* Современные представления о патогенезе трубной беременности / А. К. Кириченко, А. П. Милованов, М. И. Базина // *Проблемы репродукции*.— 2004.— № 2.— С. 15–18.
22. *Braun K. M.* The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity / K. M. Braun, M. P. Diamond // *Semin. Pediatr. Surg.*— 2014.— № 23 (6).— P. 336–343.— doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.004. Epub 2014 Aug 23.
23. *Минаева Е. А.* Интраоперационный метод лечения и профилактики спаечной болезни малого таза у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук; спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е. А. Минаева.— Волгоград, 2014.— 20 с.
24. *Pigott R.* The Adhesion Molecule / R. Pigott, Ch. Power // *Facts Book. Academic Press*.— New York, 2011.— P. 127–129.
25. *Суліма Г. М.* Перитонеальні тазові спайки у жінок репродуктивного віку: діагностика і тактика лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / Г. М. Суліма.— К., 2014.— 43 с.
26. Спаечная болезнь органов малого таза и брюшной полости / В. Л. Дронова, Е. В. Луценко, Р. С. Теслюк, М. И. Насташенко // *Эндокринология*.— 2014.— № 3 (17).— С. 22–28.
27. *Черкасский А. В.* Генетические аспекты формирования послеоперационного спаечного процесса придатков матки и его прогнозирование: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук; спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / А. В. Черкасский.— Челябинск, 2014.— 21 с.
28. *Фаткуллин И. Ф.* Ранняя профилактика спаечного процесса после хирургического лечения трубной беременности / И. Ф. Фаткуллин, М. И. Мазитова, Л. Н. Ягудина // *Гинекология*.— 2002.— № 1.— С. 33–34.
29. *Bolnick A.* Postoperative Adhesions as a Consequence of Pelvic Surgery / A. Bolnick, J. Bolnick, M. P. Diamond // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2014 Dec 12.— pii: S1553-4650(14)01601-X. doi: 10.1016/j.jmig.2014.12.009. [Epub ahead of print].
30. *Козуб М. Н.* Трубная беременность: этиология, патогенез, психофизиологические и хирургические аспекты ее лечения (обзор литературы) / М. Н. Ко-

- зуб, Н. И. Козуб, М. Ю. Климова // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2011.— С. 449–458.
31. Щербина І. М. Профілактика спайкового процесу при ендоскопічних втручаннях в гінекологічній практиці / І. М. Щербина, В. В. Лазуренко, О. В. Мерцалова // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2012.— № 1.— С. 84–86.
32. Санов І. А. Оптимизация лечения трубной беременности с применением селективной лазеротерапии / И. А. Санов, Н. А. Чунихина // Мать и дитя.— М., 2014.— С. 321–322.
33. A direct comparison of seprafilm, adept, intercoat, and spraygel for adhesion prophylaxis / T. K. Rajab, M. Wallwiener, C. Planck [et al.] // J. Surg. Res.— 2010.— Vol. 15, № 161 (2).— P. 246–249.
34. Caballero J. Effect of Ringer's lactate and fibrin glue on postsurgical adhesions / J. Caballero, T. Tulandi // J. Reprid. Med.— 2011.— Vol. 37.— P. 141–143.
35. Юзько О. М. Клінічно-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя / О. М. Юзько, Т. А. Юзько // Буковинський мед. вісн.— 2011.— Т. 15, № 3 (59).— С. 135–137.

ОСОБЛИВОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО СПАЙКОУТВОРЕННЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ТРУБНОЮ ВАГІТНІСТЮ

М. М. КОЗУБ

Огляд літератури присвячено проблемам трубної вагітності. Викладено причини, патогенез спайкоутворення, частоту його розвитку після лапаротомічних і лапароскопічних операцій. Розглянуто вплив сальпінгектомії на подальшу функцію яєчників і якість життя пацієнток. Описано протиспайкові засоби, їх ефективність, недоліки, обґрунтовано розробку нових підходів до оперативного лікування, профілактики спайкоутворення інтраопераційно і в ранньому післяопераційному періоді.

Ключові слова: трубна вагітність, патогенез післяопераційного спайкоутворення, протиспайкові засоби.

THE CHARACTERISTICS OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION IN PATIENTS WITH TUBAL PREGNANCY

M. M. KOZUB

This review covers the questions of tubal pregnancy. The causes, pathogenesis of adhesion formation and the frequency of its development after laparotomy and laparoscopic surgery are described. The impact of salpingectomy on the subsequent ovarian function and the quality of life of patients is featured. Anticommissural remedies, their effectiveness and disadvantages are described; development of new approaches to surgical treatment and prevention of adhesions during the surgery and in early postoperative period is substantiated.

Key words: tubal pregnancy, pathogenesis of postoperative adhesions, anticommissural remedies.

Поступила 06.10.2015