

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ «ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ПЕРЕХОДОВ» В РАЗВИТИИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В ГИНЕКОЛОГИИ**Ш. А. Зуфарова¹, И. Э. Эшдавлатов²**¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент,²Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: женщины, спаечная болезнь, патогенез, матриксные металлопротеиназы, фактор некроза опухоли.

Tayanch soʻzlar: ayollar, bitishmali kasallik, patogenez, matrissali metalloproteinazalar, oʻsma nekrozi omillari.

Key words: women, adhesive disease, pathogenesis, matrix metalloproteinases, tumor necrosis factor.

В статье приведены данные участия «эпителиально-мезенхимальных переходов» в патогенетическом механизме развития спаечного процесса у женщин, перенесших гинекологические оперативные вмешательства. Доказан патогенетический механизм участия матриксных металлопротеиназ-2 и 9 и фактора некроза опухоли-а в развитии спаечного процесса у женщин, перенесших гинекологические хирургические вмешательства. Высокие их показатели свидетельствуют о разрушающем воздействии на внеклеточный матрикс, создающим условия для развития спаечного процесса за счет нарастания фиброзной ткани. Установлен диапазон уровней MMP-2 >400 пкг/мл, MMP-9 >350 пкг/мл и ФНО-α >45 пкг/мл в определении риска развития спаечных процессов после осуществленных гинекологических операций.

GINEKOLOGIYADA JARROHLIK ARALASHUVLAR PAYTIDA BITISHMALI KASALLIKNING RIVOJLANISHIDA "EPITELIYA-MEZENXIMAL OʻTISHLAR"NING PATOGENETIK MEKANIZMLARI**Sh. A. Zufarova¹, I. E. Eshdavlatov²**¹Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, Toshkent,²Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Maqolada ginekologik jarrohlik aralashuvlardan oʻtgan ayollarda bitishmalar rivojlanishining patogenetik mexanizmida "epitelial-mezenximal oʻtishlari" ning ishtiroki haqida maʼlumotlar keltirilgan. Ginekologik jarrohlik amaliyotidan oʻtgan ayollarda bitishmalar rivojlanishida matrissali metalloproteinazalar-2 va 9 va oʻsma nekrozi omili-a ishtirokining patogenetik mexanizmi isbotlangan. Ularning yuqori koʻrsatkichlari hujayradan tashqari matrissaga halokatli taʼsir koʻrsatadi, tolali toʻqimalarning oʻsishi tufayli bitishmalar rivojlanishi uchun sharoit yaratadi. Ginekologik operatsiyalardan keyin bitishmalar rivojlanish xavfini aniqlashda MMP-2 >400 pkg/ml, MMP-9 >350 pkg/ml va TNF-α >45 pkg/ml darajalari diapazoni belgilangan.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF "EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITIONS" IN THE DEVELOPMENT OF ADHESIVE DISEASE DURING SURGICAL INTERVENTIONS IN GYNECOLOGY**Sh. A. Zufarova¹, I. E. Eshdavlatov²**

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent,

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

The article presents data on the participation of "epithelial-mesenchymal transitions" in the pathogenetic mechanism of adhesion process development in women who have undergone gynecological surgeries. The pathogenetic mechanism of participation of matrix metalloproteinases-2 and 9 and tumor necrosis factor-α in the development of adhesions in women who have undergone gynecological surgeries has been proven. Their high levels indicate a destructive effect on the extracellular matrix, creating conditions for the development of adhesions due to the growth of fibrous tissue. The range of levels of MMP-2 > 400 pg/ml, MMP-9 > 350 pg/ml and TNF-α > 45 pg/ml in determining the risk of adhesions after gynecological surgeries has been established.

В настоящее время спаечный процесс является актуальной проблемой, которая возникает при хирургических гинекологических вмешательствах и развивается в 75-93% [4, 9, 11]. Примерно в 70% случаях спайки локализуются в яичниках, в 20,0% случаях – в маточных трубах, в 8,0% - это тело матки, в 7,0% - пазадиматочное пространство [2, 5]. Некоторыми исследователями установлено, что при различных гинекологических оперативных вмешательствах без проведения противоспаечных мероприятий спайки развиваются в 87,0% случаях, тогда как при использовании противоспаечной тактики в 21,0%. [4, 6, 8].

Как известно послеоперационный спаечный процесс (ПСП) органов малого таза у женщин является одним из факторов риска развития трубно-перитонеального бесплодия [14, 15], а также эктопической беременности [6, 10] и причинами хронических тазовых болей [10, 14]. Данный факт свидетельствует о том, что у женщин снижается качество жизни [1, 3, 8], а экономические затраты существенно увеличиваются как для пациентки,

так и для системы здравоохранения. [9, 11, 13].

В последнее время увеличилось количество научных исследований, касающихся «эпителиально-мезенхимальных переходов» (ЭМП), которые играют важную роль в развитии заболеваний сопровождающихся фиброзом органов. Некоторые исследователи доказали, что «... ЭМП 2-го типа эпителиальные клетки (клетки почечных канальцев, альвеолярного эпителия, гепатоциты) превращаются в фибробласты и миофибробласты, образующие впоследствии волокна экстрацеллюлярного матрикса» [12]. Также исследователями установлено, что хроническое течение воспалительного процесса является предиктором в развитии органного фиброза и триггером в стимуляции ЭМП.

В организме взрослого человека ЭМП отмечается при заживлении ран, этот процесс сопровождается миграцией кератиноцитов с края повреждения. В процессе ЭМП принимают участие провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α за счет увеличения содержания костного морфогенетического белка-2. В результате доказанности данного факта в исследованиях, проведенных ранее установлено, что «... реактивация процесса ЭМП может также происходить как попытка контроля воспалительного ответа и заживления поврежденных тканей, однако сложность регуляции ЭМП и его взаимосвязи с хроническим воспалением часто приводит к неадекватности ЭМП и как следствие развитию патологического фиброза. В ходе эпителиально-мезенхимальной трансформации клетки эпителия отделяются от базальной пластинки и начинают разрушать коллаген IV, ламинин, нидоген, из которых она построена». [7, 12] В результате наблюдается выработка высокого содержания матриксных металлопротеиназ 2 и 9, которые в свою очередь способствуют образованию структурных дефектов ткани, а в частности профибротические функции ткани.

В связи с вышеизложенным, изучение «эпителиально-мезенхимальных переходов» в развитии спаечной болезни при хирургических вмешательствах в гинекологии является дискуссионной проблемой и может служить прогностическим предиктором в развитии спаечной болезни.

Цель исследования: оценить роль уровня фактора некроза опухолей α (ФНО α) и матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9) в развитии спаечной болезни при хирургических вмешательствах в гинекологии.

Материалы и методы исследования: проведено комплексное сравнительное иммуногическое исследование ФНО- α и матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9) у 60 пациенток после проведенных гинекологических операций с целью оценки их роли в качестве предикторов в развитии спаечных процессов, из них у 30 пациенток установлен спаечный процесс в малом тазу (N73.6 по МКБ-10; основная группа) и 30 женщин без спаечного процесса (группа сравнения). Группу контроля при этом составили 20 женщин, относящиеся к I группе здоровья.

Проведено проспективное исследование, которое заключалось в изучении жалоб, данных анамнеза, в том числе акушерско-гинекологического, осмотр с использованием бимануального исследования.

Иммуноферментным методом проводилось изучение содержания ММР-2, 9 и ФНО- α с помощью метода ELISA в соответствии с инструкциями производителя.

Статистические методы исследования проводили с помощью встроенных функций программы Excel-2016. С учетом вычисления таких показателей как коэффициент ассоциации (Касс), хи-квадрат Пирсона (χ^2), относительный риск (RR), чувствительность (Se) и специфичность (Sp).

Результаты исследования: в результате анализа полученных данных нами установлено, что средний возраст пациенток в среднем составил в основной группе – $31,5 \pm 1,8$ лет, а в группе сравнения – $30,6 \pm 1,1$ лет, что не носило достоверно значимый характер ($P > 0,05$). 66,7% (20 женщин) и 70,0% (21 женщина) соответственно группам находились в репродуктивном возрасте.

Анализ соматического статуса показал, что в основной группе отмечался высокая частота коморбидной патологии, так экстрагенитальная патология в 1,6 раз чаще отмечалась среди пациенток основной группы, по отношению к группе сравнения ($P < 0,05$). У 16,2% женщин основной группы и у 10,0% женщин группы сравнения установлено

Таблица 1.

Содержание матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типа (ММП-2, ММП-9) и ФНО-α в сыворотке крови обследуемых женщин.

Группы		ММП-9, нг/мл	ММП-2, пкг/мл	ФНО-α, пкг/мл
Основная n=30	сред.	423,94±17,71	495,50±25,65	56,2±1,7
	мин.	237,00	217,00	23,7
	макс.	740,00	765,00	61,4
Достоверность данных к показателям контроля, P<		0,001	0,01	0,001
Группа сравнения n=30	сред.	329,26±45,65*	332,00±47,35**	45,7±1,3**
	мин.	243,26	196,3	35,2
	макс.	448,0	414,1	51
Достоверность данных к показателям контроля, P<		0,001	0,01	0,001
Контрольная n=20	сред.	162,70±3,35	262,51±8,28	12,7±2,1
	мин.	120,00	201,00	8,0
	макс.	269,00	538,00	17,0

Примечание: достоверность данных между основной и группой сравнения (* - P<0,05; ** - P<0,01).

сочетание коморбидной патологии, таких как кардиоваскулярной и эндокринной систем. Так в ходе исследования установлено, что в основной группе в 2 раза чаще, чем в группе сравнения установлена артериальная гипертензия и функциональные хронические заболевания вен на фоне ожирения и гипер-или гипотиреозе (p=0,037).

Выявленная коморбидная патология способствует развитию оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции, а также активации содержания провоспалительных цитокинов, что в свою очередь способствует развитию локальной гиперергической воспалительной реакции.

При анализе содержания ММП-2 и – 9, а также ФНО-α в сыворотке крови было установлено (табл. 1), что у пациенток с наличием спаечных процессов после осуществленных гинекологических вмешательств в сыворотке крови отмечалось значимое повышение уровня ММП-2, составив 495,5±25,65 пкг/мл, что было в 1,5 раза выше группы сравнения, где данный показатель составил 332,00 ± 47,35 пкг/мл и в 1,9 раз выше группы контроля (262,51 ± 8,28 пкг/мл).

Уровень значений ММП-9 также значительно был выше у пациенток основной группы с наличием спаечных процессов после осуществленных гинекологических вмешательств, составив 423,94±17,71 нг/мл, что было в 1,28 раза выше группы сравнения, где данный показатель составил 329,26 ±45,65 нг/мл и в 2,6 раз выше группы контроля (162,70 ± 3,35 нг/мл).

При анализе параметров ФНО-α в исследуемых группах было определено, что самое высокое содержание ФНО-α наблюдалось у I основной группы пациенток, составив 56,2±1,7 пкг/мл, что было в 1,23 раза выше II группы сравнения, где среднее содержание ФНО-α в сыворотке у пациенток составил 45,7±1,3 пкг/мл и почти в 4,5 раза выше чем у группы контроля, среднее значение которого было равно 12,7±2,1 пкг/мл.

Для установления этиопатогенетической роли ММП-2 в развитии спаечного процесса после перенесенной гинекологического вмешательства у женщин предполагается вычисление таких показателей как коэффициент ассоциации (Касс), хи-квадрат Пирсона (χ²), относительный риск (RR), чувствительность (Se) и специфичность (Sp), результаты вычисления которого представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Диагностическая оценка уровня ММП-2 в сыворотке крови.

Величины	ММП-2		
	<350 пкг/мл	350-400 пкг/мл	>400 пкг/мл
K _{асс}	0,61, p<0,01	0,69, p<0,01	0,96, p<0,001
χ ²	5,28, p<0,05	5,52, p<0,05	28,1, p<0,001
RR	3,0	4,8	12,2*
S _e (%)	62,3	73,5	89,2
S _p (%)	72,1	62,3	81,1

Умеренную специфичность ($Sp=72,1\%$) и низкую чувствительность ($Se=62,3\%$) риска развития спаечного процесса после проведенных гинекологических операций имели показатели $MMP-2 < 350$ пкг/мл, но с относительным риском $RR=3,0$. Диагностический уровень $MMP-2=350-400$ пкг/мл в развитии спаечного процесса после проведенного хирургического вмешательства владел достоверными показателями коэффициента ассоциации ($K_{acc}=0,69, p<0,01$), сопряженности ($\chi^2=5,22, p<0,05$) и относительного риска ($RR=4,8$). Но, чувствительность ($Sp=73,5\%$) и специфичность ($Sp=62,3\%$) для данного теста были менее чем умеренными.

Высокий уровень ассоциации ($K_{acc}=0,96, p<0,001$) и сопряженности ($\chi^2=28,1, p<0,001$), и следовательно – высокий $RR=12,2$ был присущ фактору – $MMP-2 > 400$ пкг/мл среди женщин после проведенных гинекологических операций у которых были отмечены наличие коморбидных факторов риска развития спаечного процесса. При этом, данный уровень обладал более высокой чувствительностью ($Se=89,2\%$) и специфичностью ($Sp=81,1\%$), т.е. в $89,2\%$ случаев положительные результаты теста позволят, верно, диагностировать риск развития спаечного процесса после осуществления гинекологических операций.

Таким образом, диагностически значимым уровнем $MMP-2$ для прогнозирования риска развития спаечных процессов после осуществленных гинекологических операций явилось $MMP-2 > 400$ пкг/мл.

Изучение этиопатогенетической роли влияния показателей $MMP-9$ в развитии спаечного процесса после перенесенной гинекологического вмешательства у женщин показал, что умеренную специфичность ($Sp=71,4\%$) и низкую чувствительность ($Se=65,1\%$) имели показатели $MMP-9 < 350$ пкг/мл, но с относительным риском $RR=3,9$ (табл. 3)

Таблица 3.

Диагностическая оценка уровня $MMP-9$ в сыворотке крови.

Величины	MMP-9		
	<250 пкг/мл	250-350 пкг/мл	>350 пкг/мл
K_{acc}	0,77, $p<0,001$	0,81, $p<0,01$	0,92, $p<0,001$
χ^2	8,85, $p<0,01$	11,78, $p<0,01$	14,2, $p<0,001$
RR	3,9	5,4	11,5
S_e (%)	65,1	70,1	91,5
S_p (%)	71,4	77,2	86,4

Диагностический уровень $MMP-9$ в диапазоне 250-350 пкг/мл в развитии спаечного процесса после проведенного хирургического вмешательства владел достоверными показателями коэффициента ассоциации ($K_{acc}=0,81, p<0,01$), сопряженности ($\chi^2=11,78, p<0,01$) и относительного риска ($RR=5,4$). Но, чувствительность ($Se=70,1\%$) и специфичность ($Sp=77,2\%$) для данного теста были менее чем высокими.

Высокий уровень ассоциации ($K_{acc}=0,92, p<0,001$) и сопряженности ($\chi^2=14,2, p<0,001$), и следовательно – высокий $RR=11,5$ был присущ фактору – $MMP-9 > 350$ пкг/мл среди женщин после проведенных гинекологических операций у которых были отмечены наличие коморбидных факторов риска развития спаечного процесса. При этом, данный уровень обладал более высокой чувствительностью ($Se=91,5\%$) и специфичностью ($Sp=86,4\%$), т.е. в $91,5\%$ случаев положительные результаты теста позволят, верно, диагностировать риск развития спаечного процесса после осуществления гинекологических операций.

В результате нами установлено, что диагностически значимым уровнем $MMP-9$ для прогнозирования риска развития спаечных процессов после осуществленных гинекологических операций явилось $MMP-9 > 350$ пкг/мл.

Изучение этиопатогенетической роли влияния показателей ФНО- α в развитии спаечного процесса после перенесенной гинекологического вмешательства у женщин показал, что умеренную специфичность ($Sp=69,1\%$) и низкую чувствительность ($Se=64,5\%$) имели показатели ФНО- $\alpha < 35$ пкг/мл, но с относительным риском $RR=2,9$ (табл. 4)

Диагностический уровень ФНО- α в диапазоне 35-45 пкг/мл в развитии спаечного процесса после проведенного хирургического вмешательства владел достоверными

Таблица 4.

Диагностическая оценка уровня MMP-9 в сыворотке крови.

Величины	ФНО-α		
	<35 пкг/мл	35-45 пкг/мл	>45 пкг/мл
K _{асс}	0,71, p<0,001	0,75, p<0,01	0,85, p<0,001
χ ²	7,95, p<0,01	9,71, p<0,01	12,1, p<0,001
RR	2,9	6,1	10,8
S _e (%)	64,5	68,9	85,6
S _p (%)	69,1	74,8	83,5

показателями коэффициента ассоциации (K_{асс}=0,75, p<0,01), сопряженности (χ²=9,71, p<0,01) и относительного риска (RR=6,1). Но, чувствительность (Se=68,9%) и специфичность (Sp=74,8%) для данного теста были менее чем высокими.

Высокий уровень ассоциации (K_{асс}=0,85, p<0,001) и сопряженности (χ²=12,1, p<0,001), и следовательно – высокий RR=10,8 был присущ фактору – ФНО-α >45 пкг/мл среди женщин после проведенных гинекологических операций у которых были отмечены наличие коморбидных факторов риска развития спаечного процесса. При этом, данный уровень обладал более высокой чувствительностью (Se=85,6%) и специфичностью (Sp=83,5%), т.е. в 85,6% случаев положительные результаты теста позволят, верно, диагностировать риск развития спаечного процесса после осуществления гинекологических операций.

В результате нами установлено, что диагностически значимым уровнем ФНО-α для предсказания риска развития спаечных процессов после осуществленных гинекологических операций явилось ФНО-α >45 пкг/мл.

Таким образом, данные результаты указывают на наличие корреляции повышенных уровней MMP-2, MMP-9 и ФНО- α (MMP-2 >400 пкг/мл; MMP-9 >350 пкг/мл; ФНО-α >45 пкг/мл) что является диагностически значимыми показателями в определении риска развития спаечных процессов после осуществленных гинекологических операций, что связано как с воспалительным процессом, так и с другими факторами в анамнезе.

Выводы:

1. Установлено повышение содержания уровня матриксных металлопротеиназ-2 и 9, что свидетельствует о разрушающем воздействии на внеклеточный матрикс, создающим условия для развития спаечного процесса за счет нарастания фиброзной ткани. Установлен диапазон уровней MMP-2 >400 пкг/мл и MMP-9 >350 пкг/мл в определении риска развития спаечных процессов после осуществленных гинекологических операций.
2. Доказана патогенетическая связь высоких показателей ФНО-α в развитии спаечного процесса у женщин, перенесших гинекологические хирургические вмешательства, установлено предикторное содержание в диапазоне 35-45 пкг/мл в развитии спаечной болезни.

Использованная литература:

1. Верхулецкий, И. Е. Аспекты морфологии и классификации спаечного процесса органов брюшной полости / И. Е. Верхулецкий // Украинский журнал хирургии. - 2019. - № 3. - С. 30 - 33.
2. Гаспаров А. С. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. — 168 с.
3. Клыкова Е. С. Адгезивный пельвиоперитонит: факторы риска и особенности кесарева сечения / Е. С. Клыкова, Е. И. Новиков, И. В. Фомина // Молодежный инновационный вестник. - 2019. - Т. 8, № 2. - С. 137 - 139.
4. Магомедов М.А. Интраоперационная профилактика спаечного процесса в брюшной полости / М. А. Магомедов, В. С. Абдулгалиев, Д. М. Дамадаев // Современные проблемы науки и образования. -2017. - № 3. - Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26528>
5. Перитонеальные тазовые спайки у женщин репродуктивного возраста: диагностика и тактика лечения / А. Н. Рыбалка, А. Н. Сулима, С. С. Аникин, А. А. Алексеев // Таврический медико-биологический вестник. - 2015. - Т. 18, № 1(69). - С. 113-116.

6. Профилактика спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках и маточных трубах / И. Б. Манухин, А. А. Колесов, Л. К. Бекмурзаева, Е. А. Петрович. М., 2013. - Режим доступа: [http://www. retrovax.ru/medication/articles/117](http://www.retrovax.ru/medication/articles/117)
7. Пучинская М. В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии // Архив патологии. 2015. № 1. С. 75–83.
8. Тихомиров А.Л. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика / А. Л. Тихомиров, М. А. Геворкян, С. И. Сарсания // Проблемы репродукции. - 2016. - Т. 22, № 6. -С. 66 - 73.
9. Consensus recommendations on adhesions (version 2014) for the ESGE Adhesions Research Working Group (European Society for Gynecological Endoscopy): an expert opinion / R. L. De Wilde, E. A. Bakkum, H. Brolmann H [et al.] // Arch Gynecol. - 2014. - Vol. 290. - P. 581 - 582.
10. González Quintero, V. H. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures / V. H. González Quintero, F. E. Cruz Pachano // Reviews in Obstetrics and Gynecology. - 2019. - Vol. 2, № 1. - P. 38 - 45.
11. Is patient education about adhesions a requirement in abdominopelvic surgery? / A. Hirschelmann, C. W. Wallwiener, M. Wallwiener [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. - 2022. - Vol. 72. - P. 299 - 304.
12. Lee K., Nelson C.M. New insights into the regulation of epithelialmesenchymal transition and tissue fibrosis. Int. Rev. Cell Mol. Biol. 2012; 294: 171—221.
13. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy. A review / A. Rizzo, M. Spedicato, M. Mutinati [et al.] // Immunopharmacol Immunotoxicol. - 2018. - 32, № 3. - P. 481 - 494.,
14. Peritoneal response to abdominal surgery: The role of equine abdominal adhesions and current prophylactic strategies / J. D. M. Alonso, A. L. G. Alves, M. Watanabe [et al.] // Vet. Med. Int. - 2014. - Vol. 2017. - P. 1 - 8.
15. Wiseman, D. M. Disorders of adhesions or adhesion-related disorder: monolithic entites or part of something bigger - CAPPS? / D. M. Wiseman // Seminars in Reproductive Medicine. - 2018. - Vol. 26, № 4. - P. 356 - 368.