

© А.А.Гостевской, 2007
УДК 617.55-007.43-089:617.55-089.844

А.А.Гостевской

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПРИ ГРЫЖАХ (часть II)

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М.Седов) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Ключевые слова: грыжи брюшной стенки, нарушение метаболизма коллагена.

Несмотря на успехи хирургической герниологии, в последние годы не отмечается существенного сокращения числа рецидивов. Это, по-видимому, связано с тем, что у определенного числа пациентов эндогенные и(или) экзогенные факторы риска оказывают большее влияние на исход заболевания, чем улучшение классических хирургических методов [1, 15]. Новая концепция биологии грыжи выдвигает предположение, что нарушения в метаболизме коллагена и заболевания соединительной ткани способствуют образованию грыжи и высокому проценту рецидива. Коллагены — главные компоненты экстрацеллюлярной матрицы, которая является сложной системой, составленной из 19 различных типов коллагенов, гликопротеидов и протеогликанов [19]. Экстрацеллюлярная матрица находится в постоянном динамическом равновесии синтеза и деградации матричными металлопротеиназами (ММП) [18]. Важную роль в процессе ремоделирования экстрацеллюлярной матрицы и заживления ран играют цитокины и хемокины [11, 17]. Морфологические и молекулярные исследования у пациентов с грыжами подчеркивают значение нарушения заживления раны и подтверждают гипотезу, что генетические аспекты могли быть предрасполагающим фактором в формировании грыжи.

Еще P.V.Wagh [20] нашел значительное снижение коллагена в тканях влагалища прямой мышцы живота и в грыжевом мешке. При электронной микроскопии определялась нерегулярность периодичности и вариабельность диаметра волокон коллагена у больных с грыжами, что возможно связано с нарушением процесса его гидроксирования. В пределах поперечной фасции чередование в составе коллагена ведет к увеличенной адаптационной эластичности ткани.

U. Klinge и соавт. [9] иммуногистохимически выявили более чем двукратное снижение соотношения коллагена I и III у пациентов с послеоперационными и особенно рецидивными вентральными грыжами (ПОВГ) при повышении общего содержания коллагена у больных с ПОВГ вдвое по сравнению с нормой. Подобные изменения соотношения коллагена I/III типа отмечаются у больных с врожденными паховыми грыжами и у пациентов с заболеваниями соединительной ткани: неполным остеогенезом, синдромом Марфана, синдромом Элерса–Данло, аневризмой аорты [7, 12]. Эти пациенты, как известно, имеют повышенный риск развития рецидивных грыж. Синдром Элерса–Данло, наследуемое заболевание коллагена, характеризуется повышенной растяжимостью кожи, расхлябанностью суставов и рыхлостью тканей. J.Girotto и соавт. [7], анализируя пациентов с многократно рецидивирующими ПОВГ на основе клинических критериев, отобрали 20 пациентов с подозрением на синдром Элерса–Данло. У двоих пациентов генетически был подтвержден диагноз. Идентификации этих двух пациентов предполагает возможность постдиагностики синдрома Элерса–Данло среди пациентов, перенесших операцию по поводу ПОВГ и имевших первичный неблагоприятный послеоперационный результат. Сгибаемый коллаген III типа характеризуется тонким диаметром фибрилл и пониженной механической силой и отвечает за растяжимость тканей и расценивается как временная матрица в процессе ремоделирования ткани. В процессе заживления раны отмечается повышение в грануляционной ткани тонкого коллагена III типа, преобразующегося в последующем в более толстый высокопоперечносвязанный коллаген I типа. Процесс преобразования коллагена III в I тип происходит при помощи ферментов. Фибриллы, вырабатываемые из коллагена III типа, существенно тоньше фибрилл, вырабатываемых истинным коллагеном I типа [16]. Повышенное накопление

коллагена III типа ведет к снижению прочности соединительной ткани и может способствовать образованию ПОВГ. Морфологические изменения в составе коллагена присутствуют не только в фасциальной ткани, но так же и в грыжевом мешке, коже и рубцовой ткани, окружающей имплантированные протезы у пациентов с грыжами. Вместе все эти изменения указывают на генерализованное нарушение метаболизма коллагена.

Формирование рубцовой ткани — непрерывный процесс, основанный на распаде и синтезе коллагена. В регуляции баланса между распадом и синтезом важную роль играют ММП. ММП — необходимые партнеры коллагена из-за их способности к деградации и ремоделированию коллагена. В ходе многочисленных исследований была подтверждена их важная роль в герниогенезе [10]. Семейство ММП, которое охватывает не менее 23 программных генов, является зависимыми протеазами, секретированными как скрытые проферменты с субстратной специфичностью. У больных с прямыми и рецидивными паховыми грыжами отмечается сверхэкспрессия ММП-1 и ММП-13 [3, 21]. Отмечается связь между ММП-2 и экспрессией гена коллагена, поскольку связывание коллагена на дискоидный рецептор домена 11 (DDR 2) регулирует транскрипцию гена ММП-2 [14]. Соответственно изменения и в ММП-2, и в фибриллярном строении коллагена могут влиять на процесс заживления раны [8]. ММП-1 участвует вместе с кератиноцитами в процессе заживления раны. ММП-13 влияет на ремоделирование новых форм основной мембраны и создания дермы. ММП-1 и ММП-13 расщепляют нативный интерстициальный коллаген I, II и III типа во внеклеточном пространстве. ММП-13 разрушает коллаген II типа в 6 раз сильнее, чем коллаген I и III типа [4]. У больных с ПОВГ в фасции определяется снижение экспрессии ММП-1 и отсутствие экспрессии при рецидивных ПОВГ. Это обусловлено повышенным накоплением в фасции у этих больных коллагена III типа, который покрывает поверхность коллагена I типа и препятствует его взаимодействию с компонентами межклеточной ткани. ММП-13 не была определена ни у одного из пациентов исследуемой и контрольной группы. Изменение соотношения коллагена может быть результатом снижения активности ММП-1, тогда как отсутствие экспрессии ММП-13 не влияло на формирование рубцовой ткани [9].

Центральную роль в ремоделировании экстрацеллюлярной матрицы и в процессе заживления раны играют фибробласты [6]. Все большее число исследований последних лет подтверждают, что макрофаги и фибробласты независимо друг от друга способствуют ремоделированию тканей и заживлению раны. Фибробласты, выращенные из фасции пациентов с паховыми грыжами, имели пониженную степень пролиферации и уменьшение объема захвата радиоактивного пролина [2]. D.Friedman и соавт. [5] описали конституцион-

ное и системное увеличение синтеза коллагена III типа фибробластами кожи, ассоциированное с образованием грыжи. При сравнении роста первичных фибробластов кожи, полученных от здоровых доноров, с фибробластами пациентов с рецидивными паховыми и послеоперационными грыжами было продемонстрировано снижение соотношения коллагена I/III типа при иммуногистохимическом исследовании, изменении полимерно-транскриптной реакции и анализе крови. Отмечается повышение ММП-1 и ММП-13 и их мРНК у больных с рецидивными грыжами. Эти изменения выявляются в чистой *in vitro* модели клеточной культуры в отсутствие воспалительных клеток. Кроме того, фибробласты от пациентов с грыжами имели различную реакцию на аллопластический материал, которая включала в себя модификацию профиля экспрессии коллагена I и III типа, ММП-2, транскрипцию факторов Ets-1 и SP1.

Фамильный анамнез у пациентов с послеоперационной грыжей указывает на увеличение семейного фактора в образовании грыж, поднимая вопрос о грыжевой болезни как полигенетического заболевания. В частности, прямая паховая грыжа коррелировала с эндогенными факторами подобно полу и возрасту. Эпидемиологические данные поддерживают предположение, что пенетрантность фенотипа грыжи является результатом сложных взаимодействий между экологическими факторами и множественными генами. Наиболее вероятные гены, кандидаты для генетического исследования, включают фибриллярный тип I и III коллагенов и ММП. Важная функция генов коллагена в обеспечении структурной целостности иллюстрирована последствиями мутаций в пределах последовательностей кодирования в множестве человеческих болезней и в моделях трансгенных животных. Эти мутации, как известно, вызывают нарушения с широким диапазоном клинических фенотипов, некоторые из которых включают грыжевую болезнь. Мутации Col3A1 гена, как известно, связаны с семейной артериальной аневризмой и синдромом Элерса–Данло III и IV типа. Эти выясненные фенотипы учитывают определенное различие между поврежденными и неповрежденными субъектами, поэтому более доступны для генетического анализа. При рецидивной грыжи для оценки ясного фенотипа необходимо длительное наблюдение, что делает генетические исследования намного более сложными. Кроме того, могут произойти «промежуточные» полиморфизмы, которые не различимы клинически от здоровых субъектов. Следует подчеркнуть, что полиморфизмы — не только в пределах последовательностей кодирования, но так же и в пределах регулирующих последовательностей — могли бы иметь большое значение для проявления болезни. Поскольку полиморфизм гена в пределах последовательностей может изменить связывание факторов транскрипции с последующими

изменениями в транскрипции гена, поэтому большое генетическое исследование для определения полиморфизма этих генов имеет определенные ограничения. Недавно идентифицированы стимулирующее и репрессивно регулирующие действие факторов на ген коллагена [13]. Исследования микромассива экстрацеллюлярной матрицы генов у больных с грыжей и здоровых субъектов помогут распознать гены восприимчивости для герниогенеза.

Нарушение процесса заживления раны, способствующего формированию грыжи, аргументирует необходимость обязательной имплантации протеза, особенно при лечении послеоперационной грыжи. Несмотря на благоприятные ближайшие результаты, оперативное вмешательство с применением герниопротеза полностью не предотвращает возможность рецидива, а скорее задерживает его возникновение. Рецидив грыжи после имплантации протеза связан с недостаточной интеграцией его в ткани вследствие нарушения процесса заживления раны. Так как большинство рецидивов развивается в границах герниопротеза, расширение площади поверхности, доступной для фиксации в тканях, имеет критическое значение. Сокращение количества имплантированного материала, оптимизация размеров пор, улучшение текстильной структуры протеза могут улучшить биологическую совместимость. Однако активная реакция на инородное тело ведет к значительным различиям в количестве, но не обязательно в качестве рубцовой ткани. При изучении удаленных протезов, имплантированных для лечения паховых и ПОВГ, у больных с рецидивом грыжи было выявлено значительное снижение соотношения коллагена I к III типу по сравнению с пациентами, у которых протез был удален вследствие инфекции или стойкого болевого синдрома. Ввиду важности реконструкции баланса метаболизма коллагена, как прямого фактора в лечении основного заболевания, можно было, например, проектировать поверхностные модификации, которые изменяют этот метаболизм или экспрессию его непосредственных составляющих. Подобные имплантаты пока не разработаны.

Приведенные результаты морфологических и молекулярных исследований существенно изменили понимание биологии грыжевой болезни. Новая концепция заживления раны после герниопластики не только объясняет безуспешность попыток избежать рецидива послеоперационных грыж, но и намечает пути предотвращения рецидива. Учитывая быстрый темп развития генетических исследований, можно предвидеть появление герниогенетики как науки, которая откроет тайны герниогенеза и улучшит результаты хирургического лечения грыж.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ajabnoor M.A., Mokhter A.M., Rafee A.A., Taha A.M. Defective collagen metabolism in Saudi patients with hernia // *Ann. Clin. Biochem.*—1992.—Vol. 29.—P. 430–436.

2. Bell E., Ivarsson B., Merrill C. Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1979.—Vol. 76, № 3.—P. 1274–1278.
3. Bellon J.M., Bajo A., Ga-Honduvilla N. et al. Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression // *Ann. Surg.*—2001.—Vol. 233.—P. 287–291.
4. Birk D.E., Silver F.H. Collagen fibrillogenesis in vitro: comparison of type I, II, and III // *Arch. Biochem. Biophys.*—1984.—Vol. 235.—P. 178–185.
5. Friedman D.W., Boyd C.R., Norton P. et al. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias // *Ann. Surg.*—1993.—Vol. 218.—P. 754–760.
6. Friederich H.C., Vakilzaden F., Goebel M. Über die Deckung erworbener Hautlücken beim Menschen durch Kollagenfolien tierischen Ursprung // *Z. Haut. Geschl. Krank.*—1968.—Bd. 43.—S. 325–334.
7. Girotto J.A., Malaisrie S.C., Bulkely G., Manson P.N. Recurrent ventral herniation in Ehlers-Danlos syndrome // *Plast. Reconstr. Surg.*—2000.—Vol. 106, № 7.—P. 1520–1526.
8. Harendza S., Pollock A.S., Mertens P.R., Lovett D.H. Tissue-specific enhancer-promoter interactions regulate high level constitutive expression of matrix metalloproteinase 2 by glomerular mesangial cells // *J. Biol. Chem.*—1995.—Vol. 270.—P. 18786–18796.
9. Klinge U., Si Z.Y., Zheng H., Schumpelick V. et al. Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias // *J. Invest. Surg.*—2001.—Vol. 14, № 1.—P. 47–54.
10. Krane S.M., Byrne M.H., Lemaitre V. et al. Different collagenase gene product have different roles in degradation of type collagen // *L. Biol. Chem.*—1996.—Vol. 271.—P. 28509–28515.
11. Krieg T.H., Hein R., Hatamochi A., Anmailay M. Molecular and clinical aspects of connective tissue // *Europ. J. Clin. Invest.*—1988.—Vol. 18.—P. 105–123.
12. Milke S., Van der Graaf J., Reemer F.A., Van Vroonhoven T.J. Increased risk for inguinal hernia in patients with Ehlers-Danlos syndrome // *Surgery.*—1997.—Vol. 122.—P. 114–145.
13. Norman J.T., Lindahl G.E., Shakib K. et al. The Y-box binding protein YB-1 suppresses collagen alpha 1(I) gene transcription via an evolutionarily conserved regulatory element in the proximal promoter // *J. Biol. Chem.*—2001.—Vol. 276.—P. 29880–29890.
14. Olaso E., Labrador J.P., Wang L. et al. Discoidin domain receptor 2 regulates fibroblast proliferation and migration through the extracellular matrix in association with transcriptional activation of matrix metalloproteinase-2 // *J. Biol. Chem.*—2002.—Vol. 277.—P. 3606–3613.
15. Read R.C. Metabolic factors contributing to herniation // *Hernia.*—1998.—№ 2.—P. 51–55.
16. Romanic A.M., Adachi E., Kalder K.E., Hojima Y. et al. Copolymerisation of pNcollagen III and collagen I pNcollagen III decreases the rate of incorporation of collagen I into fibrils, the amount of collagen I incorporated, and the diameter the fibrils formed // *J. Biol. Chem.*—1991.—Vol. 266.—P. 12703–12709.
17. Saarialho-Kere U.K. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers // *Arch. Dermatol. Res.*—1998.—Vol. 290.—P. S47–S54.
18. Stadelmann W.K., Digenis A.G., Tobin G.R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds // *Am. J. Surg.*—1998.—Vol. 176.—P. 26–38.
19. Tilstra D.J., Byers P.H. Molecular basis of hereditary disorders of connective tissue // *Ann. Rev. Med.*—1994.—Vol. 40.—P. 149–163.
20. Wagh P.V., Leverich A.P., Sun C.N. et al. Direct inguinal herniation in men: a disease of collagen // *J. Surg. Res.*—1974.—Vol. 17.—P. 425–433.
21. Zheng H., Si Z., Kasperk R. et al. Recurrent inguinal hernia: disease of the collagen matrix? // *World J. Surg.*—2002.—Vol. 26.—P. 401–408.

Поступила в редакцию 23.01.2007 г.