



А.А. Алексеев, А.Н. Сулима

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В МАЛОМ ТАЗУ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*Медицинская академия им. С. И. Георгиевского,
Федеральный университет им. В. И. Вернадского,
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии,
295006, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: gsulima@yandex.ua*

В обзоре литературы представлены современные данные об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста. Спайка малого таза — это дифференцированная динамическая клеточная васкуляризированная структура. Развитие активного воспалительного процесса с участием клеток и провоспалительных медиаторов может переходить в стадию тканевого ремоделирования, формирования внеклеточного матрикса, то есть начальных признаков спаек. Возникновение порочного круга и каскада взаимно поддерживающих изменений в итоге приводит к спаечной болезни и инвалидизации больных.

Ключевые слова: спайки, малый таз, репродуктивный возраст, этиология, патогенез.

A.A. Alekseev, A.N. Sulima

MODERN CONCEPTS OF PELVIC ADHESIONS' ETIOLOGY AND PATHOGENESIS AT REPRODUCTIVE AGE WOMEN

*Medical Academy named after S. I. Georgievsky,
V. I. Vernadsky Crimean Federal University,
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
5/7 Lenin Avenue, Simferopol, Republic of Crimea, 295006. E-mail: gsulima@yandex.ua*

The literature review presents the modern data on the pelvic adhesions' etiology and pathogenesis at women of reproductive age. Pelvic adhesion is a dynamic differentiated cell vascularized structure. Development of an active inflammatory process, which involving cells and proinflammatory mediators may be into a stage of tissue remodeling, collagen formation, that is the initial symptoms of adhesions. A vicious circle and a cascade of mutually supporting changes leads to adhesive disease and patients' disability.

Key words: adhesions, pelvis, reproductive age, etiology, pathogenesis.

Проблема спаечного процесса в малом тазу до настоящего времени остается особенно актуальной в гинекологии. Остаются неясными аспекты как патогенеза, так и профилактики и лечения. Важность изучения патогенеза спаечного процесса и возможностей профилактики и лечения с учетом новых данных бесспорна еще и потому, что частота трубно-перитонеального бесплодия в браке остается достаточно высокой. До настоящего момента количество исследований, посвященных изучению спаек малого таза как ткани,

а также биогенетических механизмов, способствующих их формированию, весьма ограничено. Возможно, понимание структуры спаек, особенностей их молекулярно-биологических характеристик станет основой для дальнейшего поиска новых патогенетических механизмов их образования и, соответственно, базой для разработки средств и мер профилактики.

Согласно данным ВОЗ, частота бесплодного брака составляет 10-15% всех супружеских пар. Анализ структуры причин бесплодия в браке указывает, что главное место



среди женских факторов бесплодия занимают трубно – перитонеальные формы, частота которых достигает 30-70% [1,2,3,4].

Рядом исследователей доказано, что возникновение спаек в малом тазу и брюшной полости обусловлено не только перенесенными оперативными вмешательствами, но и воспалительными заболеваниями и эндометриозом [4,5,6]. Большинство работ посвящены изучению послеоперационных спаек, а также спаек, ассоциированных с эндометриозом. Однако в литературе практически отсутствуют научные работы, связанные с изучением перитонеальных тазовых спаек, возникающих в результате воспалительных заболеваний органов малого таза.

В гинекологии эта проблема является особенно актуальной. Во-первых, наличие спаек приводит к развитию кишечной непроходимости, бесплодия и формирования хронической тазовой боли. Во-вторых, спаечный процесс обуславливает большое количество хирургических осложнений. В-третьих, эти осложнения требуют высокой мобилизации хирургических ресурсов клиник. В-четвертых, все эти негативные последствия спаек увеличивают экономические затраты при оказании помощи таким пациентам [7, 8].

Комплексность механизмов формирования спаек, ограниченность понимания патогенетических основ их возникновения приводит к тому, что до настоящего времени остается нерешенным вопрос полноценной их профилактики.

При наличии эндометриоза спаечный процесс в малом тазу наблюдается, главным образом, при 3-4 его степени. При этом отмечается наличие спаек между яичниками, задним листком широкой связки матки, маточными трубами (с нарушением их анатомической проходимости) и частичная или полная облитерация позадматочного пространства. При этом проблемой является не только клинические проявления спаечного процесса (хроническая тазовая боль, диспареуния, дисменорея, нарушение функции кишечника и другие), но и его рецидив после лапароскопического адгезиолиза, а также невозможность его прогнозирования [9].

Важным моментом в образовании спаек является инфекция, которая проникает в брюшную полость различными путями: во время операции, в случае ее ранения, половым, гематогенным или лимфогенным путем. Восходящая генитальная инфекция — основной фактор бесплодия, а также эктопической беременности вследствие воспалительных заболеваний придатков матки и возможности их рецидива. Как правило, бесплодие у данной категории женщин обусловлено формированием именно перитонеальных тазовых спаек. При этом само по себе оперативное вмешательство по поводу внематочной беременности также является фактором возникновения спаечного процесса [10].

Подробно история учения о послеоперационных спайках изложена в книге «Послеоперационные спайки» [11]. Унифицированный патогенетический механизм этиологии образования внутрибрюшных спаек основан на том, что внешние факторы, приводящие к травме брюшины, ее абразии и ишемии, стимулируют местную депрессию активности тканевого активатора плазминогена. И именно эта депрессия фактора, ответ-

ственного за «очищение» брюшины от фибрина, приводит к увеличению времени его присутствия в брюшной полости до момента формирования спаек на третьи сутки после операции. По мнению автора, именно такое длительное угнетение перитонеального фибринолиза является унифицированным механизмом формирования спаек. Эта теория стала основополагающей в учении о спаечном процессе, она постоянно дополняется и модифицируется современными авторами [9,10]. Однако патогенетический механизм формирования спаек при воспалении и эндометриозе не совсем соответствует данной теории и требует дальнейшего изучения.

Известно, что формирование тазовых спаек связано с воспалением, которое обусловлено операциями или инфекционными факторами [12,13]. Для лучшего понимания связи между инфекционным процессом (воспалением) и повреждением маточных труб и формированием спаек было исследовано выделение и регуляция отдельных цитокинов в маточных трубах и перитонеальной жидкости. На сегодня неизвестно, причиной или следствием спаечного процесса является повышение провоспалительных интерлейкинов.

Достаточно частой причиной формирования трубного бесплодия остаются внутриматочные манипуляции (искусственные аборты, диагностические выскабливания стенок полости матки, гидротубации, осложнения после использования внутриматочной спирали).

Факторами, которые приводят к возникновению бесплодия после проведения внутриматочных манипуляций, является активация воспалительного процесса органов малого таза и травматизация базального слоя эндометрия во время проведения манипуляций [14]. Раневая поверхность на слизистой оболочке матки может возникать при проведении внутриматочных манипуляций, снижение показателей местного иммунитета, восходящее инфицирование в процессе проведения манипуляций — это только некоторые факторы, способствующие развитию местного воспалительного процесса, эндометрита. Локальный воспалительный процесс может распространяться на более глубокие слои матки с восходящим инфицированием маточных труб и брюшины малого таза, формированием гидросальпинксов, сактосальпинксов, вплоть до развития пельвиоперитонита и формированием выраженных спаечных сращений в малом тазу с вовлечением маточных труб.

Сравнительный анализ морфологической структуры показал, что в случае воспалительных заболеваний придатков матки увеличивается удельный вес соединительной и уменьшается объем мышечной ткани, а также количество интрамуральных сосудов и функционально активных элементов микроциркуляторного русла в стенке маточной трубы. В эксперименте на фоне возможного снижения соотношения мышечной и соединительной ткани, возникновение локальных нарушений микроциркуляции у подопытной собаки отмечено снижение содержания кислорода и нарушения транспортной функции рогов матки, морфологически сходных с маточными трубами человека. Возбудители оппортунистических урогенитальных инфекций и морфологические изменения, обнаруженные в стенке



маточной трубы при внематочной беременности, подобны в случае хронического воспаления придатков матки, установленного в эксперименте при нарушении транспортной функции рогов матки после перенесенного воспалительного процесса [15,16].

Брюшина, как известно, не имеет собственных сосудов, и кровоснабжение осуществляется за счет того органа, который она покрывает. Универсальной физиологической реакцией брюшины на повреждение или деструкцию является процесс образования спаек [16].

В случае повреждения брюшины возможны два варианта ее заживления. При первом происходит ее нормальная физиологическая репарация, при втором — формирование спаек.

Механизмы, с помощью которых происходит реэпителизация поврежденной брюшины, недостаточно изучены. Доказано, что в перитонеальной жидкости присутствуют свободно флотирующие мезотелиальные клетки, количество которых существенно возрастает в результате повреждения брюшины. Перитонеальная жидкость содержит также большое количество воспалительных клеток, в частности, макрофагов, которые, как считалось ранее, могут трансформироваться в мезотелиальные клетки в случае необходимости восстановления травмированной поверхности. Исследованиями последних лет опровергнуто данное утверждение [5,16,17,18]. Однако доказано наличие митогенной активности макрофагов, которые способны «привлекать» флотирующие мезотелиальные клетки к месту повреждения:

- рост за счет периферических мезотелиальных клеток;
- трансформация тотипотентных мезенхимальных клеток или клеток крови;
- трансплантация свободно флотирующих мезотелиальных клеток от смежных, соседних структур;
- трансформация клеток перитонеальной жидкости.

Как известно, сразу после повреждения брюшина инфильтрируется воспалительными клетками, затем начинается высвобождение провоспалительных цитокинов и запускается каскад процессов, приводящих к формированию временного фибринового матрикса, необходимого для нормального заживления. В случае, если в течение последующих 3-5 дней фибринолиз не происходит, фибробласты, секретирующие коллаген, инфильтрируют внеклеточный матрикс с формированием коллагена и фибронектина. Параллельно начинается формирование васкулярных структур (артериол, венул и капилляров). Данный каскад механизмов и приводит к образованию плотной фиброзной ткани (спайки).

Согласно оригинальным данным, в спайках, локализованных в полости малого таза, толстые пучки коллагеновых волокон лежат параллельно друг другу и представлены коллагеном 2-го типа, коллаген 1-го, 3-го и 4-го типов в них отсутствует. Они обильно васкуляризованы и иннервированы, тогда как в спайках, соединяющих петли кишечника, брюшину сальника с париетальной брюшиной или брюшиной переднего свода,

коллагеновые волокна более тонкие, не образуют упорядоченных параллельных структур и состоят из смеси коллагена 2-го и 3-го типов. Кровеносные сосуды в них немногочисленны. Распределение компонентов спаек, связывающих различные органы, изучено недостаточно. По данным многих авторов, спайки в верхнем этаже брюшной полости имеют четкие зоны демаркации между жировой и фиброзной тканью, тогда как тазовые спайки больше представлены фиброзной тканью [5,6].

Ведущим фактором в формировании спаек в настоящее время признается гипоксия. Исследования *in vitro* показали, что нормальные фибробласты брюшной полости в условиях гипоксии приобретают характерные фенотипические черты фибробластов, выделенных из внутрибрюшных спаек [18,19].

Гипоксия — фундаментальный биологический процесс, необходимый для адаптации живого организма в различных жизненных и биологических ситуациях. Каждый биологический объект обладает чувствительностью и способностью отвечать на снижение кислорода (гипоксию). Ответ организма в условиях гипоксии так же, как и ответ на другие физиологические стимулы, может быть как острым, так и хроническим. Острый ответ продолжается секунды и минуты, при этом в процесс вовлекается посттрансляционная модификация протеинов или других макромолекул путем редукции-окисления, фосфорилирования-дефосфорилирования и др. Хронический ответ, длящийся минуты и часы, включает в себя активацию индуцированных гипоксией факторов транскрипции, определяющих экспрессию множества генов, кодирующих продукцию ферментов, транспортных молекул и факторов роста. Несмотря на существенный прогресс в изучении реакции организма на гипоксию на физиологическом, клеточном и молекулярном уровнях, точные механизмы, определяющие концентрацию кислорода в многоклеточных организмах, до настоящего времени остаются неизвестными. Неизученными остаются чувствительные к гипоксии молекулы и механизмы взаимодействия между сенсорами и эффекторами. Одной из моделей чувствительности к кислороду является участие гемического протеина, способного обратимо связывать кислород, или продукция кислород-реактивной разновидности НАДФ-Н-оксидазы и митохондрий. Полноценная характеристика сигнальной системы гипоксии сможет объяснить неодинаковую чувствительность к гипоксии различных типов клеток и классифицировать клеточные ответы на разные уровни гипоксии.

Нейтрофилы, макрофаги и фибробласты, необходимые для репарации поврежденной поверхности, нуждаются в гликолизе для пополнения энергетических запасов. Лактат, формирующийся в условиях гипоксии, является важным стимулом синтеза коллагена и важнейшим механизмом заживления ран.

Основными механизмами, нарушение которых приводит к патологической форме заживления брюшины, то есть к формированию спаек, являются инфламация, пролиферация и иннервация [16,18,19].

Этиологические факторы, принимающие участие в формировании спаек у больных после операции, достаточно разнообразны [7,11,12,16]. Пусковым моментом



этого процесса является механическое вмешательство хирургическими инструментами, тупферами, марлевыми салфетками, резиновыми перчатками. Оставленные тампоны и дренажи также приводят к образованию спаек. Существуют данные о том, что даже полихлорвиниловый ирригатор вызывает воспалительный процесс в брюшине с появлением нейтрофильной реакции, однако непродолжительной по времени и не способствующей увеличению образования спаек. Установлено, что контакт брюшины во время операции с различными химическими веществами, такими как спирт, йод, раствор Люголя, вазелиновое масло, глицерин усиливает асептическое воспаление, тем самым способствуя образованию спаек.

Во время лапаротомии довольно часто заносятся различные инородные тела (лигатуры, марлевые нити, тальк), вызывая при этом воспалительную реакцию, образование гранулем и, как следствие, спаек.

Экспериментально доказано и клинически подтверждено, что спайки чаще образуются на участках брюшины, где есть шовный материал. Шелк, лавсан не рассасываются, а инкапсулируются, не вызывая при этом большой перифокальной реакции, но иногда вокруг них также наблюдается образование спаек. Дакрон, викрил, монокрil менее обладают антигенными свойствами, устойчивы относительно инфекции в ране и рассасываются с минимальной реакцией тканей. Количество и частота образования спаек зависят не только от вида шовного материала, но и от его диаметра. Отрицательно на брюшину также действует воздух, высушивающий ее при вскрытии брюшной полости. Брюшина соприкасается с воздухом, в котором парциальное давление паров воды значительно ниже, чем в брюшной полости, это приводит к ее высыханию и одновременному охлаждению.

Главной причиной возникновения спаек является гипоксия тканей и, как следствие, нарушение метаболизма в них. С точки зрения гипоксии, как фактора, вызывающего энергетический дефицит, происходит подавление всех метаболических процессов и она является моментом, который лимитирует образование спаек, а не индуцирует процесс их образования.

Значительная роль в процессе образования спаек отводится ишемии тканей. В клинической практике разрастание спаек часто обнаруживается вокруг опухолей, сдавливающих соседние ткани, после операций по поводу странгуляционной кишечной непроходимости с нарушением брыжеечного кровоснабжения. Кровь и кровяные сгустки, которые не были удалены во время операции, способствуют развитию фибропластического процесса, тогда как другие исследователи предлагают использовать кровь в качестве профилактического средства спайкообразования.

Внедрение лапароскопической хирургии дало надежду на то, что образование спаек после применения этого наименее травматичного вида оперативного вмешательства может быть сведено к минимуму [20]. По данным Operative Laparoscopy Study Group [14], образование новых спаек после оперативной лапароскопии происходит только в 12% случаев по сравнению с 50-93% после лапаротомных операций. Однако даже

применение миниинвазивных лапароскопических технологий хоть и уменьшает частоту спайкообразования, но не позволяет полностью избежать формирования спаек, вероятность образования которых увеличивается с расширением объема адгезиолизиса при оперативной лапароскопии. Разъединение перитонеальных спаек приводит к повторному их образованию как в местах предварительного адгезиолизиса, так и в местах, где они до этого отсутствовали (спайки *de novo*), даже после лапароскопического вмешательства [21].

К редким причинам образования перитонеальных тазовых спаек принадлежит эндосальпингиоз — эктопия реснитчатого эпителия маточных труб на париетальной и висцеральной брюшине, сальнике, матке, кишечнике. Частота этого заболевания у женщин репродуктивного возраста составляет 12,5% [7,10]. Перитонеальные тазовые спайки оказываются у 53% больных с этой патологией. Хотя этиология эндосальпингиоза остается до конца не выясненной, считается, что ведущую роль в развитии данной патологии играют воспалительные процессы и предыдущие хирургические вмешательства на маточных трубах.

Основные исследования посвящены изучению механизмов формирования именно послеоперационных спаек, но не уделяется достаточного внимания формированию перитонеальных тазовых спаек как результата воспалительных заболеваний органов малого таза. При этом механизм формирования спаек одинаков во время действия различных этиологических факторов формирования спаечного процесса.

Представляют определенный интерес работы, в которых показана прямая зависимость между распространенностью послеоперационного спаечного процесса и интенсивностью операционной травмы [4,7,11,12,13]. Однако максимальный уровень послеоперационного спайкообразования был достигнут в эксперименте на животных с удаленными яичниками и недостаточностью половых стероидов, что позволяет предположить их возможное участие в процессе адгезиогенеза.

Выдвинуто предположение, что существует генетическая предрасположенность к спайкообразованию, характеризующаяся чрезмерным репаративным ответом на повреждение и воспалительным процессом, устойчивостью к апоптозу, нарушением активности факторов роста и гормональным воздействием. Это приводит к повышению частоты спайкообразования, трубной окклюзии и трубного бесплодия [2,3].

Из повреждающих факторов, которые приводят к спайкообразованию, выделяют следующие:

- механическую травму брюшины при рассечении, просушивании марлевыми салфетками;
- физические факторы — высушивание брюшины воздухом, воздействие высоких температур при электрокоагуляции, лазерном излучении, использовании горячих растворов;
- инфекционные факторы, вызывающие развитие местного и генерализованного воспаления брюшины;
- имплантационный фактор — асептическое воспаление брюшины вследствие присутствия в брюшной полости дренажных трубок, нерас-

сасывающегося шовного материала, марлевых тампонов, талька с перчаток, кровоизлияний и гематом;

- химические факторы — использование во время операции веществ, вызывающих химический ожог и асептическое воспаление брюшины, а именно йода, спирта, концентрированных растворов антибиотиков и др.

Повреждение или воспаление брюшины запускает каскад реакций, приводящих к образованию спаек. До сих пор нет единого мнения о патологических процессах, происходящих в организме в ответ на повреждение брюшины. Адгезивные свойства мезотелия брюшины находятся в реципрокных отношениях с антиадгезивными свойствами. Под адгезивными свойствами мезотелия следует понимать способность мезотелия брюшины быстро закрывать раны брюшной полости. Снижение адгезивных свойств брюшины приводит к генерализации воспалительного процесса в брюшной полости (к различным видам перитонита). Физиологическая реакция брюшины на повреждение представляет собой процесс спайкообразования, направленный на ограничение участка повреждения.

Потеря мезотелием брюшины антиадгезивных свойств приводит к образованию спаек между париетальным и висцеральным её листками. Эти сращения называют спайками.

Процессы заживления ран брюшины обусловлены, в первую очередь, репаративными изменениями, течение которых определяется на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях, что приводит к максимальному восстановлению анатомической структуры при минимальных функциональных потерях. То есть, лечение и профилактика спаечного процесса должны быть патогенетически обоснованными.

Согласно классической теории (рис. 1), подтвержденной экспериментами и патологоанатомическими исследованиями, травма брюшины приводит к экссудации фибриногена с последующим образованием фибриновых сращений в брюшной полости, куда проникают фибробласты, способствуя превращению этих сращений в фибриновые спайки [15]. Одним из главных правил профилактики спаек всегда была тщательная перитонизация операционной раны. Однако последующие исследования показали, что простое травмирование не всегда приводит к образованию фибриновых спаек, а большие травмированные участки брюшины заживают в те же сроки, что и маленькие. Было доказано, что при наложении швов на травмированную поверхность и перитонизации оперируемого органа, многочисленные спайки образуются чаще, чем в случае незашитой раны брюшины.

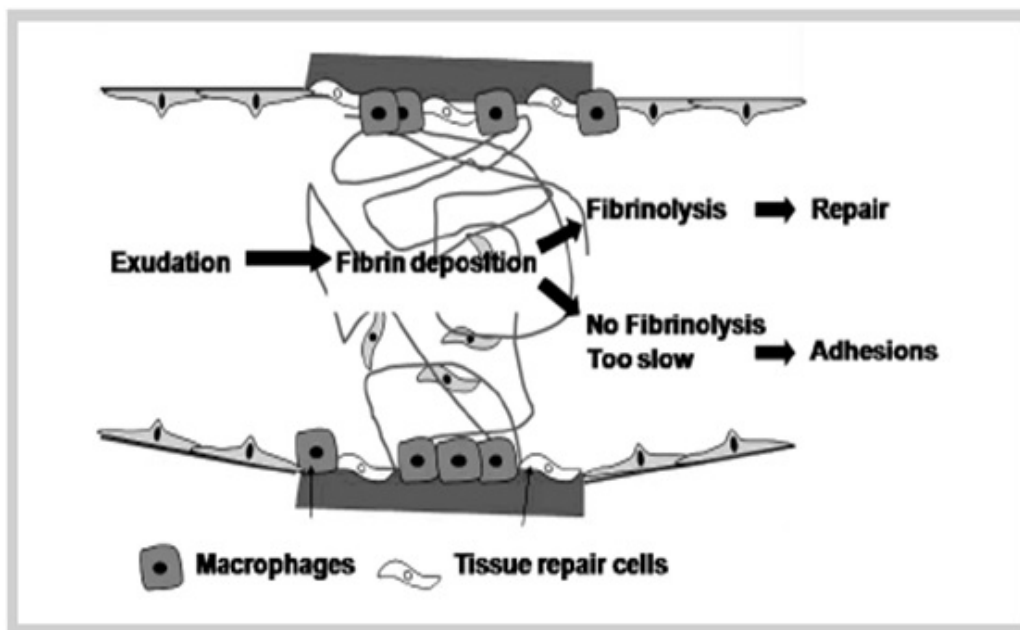


Рис. 1. Классическая модель формирования спайки как локального процесса: травма - экссудация - отложение фибрина - фибринолиз - заживление с привлечением макрофагов и клеток заживления (по R. Koninckx и соавт., 2013).

В результате травмы брюшины образуются фибриновые спайки. При нормальной фибринолитической активности это приводит к образованию неустойчивых фибрин-организаций, то есть к временным фибриновым спайкам. А в случае сниженной фибринолитической ак-

тивности происходит разрушение фибрина, рост фибробластов и капилляров и образование постоянных фибриновых спаек [11].

Основной причиной образования спаек является травма брюшины (рис. 2).

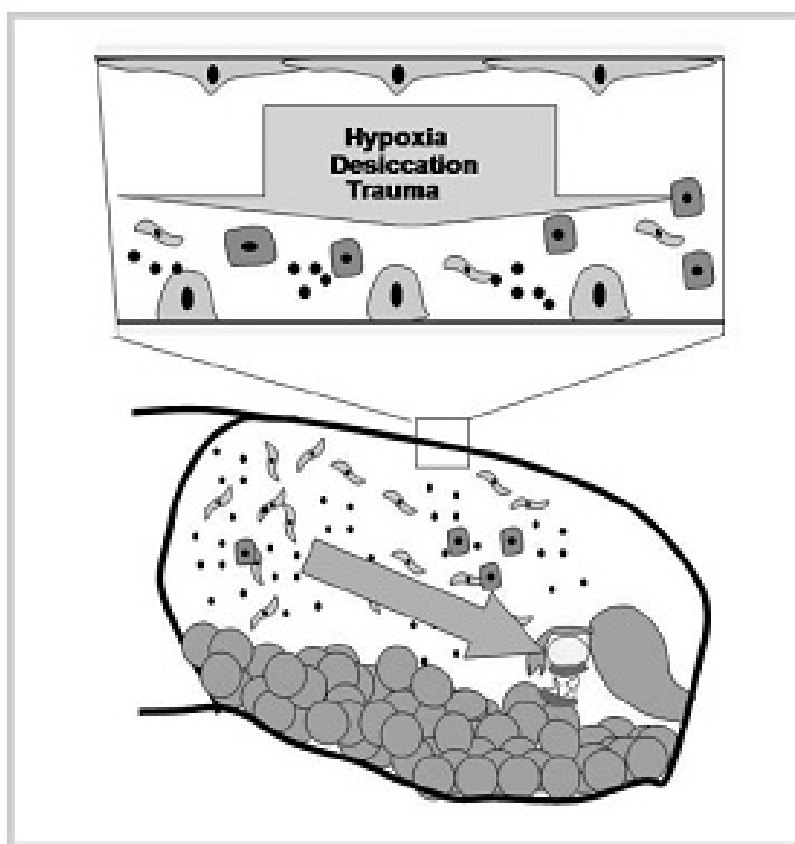


Рис. 2. Современная модель формирования спайки (по R. Koninckx и соавт.). Плоские мезотелиоциты отвечают на травму рефракцией, обнажая межклеточный матрикс.

Перитонеальная жидкость немедленно усиливает образование спаек в зоне поражения.

С первой минуты на месте повреждения брюшины появляется серозно-фибринозный экссудат, в котором находятся различные клеточные элементы — полиморфноядерные лейкоциты, активизированные макрофаги и другие. Из экссудата выпадает фибрин, и поврежденная поверхность брюшины покрывается фибрином. В конце второго дня на брюшине можно наблюдать нежные фибриновые образования. Во время соприкосновения поврежденных участков брюшины происходит их склеивание за счет нитей фибрина. В толще новообразованной ткани на 3-5 сутки появляется большое количество аргирофильных волокон, образующих густую сеть. С ростом количества коллагеновых волокон, наступает фаза ремоделирования соединительной ткани. Молодая соединительная ткань превращается в спаечную, которая характеризуется плотностью и относительной простотой строения. В соединительнотканном регенерате появляются эластичные волокна, которые беспорядочно располагаются, анастомозируя друг с другом и образуя широкопетлистую сеть, что и определяет ее эластичные свойства. Однако в дальнейшем, в случае неглубокого повреждения брюшины подобные отложения фибрина могут подвергаться рассасыванию и склеенные поверхности под влиянием перистальтики могут разойтись. Если повреждение брюшины было более глубоким ихватило слои более глубокие, чем пограничная мембрана, то заживление брюшины происходит по типу вторичного натяжения.

В подобных случаях на поверхности дефекта брюшины образуется хорошо васкуляризованная грануляци-

онная ткань, между нитями фибрина появляются коллагеновые волокна, которые расположены соответственно направления натяжения. В спайках появляются многочисленные анастомозы венозных сосудов и нервные волокна. Спайки, возникшие таким образом, рассасыванию не поддаются.

В ответ на операционную травму в перитонеальной жидкости происходят определенные обратные изменения ее цитологического и белкового состава, которые зависят от распространенности нанесенной операционной травмы. При этом отмечена взаимосвязь восстановления резорбционной функции брюшины с формированием белкового субстрата сращений и их последующей организации с помощью воспалительных клеточных коопераций.

Изучению различных факторов, которые способствуют образованию спаек, посвящены многочисленные исследования как отечественных, так и зарубежных авторов. Спаечный процесс является результатом срыва нормального течения воспалительно-репаративных процессов, о чем могут свидетельствовать факторы местной резистентности (фагоцитарная активность нейтрофилов, ИЛ-1 и 6 и др.) [18,19].

По мнению В. А. Липатова и соавт., в повреждении брюшины можно выделить пять фаз адгезиогенеза при повреждении брюшины [22]. Первой является реактивная фаза (первые 12 часов) — клинически и морфологически характеризуются признаками шока, имеет место повреждение брюшины. Следующей является фаза экссудации (1-3 суток). Процессы экссудации преобладают над другими процессами воспаления. Повышается про-



ницаемость сосудистого русла, что способствует выходу в свободную брюшную полость перитонеальных малодифференцированных полипотентных клеток, клеток воспаления и жидкой части крови, содержащей фибриноген. После чего наступает фаза адгезии (3 сутки) выпадение фибрина на поврежденных поверхностях, их склеивание. Полипотентные клетки забрюшинного экссудата дифференцируются в фибробласты, продуцирующие коллаген.

Следующей фазой является фаза молодых сращений (7-14 сутки). Образуются рыхлые спайки, содержащие недостаточное количество коллагена. Происходит новообразование сосудов в спайке и миграция в нее гладкомышечных клеток. После чего наступает фаза зрелых сращений (14-30 суток). Образуются плотные соединительнотканые спайки за счет продукции и уплотнения коллагена, редукция капиллярного русла, перикалировка сосудов.

В клинической практике в течение спаечного процесса в малом тазу выделяют три последовательные фазы: фаза воспаления (период сосудистых изменений и период очищения раны), фаза регенерации, фаза организации спаек.

В первой фазе спаечного процесса изменяется проницаемость сосудов с последующей экссудацией, происходит миграция лейкоцитов и других клеточных элементов, наблюдается набухание коллагена и синтез связующего вещества, имеет место ацидоз за счет кислородного голодания тканей. В первой фазе вместе с экссудацией происходит и всасывание (резорбция) продуктов распада тканей. Вторая фаза (фаза регенерации) характеризуется формированием соединительной ткани с новообразованными капиллярами. Третья фаза — фаза организации спаек, во время которой нежная соединительная ткань постепенно трансформируется в плотную рубцовую.

Этиологические причины спайкообразования разнообразны. В связи с этим целесообразно говорить о полиэтиологичности образования спаек. Правильная и адекватная диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу невозможны без знания патогенетически обусловленных местных изменений и закономерностей течения патологических процессов.

В рамках классических представлений пусковым моментом образования спаек, как отмечалось выше, является повреждение (инфекционное, механическое, термическое, химическое и др.) брюшины, которое приводит к ишемии, что вызывает снижение местной фибринолитической активности ткани с последующей воспалительной реакцией. В патогенезе местных нарушений, развивающихся при механических повреждениях, участвуют многочисленные биологически активные вещества: активные формы кислорода, продукты перекисного окисления липидов, цитокины, продукты распада и полураспада белков, жиров и углеводов, медиаторы воспаления, протеолитические ферменты, факторы калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови и другие. В результате их сочетанного действия развиваются нарушения микроциркуляции, повышается проницаемость сосудов, появляется отек тканей, развивается ацидоз.

Воспалительная реакция после травмы брюшины регулируется с участием эндогенных химических медиаторов с активацией систем кининов, компонентов комплемента, простагландинов и систем свертывания крови под контролем иммунокомпетентных клеток. При этом происходит выпотевание серозно-геморрагического экссудата через поврежденную поверхность брюшины, коагуля-

ция белковых компонентов и образование фибриновых сращений между органами брюшной полости.

Если фибринолитическая активность брюшины сохранена, то в течение 24-72 часов после операции происходит лизис фибриновых сращений и нормальное заживление брюшины. При пониженной фибринолитической активности брюшины фибриновые сращения между органами брюшной полости персистируют и за счет накопления в них фибробластов и прорастания капилляров переходят в фиброзные соединительнотканые спайки.

Эндометриоидное повреждение ткани в большинстве случаев вызывает мобилизацию иммунной защиты, что ведет к формированию фибриновых сращений между прилегающими структурами, прикрывающие дефект брюшины. Если фибринолитическая активность нормальная, то фибриновые сращения лизируются в течение 72-96 часов после повреждения. Параллельно с этим клетки соединительной ткани обеспечивают восстановление мезотелия.

Таким образом, через 5 дней после повреждения одноклеточный слой мезотелия покрывает поврежденную область. В случае угнетения фибринолитической активности брюшины фибробласты будут мигрировать, пролиферировать и формировать фибриновые спайки с отложением коллагена и пролиферацией сосудов.

Существуют и другие теории патогенеза формирования спаек.

Так Г. А. Женчевский (1989) считает, что существует повышенная склонность к спайкообразованию (аутоиммунный компонент при воспалении брюшины или сенсibilизация организма антигенами, которые попадают извне) [23]. В случае хронического воспалительного процесса из-за гипоксии возникает дистрофия тканей брюшины. Видоизмененный белок приобретает свойства антигена, к которому организм производит аутоантитела. Появление фибриновых сращений между органами — это результат проявления патоиммунного компонента в воспалении брюшины. Таким образом, образование спаек — это проявление реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Общеизвестно, что в зависимости от вида возбудителя результат воспалительного процесса сопровождается большей или меньшей частотой и распространенностью спаечного процесса. Многочисленными сравнительными исследованиями также доказано, что макрохирургические оперативные вмешательства вызывают выраженный спаечный процесс чаще, чем микрохирургические вмешательства [1,4,11,14,23,24].

Данные о наличии индивидуальной склонности людей к образованию спаек довольно противоречивы. Так, А. Г. Земляной и соавт. (1985) считают, что появление спаек зависит от правильности выполнения основных технических приемов во время операции, распространенности воспалительного процесса или тяжести травмы. Устранение этих моментов является профилактикой спаек и спаечной болезни, а индивидуальная предрасположенность организма не играет никакой роли. По мнению А. А. Мынбаева (1997), патофизиологические механизмы образования послеоперационных спаек обусловлены действием трех групп факторов: механических, адгезивных и гуморальных [11].

К механическим факторам исследователи относят: чужеродные материалы (узлы нитей, дренажные трубки и др.), «шероховатость» поверхности оперируемого органа



вследствие некротических бляшек, обугливание тканей. Эти факторы вызывают локальное замедление перистальтики органов брюшной полости.

К адгезивным факторам относятся выпотевание и коагуляции серозно-геморрагического экссудата, кровотечения и наличие сгустков крови, локальное снижение фибринолитической активности ткани и перитонеальной жидкости, повышение свертывающей и антифибринолитических потенциалов перитонеальной жидкости. Адгезивные факторы создают условия в брюшной полости для образования и персистирования фибринозных сращений.

К гуморальным и клеточным факторам относятся иммунокомпетентные клетки, белки, медиаторы воспаления и биологически активные вещества (БАВ). Обнаружена также длительная активность перитонеальных фагоцитов и избыточное накопление свободных радикалов кислорода в перитонеальной жидкости. Эти результаты коррелируют с данными, полученными во время цитологического и ультраструктурного исследования перитонеальной жидкости, которые выявили в течение длительного времени высокое содержание полиморфноядерных лейкоцитов, высокие концентрации высокоактивных макрофагов и активированных тучных клеток при низком содержании резидентных макрофагов, наблюдающихся в случаях образования грубых послеоперационных спаек [25].

В настоящее время известно около 100 БАВ (медиаторов воспаления, цитокинов, интерлейкинов, интерферонов). Ведущая роль в регуляции активности и синхронизации действия иммунокомпетентных клеток принадлежит растворимым факторам межклеточного взаимодействия — цитокинами. Они участвуют в активации воспалительного процесса (провоспалительные цитокины), привлекают клеточный инфильтрат (хемокины), регулируют рост, пролиферацию и дифференцировку клеток (факторы роста), останавливают воспаление (противовоспалительные цитокины).

Доказано, что цитокины — это низкомолекулярные белковые регуляторные вещества, продуцируемые клетками и способны моделировать их функциональную активность. При физиологическом состоянии спектр их узкий, но при стрессе, воспалении, повреждениях значительно увеличивается количественный и качественный состав цитокинов, обладающих как местной, так и дистанционной активностью.

Цитокины продуцируются различными клетками: эндотелиоцитами, кератиноцитами, фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, тромбоцитами, стромальными и другими клетками.

Действие их реализуется сетевым принципом, то есть информация, которая передается клеткой, находится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. При этом цитокины действуют или в отношениях синергизма или антагонизма, каскадно индуцируют продукцию друг друга, трансмоделируют поверхностные рецепторы к другим медиаторам.

Стимулирующее или ингибирующее действие цитокинов осуществляется с помощью связывания их с большим количеством рецепторов на поверхности клеток. Количество рецепторов цитокинов на клетке-мишени

значительно колеблется в зависимости от вида цитокина (от 100 до 100 000).

Одни и те же цитокины могут выполнять различные функции. Этот феномен объясняется плейотропностью и полифункциональностью действия цитокинов, а также множеством клеток-мишеней, на которые они действуют. Также очевидно, что различные цитокины могут выполнять одну функцию. В начале 80-х годов в экспериментах исследовано влияние лимфокинов (интерлейкина, интерферонов) на процессы регенерации органов и тканей. В дальнейшем иностранными исследователями Т. Fahcy (1991), J. G. Robertson (1996), показана роль лимфокинов в регуляции функции фибробластов. Оказалось, что нарушение секреции цитокинов может быть основной причиной, которая приводит к развитию тяжелого воспалительного процесса и замедленной регенерации тканей [26, 27].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения то, что использование комплекса цитокинов заданной специфичности, а не отдельных пептидов дает возможность более разносторонне диагностировать репаративные процессы. Иммунокорректирующее действие цитокинов может быть направлено на клетки, участвующие в воспалении (моноклеарные и полиморфноядерные фагоциты, Т-лимфоциты и др.), в регенерации (фибробласты, эндотелиальные клетки и др.), в развитии иммунного ответа [28].

Возможны как минимум три варианта заживления раны: нормальное, замедленное и с образованием гипертрофических спаек. Иммунные факторы необходимы для всех вариантов заживления. При сбалансированном соотношении регенерации и воспаления происходит оптимальное заживление. При иммуносупрессивном состоянии нарушаются регенераторные процессы, развиваются воспалительные реакции, раны заживают с частыми осложнениями. При третьем варианте образуются гипертрофические спайки с активацией локальных клеточно-опосредованных реакций, повышается экспрессия HLA-DR-молекул на фибробластах, спаянная ткань инфильтрируется клетками с рецепторами к ИЛ-2, накапливаются CD 1+ клетки Лангерганса.

Наибольшее значение в регуляции воспалительной реакции, а также саморегуляции репаративных процессов в ране имеют группы цитокинов, продуцируемых макрофагами, нейтрофилами, моноцитами. Можно утверждать, что результат спайкообразования определяется совокупностью межклеточных взаимодействий лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, эндотелиоцитов и других клеток через прямые рецепторные и медиаторные контакты по принципу саморегуляции (Рис. 3) [29, 30].

Важную роль на ранних этапах играют тромбоциты, генерируя тромбоксаны и тромбоцитарный активирующий фактор. Они действуют на нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, активируя их хемотаксис, агрегацию, продукцию супероксидных анионов, лейкотриенов и монокинов на эндотелий и гладкие мышцы сосудов, а также на сами тромбоциты.

Тромбоциты продуцируют также факторы, которые усиливают пролиферацию и хемотаксис фибробластов в область повреждения: тромбоцитарный фактор роста фибробластов (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF β), пептид, активирующий соединительную ткань (CTAP-3) и др.

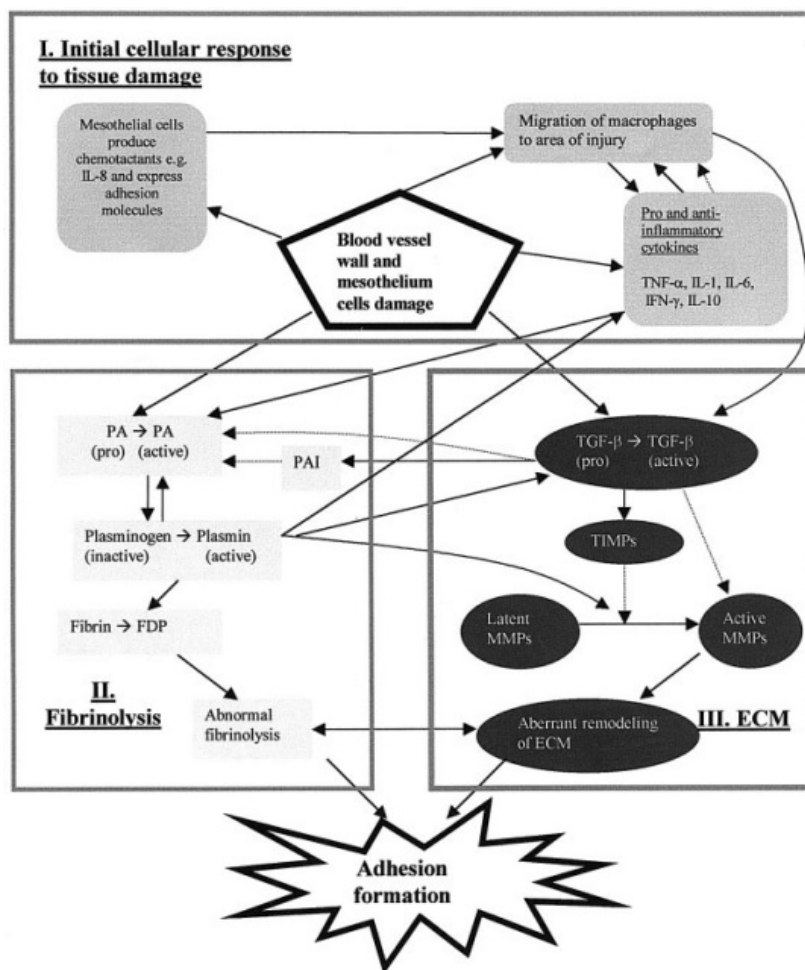


Рис. 3. Резюме трех важных путей (по Y. C. Cheong и соавт.), ведущих к образованию спаек: (I) первоначальный клеточный ответ на повреждение ткани; (II) фибринолиз и (III) компоненты ЕСМ - внеклеточного матрикса. Сплошные стрелки: стимулирующее действие; пунктирные стрелки: тормозное действие. ЕСМ - внеклеточный матрикс; MMP - металлопротеиназа матрикса; TIMP - тканевой ингибитор металлопротеиназы; PA- активатор плазминогена; PAI - ингибитор активатора плазминогена; FDP - продукты деградации фибрина; TNF-α - фактор некроза опухоли-α; IFN-γ - интерферон-γ; IL - интерлейкин.

Наименее изучена в настоящее время роль гранулоцитов в репаративных процессах. Установлено, что гранулоциты чувствительны к активации различными гуморальными и клеточными факторами. В то же время, продукты стимулированных нейтрофилов активируют систему комплемента, хемотаксис, взаимодействуют с IgG и IgA, калликреин-кининовой системой, системами свертывания и фибринолиза, фактором Хагемана, производными арахидоновой кислоты.

При взаимодействии нейтрофилов с лимфоцитами происходит выделение последними факторов торможения миграции нейтрофилов, усиление их бактерицидности, стимуляция кислородного метаболизма.

Нейтрофилы взаимодействуют с тучными клетками, вызывая при этом их дегрануляцию. Путем высвобождения антимикробных полипептидов, катепсина, эластазы, дефенсина, протегринов, профенина нейтрофилы модулируют активность тромбоцитов.

В последние годы появились немногочисленные свидетельства, касающиеся взаимоотношения нейтрофилов с макрофагами [31,32]. На раннем регенеративном этапе найдены контакты между этими клетками. В кооперации

с нейтрофилами макрофаги осуществляют бактерицидную функцию и функцию детоксикации, освобождают ткань брюшины от продуктов распада клеток и межклеточного матрикса путем фагоцитоза и внеклеточного лизиса с помощью секреции ферментов: коллагеназы, эластазы, нейтральных протеаз и кислых гидролаз.

Макрофаги, в свою очередь, в кооперации с Т- и В-лимфоцитами участвуют в иммунном ответе. Сочетание воспаления, регенерации, фиброза реализуется благодаря макрофагально-фибропластическим взаимодействиям, которые играют значительную роль в регуляции роста и инволюции спаечной ткани и основываются на обратной связи между распадом и синтезом коллагена.

Начиная с пролиферативных процессов, основную роль в росте и инволюции спаечной ткани в стромально-паренхиматозном взаимодействии играют фибробласты, выполняющие эффекторную и регуляторную функции. С помощью фиброкинов фибробласты создают стимулирующее или ингибирующее влияние на другие клетки, особенно на макрофаги. Фиброкины включают в себя колониестимулирующий фактор, фактор роста макрофагов, фактор угнетения миграции макрофагов, факторы, кото-



рые влияют на дифференцировку иммунных клеток, ИЛ-1, ИЛ-6 [33,34].

В настоящее время считается очевидным участие провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-α в формировании спаек перитонеальных органов. Существуют данные, свидетельствующие о значительном росте содержания ИЛ-1 и ФНО-α в перитонеальной жидкости и повышении уровня продукции этих цитокинов перитонеальными макрофагами у пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями [35]. Учитывая высокий риск образования спаек при данных заболеваниях, можно утверждать, что повышенная продукция ИЛ-1 и ФНО-α при воспалении инфекционной или травматической природы коррелирует с ростом количества и тяжести спаек.

В отличие от ИЛ-1 и ФНО-α, о роли ИЛ-6 в процессе спайкообразования существуют противоречивые данные. Y. Cheong и соавт. (2002) считают, что ИЛ-6 участвует в формировании спаек, проявляя свойства провоспалительных цитокинов [33]. По некоторым данным, его концентрация не коррелирует с наличием и тяжестью перитонеальных спаек, тогда как другие авторы считают, что ИЛ-6 проявляет себя как противовоспалительный фактор на стадии завершения воспалительного процесса.

Противовоспалительной активностью обладает также и один из самых значимых иммуносупрессорных факторов — ИЛ-10, количество которого возрастает в перитонеальной жидкости больных на поздних стадиях бактериальной инфекции, и продукция которого фибробластами из спаек повышена по сравнению с нормальными перитонеальными фибробластами. Эти данные косвенно свидетельствуют об участии ИЛ-10 в подавлении перитонеального воспаления. Однако существуют данные и об отсутствии взаимосвязи между продукцией ИЛ-10 и процессом спайкообразования. Наличие подобных противоречий указывает на то, что механизм прекращения воспалительной реакции, способной вызвать образование спаек, является до конца неизученным [35].

Проведенный систематический анализ современных молекулярных и биологических данных показал, что ответная реакция брюшины на различные раздражители составляет основу патологического процесса, приводящего к образованию спаек. Спайка малого таза — это дифференцированная динамическая клеточная васкуляризованная структура. Природа брюшины и ее адаптационные возможности согласуются с ее ролью ткани, способной защищать внутренние органы. В то же время, развитие активного воспалительного процесса с участием клеток и провоспалительных медиаторов может переходить в стадию тканевого ремоделирования, формирования внеклеточного коллагена, то есть начальных признаков спаек. Наличие воспалительной реакции на брюшине сопровождается глубокими пролиферативными изменениями, закрепление которых усиливает глубину поражений, развитие патологии, хронизации и нарушения жизненно важных органов. Возникновение порочного круга и каскада взаимно поддерживающих изменений в итоге приводит к спаечной болезни и инвалидизации больных.

Представленный обзор литературы свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения механизмов образования перитонеальных спаек на молекулярном уровне. Лабораторные возможности сегодня позволяют исследовать биологические процессы на уровне паракринного взаимодействия цитокинов, факторов развития, хемокинов, протеаз и других, которые приводят к изменению воспалительного ответа организма, ремоделированию тканей — ключевым механизмам заживления ран, как в норме, так и в форме фиброза. Разработка нового комплекса мероприятий профилактики спаек органов малого таза, с акцентом на противовоспалительную составляющую, будет способствовать получению новых технологий в интересах пациентов и повышению эффективности профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adhesion awareness: a nationwide survey of gynaecologists / T. Meuleman, M. H. Schreinemacher, H. van Goor [et al.] / Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2013. - Vol. 169. - P. 353-359.
2. Дубинская Е. Д. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием / Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, С. К. Назаров [и др.] / Врач. - 2010. - № 7. - С. 43-45.
3. Дубинская Е. Д. Отдаленные результаты лечения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием / Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, В. А. Бурлев [и др.] / Врач. - 2011. - № 1. - С. 53-56.
4. Ткачева Т. В. Проблемы бесплодия у женщин, перенесших лапаротомию / Т. В. Ткачева, И. Л. Ульянова / Рос. вестник акушера-гинеколога. - 2006. - № 6. - С. 61-63.
5. Бурлев В. А. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики / В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров / Проблемы репродукции. - 2009. - № 3. - С. 36-44.
6. Гаспаров А. С. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. - 168 с.
7. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons / Fertil Steril. - 2013. - Vol. 99, № 6. - P. 1550-1555.
8. Herrmann A., De Wilde R. L. Adhesions are the major cause of complications in operative gynecology / Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2015. - Vol. 15. - P. 193-195.
9. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis / V. J. Young, J. K. Brown, P. T. Saunders [et al.] / Hum. Reprod. Update. - 2013. - Vol. 19, № 5. - P. 558-569.
10. Ergul E. Peritoneal adhesions: facing the enemy / E. Ergul, B. Korukluoglu / Int. J. Surg. - 2008. - Vol. 6. - P. 253-260.
11. Кулаков В. И. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика) / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян, О. А. Мынбаев. - М.: Медицина, 1998. - 528 с.
12. Воробьев А. А. Проблемы и перспективы развития учения о послеоперационных спайках брюшной полости / А. А. Воробьев, С. В. Поройский / Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. - 2007. - № 4. - С. 44-54.
13. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis / ten R. P. Broek, Y. Issa, E. J. van Santbrink [et al.] / BMJ. - 2013. - Vol. 347. - P. 5588.
14. Trew G. Postoperative adhesions and their prevention / G. Trew / Rev. Gynaecol. Perinat. Pract. - 2006. - Vol. 6. - P. 47-56.
15. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery / P. R. Koninckx, R. Corona, D. Timmerman [et al.] / J. Ovarian Res. - 2013. - Vol. 6. - P. 90.
16. Новые аспекты в патогенезе спаечного процесса брюшной полости / С. В. Минаев, В. С. Обозин, Л. Т. Пустошкина [и др.]



- др.] / Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 1. – С. 45–49.
17. Effects of macrophage-dependent peroxisome proliferator-activated receptor γ signalling on adhesion formation after abdominal surgery in an experimental model / Hong G. S., Schwandt T., Stein K. [et al.] / *Br J Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 12. – P. 1506–1516.
 18. Peritoneal cell sheets composed of mesothelial cells and fibroblasts prevent intra-abdominal adhesion formation in a rat model / K. Kawanishi, M. Yamato, R. Sakiyama [et al.] / *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2013. – [Electronic Resource]. – Mode of access: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/term.1860>.
 19. Zhang Z. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications / Z. Zhang, M. A. Yenari / *Neurol. Res.* – 2004. – Vol. 26, № 8. – P. 884–892.
 20. Anderson S. A., Beierle E. A., Chen M. K. Role of laparoscopy in the prevention and in the treatment of adhesions / *Semin Pediatr Surg.* – 2014. – Vol. 23, № 6. – P. 353–356.
 21. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on postoperative adhesion formation and oxidative stress in a rat cecal abrasion model / Dalgic T., Oymaci E., Bostanci E. B., Cakir T. [et al.] / *Int J Surg.* – 2015. – Vol. 21. – P. 57–62.
 22. Липатов В. А. Роль ишемии брюшины в патогенезе послеоперационных спаек брюшной полости / В. А. Липатов, И. А. Глушенко, А. А. Кобелев / Мат. 67-й межвуз. научн. конф. студентов и молодых ученых. В 2-х частях. – Курск: КГМУ, 2002. – Ч. 1. – С. 178–189.
 23. Женчевский Р. А. Спаечная болезнь. / Р. А. Женчевский. – М.: Медицина. – 1989. – 192 с.
 24. Коссович М. А. Оптимизация техники пересечения спаек при выполнении лапароскопических вмешательств / М. А. Коссович, С. Н. Коршунов, В. В. Кузовахо / *Эндоскопическая хирургия.* – 2009. – № 1. – С. 147.
 25. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation / Y. C. Cheong, S. M. Laird, T. C. Li [et al.] / *Human Reproduction Update.* – 2001. – Vol. 7, № 6. – P. 556–566.
 26. Van der Wal J. B. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma / J. B. van der Wal, J. Jeekel / *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9. – Suppl. 2. – P. 9–13.
 27. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study / Y. C. Cheong, S. M. Laird, J. B. Shelton [et al.] / *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 1039–1045.
 28. Cheong Y. Chronic pelvic pain: etiology and therapy / Y. Cheong, W. Stones / *Clinical obstetrics & gynaecology.* – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 695–711.
 29. Уровень цитокинов и оксида азота в крови и перитонеальной жидкости, функциональные свойства перитонеальных макрофагов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Б. И. Медведев, С. Н. Теплова, Л. Ф. Зайнетдинова [и др.] / Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 109–110.
 30. Inflammatory cytokines differentially up-regulate human endometrial haptoglobin production in women with endometriosis / K. L. Sharpe-Timms, H. Nabli, R.L. Zimmer [et al.] / *Hum Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 1241–1250.
 31. Махмудова Г. М. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в распространении спаечного процесса / Г. М. Махмудова, С. Ю. Юрай / Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: сб. науч. работ / под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. – М.: Пантори, 2006. – С. 248–249.
 32. Cahill R. A. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation / R. A. Cahill, H. P. Redmond / *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 31. – P. 4861–4866.
 33. IL-1, IL-6 and TNF- α concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions / Y. C. Cheong, J. B. Shelton, M. Richmond [et al.] / *Human Reproduction.* – 2002 – Vol. 17, № 1. – P. 69–75.
 34. Weber A. Interleukin-1 (IL-1) pathway / A. Weber, P. Wasiliew, M. Kracht / *Sci. Signal.* – 2010. – Vol. 3. – P. 1.
 35. Yao V. Peritoneal mesothelial cells produce inflammatory related cytokines / V. Yao, C. Platell, J. C. Hall / *ANZ J. Surg.* – 2004. – Vol. 74, № 11. – P. 997–1002.

ПОСТУПИЛА: 20.12.2015