

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

04.20.0.7 27009 -

На правах рукописи

Анцупова Валерия Станиславовна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
СПАЕЧНЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА**

14.00.36 – аллергология и иммунология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Снимщикова Ирина Анатольевна

Орел – 2006

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Роль иммунологических механизмов в патогенезе спаечного процесса	11
1.2. Современные методы лечения и профилактики спаечных процессов органов малого таза	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Клиническая характеристика больных	32
2.2. Методы лабораторного обследования больных	37
2.3. Методы экспериментальных исследований	38
2.4. Способ локальной иммунотерапии препаратом Миелопид	42
2.5 Методы статистической обработки	43
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ	44
3.1 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию цитокинов перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови	45
3.2 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию активных форм кислорода перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови	49
3.3 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию метаболитов оксида азота перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови	52
3.4 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на адгезивную способность, продукцию миелопероксидазы и лактоферрина мононуклеарными фагоцитами крови и перитонеальными макрофагами	55
3.5 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на фенотип мононуклеарных фагоцитов и перитонеальных макрофагов	61

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ МИЕЛОПИД В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО СПАЕЧНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА	65
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕНЩИН СО СПАЕЧНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ МИЕЛОПИД	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК	Активные формы кислорода
ГЗТ	Гиперчувствительность замедленного типа
ГКС	Глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИКК	Иммунокомпетентные клетки
ИЛ	Интерлейкин
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФН	Интерферон
ЛИ	Локальная иммунотерапия
ЛФ	Лимфоциты
ЛЦ	Лейкоциты
МНФ	Мононуклеарные фагоциты
МП	Миелопероксидаза
МФ	Макрофаги
НСТ	Нитросиний тетразолий
ОГУЗ ОРД	Областное учреждение здравоохранения «Орловский родильный дом»
ПГЕ ₂	Простагландин Е ₂
ПЖ	Перитонеальная жидкость
ПЯЛ	Полиморфноядерные лейкоциты
СП	Спаечный процесс
ТАП	Тканевой активатор плазминогена
ТФР	Трансформирующий фактор роста
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФАТ	Фактор активации тромбоцитов
ФБ	Фибробласты
ФГА	Фитогемагглютинин

ФНО	Фактор некроза опухолей
ЦК	Цитокин
ЭТС	Эмбриональная телячья сыворотка
Ig	Иммуноглобулин
NK	Натуральные киллеры
NO	Оксид азота
NOS	NO – синтаза
Th1	T-хелперы 1
Th2	T-хелперы 2

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.

Вопросы своевременной диагностики и рациональной лечебной тактики при перитонеальных спаечных процессах продолжают оставаться одной из сложных и весьма актуальных проблем абдоминальной хирургии. Спаечный процесс, как правило, формируется у 60-100% пациентов, перенесших оперативные вмешательства, и у 15-20% - на фоне воспалительных заболеваний органов брюшной полости и малого таза [1, 33, 87, 112, 113, 241, 278].

Наиболее актуальна проблема спайкообразования в гинекологии, как с медицинской, так и социально-экономической точки зрения, поскольку спаечные процессы в области малого таза являются наиболее частой причиной хронических тазовых болей, бесплодия, социально-психологической дезадаптации и значительного ухудшения качества жизни женщин [87, 88, 157, 210].

Данные исследований патогенеза спаечного процесса, критериев ранней диагностики и прогноза, несмотря на многочисленность, достаточно противоречивы, что не позволяет разработать стройную лечебно-диагностическую концепцию.

Развитие новых медицинских технологий позволило внести существенные изменения в тактику хирургического лечения спаечных процессов органов малого таза, связанные, главным образом, с широким использованием эндохирургической коррекции. Эндохирургические операции на 10-20% снижают активизацию традиционных для хирургии процессов адгезиогенеза. Вместе с тем, эффективность эндоскопических вмешательств определяется в наибольшей степени успехом периоперационной восстановительной терапии, направленной на предупреждение рецидивов спаечных процессов [2, 3, 87, 94, 112, 134, 304].

Известно, что на развитие и исход репаративного процесса после операционной травмы в первую очередь влияет локальная реакция клеток

воспаления и состояние местного звена иммунитета, контролирующего дифференцировку клеток-предшественников в фибробласты и регулирующих их активность [24, 48, 142, 198]. Однако, закономерности дисрегуляции иммунной системы в процессе формирования спаек остаются практически не изученными.

Исследованиями последних лет показано, что одним из перспективных способов предупреждения патологического адгезиогенеза после оперативных вмешательств может быть ускорение процессов репаративной регенерации тканей путем воздействия на первичный локально-воспалительный процесс, ведущую роль в обеспечении которого играют перитонеальные макрофаги и продуцируемые ими медиаторы [24, 48, 115, 234, 294].

В связи с этим приобретает актуальность разработка комплексного патогенетически обоснованного подхода к профилактике и лечению спаечного процесса с включением в программы эндохирургической коррекции локальной иммунотерапии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ.

Повышение эффективности эндохирургического лечения спаечных процессов органов малого таза путем применения в периоперационном периоде локальной иммунокоррекции.

ЗАДАЧИ.

1. Исследовать некоторые механизмы развития вторичной иммунологической недостаточности у больных со спаечными процессами органов малого таза.

2. Изучить *in vitro* влияние препаратов иммунорегуляторных пептидов (Миелопид и Суперлимф) на функциональную активность перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови здоровых женщин и больных со спаечным процессом органов малого таза.

3. Разработать способ локальной иммунокоррекции препаратом Миелопид при эндоскопическом лечении спаечных процессов органов

малого таза и оценить его клиническую эффективность в сравнении с традиционными методами.

4. Исследовать влияние локальной иммунокоррекции препаратом Миелопид на динамику показателей иммунного статуса женщин со спаечными процессами органов малого таза.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

Установлено, что нарушения функциональной активности перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов периферической крови являются одним из факторов возникновения и развития иммунной недостаточности при избыточном адгезиогенезе.

Впервые показано *in vitro* иммуномодулирующее влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на функциональную активность перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов периферической крови женщин со спаечными процессами органов малого таза.

Впервые разработан и внедрен в акушерско-гинекологическую практику способ локальной иммунотерапии препаратом Миелопид при эндохирургической коррекции спаечных процессов органов малого таза; проведена оценка его эффективности в сравнении с традиционным лечением.

Выявлено положительное влияние локальной иммунокоррекции препаратом Миелопид на динамику показателей локального и системного иммунитета женщин с избыточным адгезиогенезом.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.

В результате проведенных исследований патогенетически обосновано локальное применение препаратов иммунорегуляторных пептидов (Миелопида, Суперлимфа) в комплексном лечении спаечных процессов органов малого таза.

Разработаны критерии балльной оценки спаечного процесса органов малого таза и определена их значимость при проведении локальной иммунокоррекции у женщин с избыточным адгезиогенезом.

Предложенный способ локальной иммунотерапии позволяет улучшить результаты эндохирургического лечения спаечных процессов органов малого таза: снизить риск развития послеоперационных воспалительных осложнений, рецидива спайкообразования и повысить качество жизни женщин.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

Одним из факторов развития вторичной иммунологической недостаточности у больных со спаечными процессами органов малого таза является дисфункция макрофагов перитонеальной жидкости и мононуклеарных фагоцитов крови.

Препараты Миелопид и Суперлимф *in vitro* оказывают иммуномодулирующее влияние на функциональную активность перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови здоровых женщин и больных со спаечными процессами органов малого таза.

Использование в комплексном лечении спаечных процессов органов малого таза локальной иммунокоррекции препаратом Миелопид ускоряет купирование воспалительного процесса в области оперативного вмешательства, снижает частоту послеоперационных осложнений, сокращает на 1-3 дня сроки пребывания больных в стационаре и способствует повышению качества жизни у 54,3% женщин.

Локальное применение препарата Миелопид в периоперационном периоде у больных со спаечными процессами органов малого таза приводит к восстановлению исходно нарушенных показателей иммунного статуса.

ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ.

Метод эндохирургической коррекции в сочетании с локальной иммунотерапией препаратом Миелопид внедрен в практику работы ОГУЗ «Орловский родильный дом», Орловской областной клинической больницы.

Полученные результаты используются в учебном процессе кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин, акушерства и

гинекологии медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет».

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.

Основные положения работы доложены и обсуждены на I Республиканской конференции «Иммунология репродукции» (Иваново, 2005); Всероссийской конференции патологоанатомов (Орел, 2005); Всероссийской конференции «Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, дерматовенерологии и педиатрии» (Орел, 2005); Всероссийской конференции «Актуальные вопросы педиатрии и иммунологии» (Санкт-Петербург, 2005), «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия» (Курск, 2006); совместном заседании кафедр иммунологии, внутренних и хирургических болезней, акушерства и гинекологии МИ ОГУ (Орёл, 2006).

Работа выполнялась при финансовой поддержке гранта Российского Гуманитарного Научного Фонда № 05-06-06466а, 2005-2006 г.г.

ПУБЛИКАЦИИ.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ (15 - в центральной и 1 - в местной печати), в которых содержится полный объем информации, отражающий положения диссертации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 44 рисунками, 12 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных данных (3 главы), заключения, выводов, практических рекомендаций, а также библиографического указателя, включающего 210 отечественных и 94 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль иммунологических механизмов в патогенезе спаечного процесса

Несмотря на многочисленность исследований, посвященных изучению этиологических факторов избыточного адгезиогенеза, механизмы формирования послеоперационных спаек изучены недостаточно.

В рамках классических представлений о патогенезе спаечного процесса пусковым моментом образования внутрибрюшных фиброзных соединительно-тканых спаек является повреждение или воспаление брюшины [13, 113, 153, 198, 241, 266].

Особая анатомо-гистологическая структура брюшины, включающая поверхностное мезотелиальное покрытие и подлежащую богатым сосудами соединительную ткань, обуславливает её особую реакцию на повреждение. Благодаря адгезивным свойствам мезотелия, дефекты брюшины, независимо от их площади, быстро реэпителизируются. Кроме того, покрывая органы брюшной полости и малого таза, брюшина участвует в отграничении очагов воспаления и поддержании гомеостаза путем регуляции процессов водно-электролитного и белкового обмена [112, 125, 126].

В брюшной полости человека обычно содержится от 5 до 20 мл перитонеальной жидкости (ПЖ), состав и объем которой подвержен значительным колебаниям и зависит от физиологического состояния организма и вида патологии. Так, у женщин количество перитонеальной жидкости изменяется на протяжении менструального цикла, достигая максимальных значений после овуляции, при беременности [236, 303].

Изменение количества и состава перитонеальной жидкости происходит при любом патологическом процессе, поражающем органы брюшной полости (острые и хронические воспалительные заболевания, действие термических, механических и др. факторов), и часто развивается в сочетании с нарушением реологических свойств экссудата, гиперсекрецией [48, 92, 97, 114, 226, 232].

Так, при острых гнойно-воспалительных заболеваниях матки и ее придатков количество ПЖ увеличивается в 3-5 раз, при эндометриозе и опухолях гениталий ее объем варьирует в широких пределах и определяется патофизиологическими механизмами, характерными для того или иного заболевания, видом воспаления, соотношением дистрофических и репаративных процессов в тканях [197, 203, 210, 236, 275].

Данные, регламентирующие содержание тех или иных клеток в ПЖ, достаточно противоречивы. В перитонеальном экссудате здоровых женщин содержатся в основном три типа клеток: макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) и лимфоциты. Источниками свободных макрофагов являются млечные пятна сальника, откуда они мигрируют в брюшную полость. Из сосудов сальника мигрируют в ПЖ и лимфоциты. При воспалительном процессе или после операции из кровеносных сосудов в ПЖ поступает большое количество ПЯЛ и изменяется состав перитонеальной жидкости [48, 113, 124, 126, 241, 254]. По соотношению клеточных элементов перитонеального экссудата судят о выраженности воспалительных реакций в послеоперационной ране. Так, исследование цитограмм ПЖ при острых гнойно-воспалительных заболеваниях матки и ее придатков выявило преимущественно нейтрофильный цитоз и его взаимосвязь с активностью патологического процесса в гениталиях [13, 92, 113, 268]. На различие динамики клеточного состава ПЖ в течение послеоперационного периода и при образовании грубых послеоперационных спаек указывается в работах ряда авторов [39, 127, 169, 225, 241]. Вместе с тем особенности функционирования перитонеальных макрофагов в процессе избыточного адгезиогенеза остаются малоизученными.

Значительный прогресс в изучении клеточных и молекулярных основ функционирования иммунной системы позволил существенно изменить представления о роли системных и локальных факторов иммунной защиты в патогенезе различных заболеваний. Однако при избыточном адгезиогенезе закономерности регуляции иммунной системы остаются практически не

исследованными. До настоящего времени нет единого мнения о состоянии системного иммунитета и факторов иммунной защиты брюшины при формировании перитонеальных спаек, не определена значимость иммунологических критериев в оценке активности репаративной регенерации тканей, приводящей к избыточному адгезиогенезу при воспалительных заболеваниях и после оперативных вмешательств на органах малого таза.

Как известно, ведущую роль в индукции воспаления играют полиморфно-ядерные лейкоциты [170, 172, 253, 279]. Они постоянно мигрируют из кровотока в ткани и выполняют свои защитные функции. Выход лейкоцитов из сосудов и их последующая трансэндотелиальная миграция осуществляются посредством молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, 2, 3 и др.), снижение или повышение экспрессии которых может нарушать процесс мобилизации лейкоцитов в зону операционной травмы и перитонеальную жидкость. Полагают, что персистирующая активация нейтрофильных гранулоцитов с повышением экспрессии CD11b/CD18 – интегринов и ослаблением экспрессии CD16 является индикатором развития инфекционных осложнений после оперативных вмешательств [13, 248, 303].

Межклеточные взаимодействия, помимо адгезивных и клеточно-матриксных молекул, обеспечиваются различными медиаторами, оказывающими преимущественно короткодистантное локальное действие. Продукты стимулированных нейтрофилов влияют на активность макрофагов, лимфоцитов, тромбоцитов; вызывают дегрануляцию тучных клеток; активируют системы комплемента, свертывания крови, фибринолиза в зоне травматического повреждения брюшины и органов малого таза. Особого внимания заслуживает взаимодействие нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов, определяющее смену клеточной популяции и их функциональную преемственность в очаге операционной травмы [3, 12, 17, 172]. В результате активации перитонеальных макрофагов и действия продуцируемых ими медиаторов и ферментов происходит очищение зоны

воспаления с последующей регенерацией, восстановлением ткани и образованием фибриновых спаек [87, 92, 144, 184]. Накопление в фибриновых сращениях фибробластов и прорастание капилляров способствует трансформации фибриновых сращений в фиброзные соединительно-тканые спайки [112, 113, 284, 293].

В регуляции фибробластической фазы, сменяющей нейтрофильную и макрофагальную фазы воспаления, ведущую роль играют медиаторы, продуцируемые полиморфно-ядерными нейтрофилами и перитонеальными макрофагами. Снижение количества и активности макрофагов в очаге воспаления способствует стабилизации и хронизации процесса. Наглядным тому подтверждением являются данные о том, что уменьшение или полное отсутствие макрофагов в ране тормозит образование грануляционной ткани и процесс рубцевания. На фоне иммунокоррекции по мере купирования воспаления в зоне операционной травмы наблюдается повышение количества макрофагов в цитограммах раневого экссудата. В то же время в литературе имеются данные о росте популяции макрофагов на поздних сроках послеоперационного периода при образовании массивных перитонеальных спаек [13, 24, 47, 112].

Известно, что функциональное состояние фагоцитов во многом определяет течение и исход воспалительного процесса в брюшной полости. Работами О.А. Мынбаева показано значительное повышение в перитонеальной жидкости больных со спаечными процессами органов малого таза не только количества ПЯЛ, но и продукции ими активных метаболитов кислорода [100, 170, 275]. Отличительной особенностью изменений функциональной активности макрофагов перитонеальной жидкости, независимо от вида операции, является также высокое содержание активированных и высокоактивированных макрофагов, что сопровождается длительным повышением спонтанной хемилюминесценции фагоцитов. В отличие от нейтрофилов, макрофаги более эффективно контролируют поступление микробицидных метаболитов кислорода в среду, регулируя тем

самым нежелательное разрушение клеток. Однако, гиперпродукция свободных радикалов (супероксидного аниона, синглетного кислорода, гидроксильного радикала) не только расширяет эффекторные возможности фагоцитов, но и может приводить к деструкции самих макрофагов. Кроме того, под влиянием антигенной стимуляции макрофагов происходит усиленный выброс активаторов пламиногена с последующей депрессией фибринолиза. Анализ данных литературы свидетельствуют о том, образование фибриновых сгустков на поверхности операционной раны является физиологически необходимым для гемостаза и герметизации раны, а снижение фибринолитической активности перитонеальной жидкости или содержания тканевого активатора пламиногена сопровождается частым образованием спаек [13, 112, 126, 131, 279].

При этом ишемия ткани в большей степени, чем потеря мезотелия, препятствует абсорбции фибрина. Брюшина вследствие ишемии теряет свою фибринолитическую активность, что приводит к образованию фибриновых спаек. Впоследствии было установлено, что развитию перитонеальных спаек способствует ишемия тканей с последующей реперфузией сосудов кишечника даже при отсутствии операционной раны в брюшной полости [112, 162, 246, 252, 257, 275].

В последние годы показана важная роль в развитии ишемических процессов тканей оксида азота. Появилось достаточно сведений об этом универсальном регуляторе систем внутриклеточной и межклеточной сигнализации и эффекторе иммунной системы, однако его роль в развитии спаечного процесса остается неизученной [34, 104, 255].

Оксид азота (NO) продуцируется эндотелиальной NO-синтазой в ответ на стимуляцию эндотелия провоспалительными цитокинами, фактором, активирующим тромбоциты и брадикинином. Следует заметить, что индуцибельная NO-синтаза (iNOS) ассоциирована в основном с макрофагами и участвует в работе иммунной системы, накапливаясь в этих клетках после

активации их ИФН- γ , ИЛ-1 β , ФНО- α и другими агентами (липополисахаридами) [34, 170].

Наряду с регуляторными функциями NO выполняет роль ингибитора свертывания крови и проявляет цитотоксическую/цитостатическую активность, которая обеспечивается функционированием индуцибельной формы NOS, синтезируемой в иммунокомпетентных клетках (ИКК) в результате их стимуляции цитокинами, эндотоксинами и другими биологически-активными веществами (БАВ) [104, 255]. Кроме того, NO участвует в регуляции агрегации тромбоцитов, воздействует на фибринолитическую активность, регулируя высвобождение активатора плазминогена и ингибитора-1 активатора плазминогена, и облегчает растворение тромбоцитарных агрегатов [34, 255]. Уровень продукции оксида азота в макрофагах коррелирует с такими классическими критериями активации, как усиленная продукция кислородных радикалов, повышенная экспрессия МНС II класса на мембране и усиленная микробицидность. Цитотоксический потенциал NO реализуется лишь в случае образования пероксинитрита в местах одновременного образования супероксида, т.е. у фагоцитирующих клеток. Установлено, что продукция метаболитов NO в человеческих клетках существенно ниже, чем в клетках грызунов, что объясняется вероятной более активной негативной регуляцией синтеза NO в человеческих моноцитах эндогенным ИЛ-10 или ТФР- β [34, 170, 172, 179]. Кроме ИЛ-10 и ТФР β , целый ряд цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-13, факторы роста фибробластов обладают супрессирующим эффектом в отношении индуцибельной NOS [34, 113, 170, 246, 282, 299].

В последние годы работами многих авторов показана важная роль цитокинов как активных биорегуляторов воспалительных и репаративных процессов в иммунопатогенезе заболеваний органов брюшной полости и малого таза [42, 45, 256, 276].

Цитокины продуцируются и секретируются практически всеми типами клеток: лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, нейтрофилами,

фибробластами, клетками эндотелия, тучными и др. Эти же и другие клетки несут на мембранах рецепторы для цитокинов, чем определяется их чувствительность к ним [14, 18, 24, 37, 71, 76, 152, 155, 287].

Регуляторные эффекты цитокинов относятся к антиген-неспецифическим. Антигенная стимуляция является пусковым фактором к активации многих продуцентов цитокинов, участвующих в регуляции воспаления и иммунного ответа [193, 198, 201, 205, 232, 240].

Как известно, дисбаланс локальной и системной продукции про- и противовоспалительных цитокинов имеет место при различных патологических состояниях. По мнению ряда авторов уровень содержания цитокинов может служить одним из критериев иммунообусловленности воспаления [158, 197, 241, 283, 285]. Однако, закономерности цитокиновой регуляции адгезиогенеза изучены недостаточно.

О характере изменений продукции цитокинов при спаечных процессах органов малого таза можно судить преимущественно по публикациям, в которых рассматривается уровень экспрессии генов цитокинов в спайках маточных труб, а также концентрация цитокинов в сыворотке крови больных с патологией органов брюшной полости.

Согласно данным литературы последних лет, в формировании перитонеальных спаек считается очевидным участие провоспалительных цитокинов [45, 167, 201, 205, 281].

Острая воспалительная реакция инициируется вследствие активации тканевых макрофагов и секреции таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , среди которых ИЛ-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакции [178, 191, 287, 289, 300]. ИЛ-1 вызывает синтез белков острой фазы воспаления, компонентов комплемента, некоторых факторов коагуляции и ингибиторов протеазы, а также изменения в эндотелиальных клетках и фибробластах, основную роль в процессе заживления ран. За счет роста этих клеток ИЛ-1 может способствовать ускорению заживления ран, но при этом под воздействием

ИЛ-1 могут возникать такие изменения функционирования фибробластов, которые способствуют развитию фиброза [150, 155, 167, 171, 301].

Под воздействием ИЛ-1 в эндотелиальных клетках повышается синтез и выделение простагландинов, ингибиторов фибринолиза [21, 37, 46, 150, 170, 214, 242]. Кроме того, под воздействием ИЛ-1 стимулируется выделение эндотелиальными клетками фактора активации тромбоцитов (ФАТ), который индуцирует хемотаксис, агрегацию, секрецию и «респираторный взрыв» ПЯЛ и макрофагов, а также метаболизм арахидоновой кислоты. W.H. McBride и соавт. (1989) и A. Hershlag и соавт. (1991) показали наличие связи между содержанием ИЛ-1 в ране и характером формирования послеоперационных спаек [158, 173, 236, 264, 269].

Результаты прямых измерений концентрации ИЛ-1 и ФНО- α в перитонеальной жидкости пациенток со спайками в органах малого таза и факт подавления спайкообразования в брюшной полости крыс нейтрализующими антителами к ИЛ-1 и ФНО- α свидетельствуют об участии этих цитокинов в спайкообразовании [232, 233, 234]. В отличие от ИЛ-1 и ФНО- α , о роли ИЛ-6 в процессе спайкообразования существуют противоречивые данные [152, 233, 269, 283, 300, 303]. Y. Cheong и соавторы полагают, что ИЛ-6 участвует в формировании спаек, проявляя свойства провоспалительного цитокина.

По данным A. Rapkin, его концентрация не коррелирует с наличием и тяжестью перитонеальных спаек, в то время, как другие авторы считают, что ИЛ-6 проявляет себя как противовоспалительный фактор на стадии завершения воспалительного процесса.

Противовоспалительную роль играет так же ИЛ-10, один из наиболее значимых цитокинов, продуцируемых активнее фибробластами спаек, чем нормальными перитонеальными фибробластами. Эти данные косвенным образом свидетельствуют об участии ИЛ-10 в ингибировании перитонеального воспаления. Однако существуют данные и об отсутствии взаимосвязи между продукцией ИЛ-10 и процессом спайкообразования [167,

193, 204, 230, 232]. Наличие подобных противоречий указывает на то, что механизм купирования воспалительной реакции, индуцирующей образование спаек, является наименее изученным.

В наибольшей степени исследована роль в спайкообразовании ТФР- β , главным образом ТФР- β_1 , возрастание уровня экспрессии которого связано с увеличением числа формирования перитонеальных спаек. По данным литературы, цитокины группы ТФР- β осуществляют репаративную функцию при воспалительном или ином повреждении тканей, что приводит, в частности, к образованию спаек [131, 167, 195, 256, 276, 281, 293, 303]. Кроме того, известно, что ТФР- β обладает иммуносупрессорными свойствами, и активация его продукции, наряду с повышением экспрессии гена ИЛ-10, может являться элементом локальной противовоспалительной реакции иммунной системы больных. В литературе представлены данные, что уровень ИЛ-10 наиболее повышен в тех образцах спаек, в которых велико содержание ИЛ-1 β , о чем свидетельствует прямая корреляция между уровнем ИЛ-10 и ИЛ-1 β [42, 46, 256, 276].

В ответ на воздействие ИЛ-1 и ФНО- α , которые являются стимуляторами продукции ИЛ-10, мезотелиальные перитонеальные клетки, в свою очередь, продуцируют хемокин ИЛ-8. Концентрация ИЛ-8 в ПЖ возрастает многократно при гнойно-воспалительных процессах брюшной полости, способствуя привлечению нейтрофилов в очаг воспалительного спайкообразования [151, 152, 249, 250, 263, 265].

В последние десятилетия активно изучается роль ИЛ-8 в патогенезе локальных патологических процессов. Являясь селективным хемоаттрактантом для нейтрофилов, ИЛ-8 опосредует нейтрофильную инфильтрацию тканей, сопутствующую травмам, ишемии [138, 151, 152, 170, 289]. ИЛ-8 усиливает адгезию нейтрофилов к эндотелию и их дегрануляцию, повышает экспрессию интегринов CD11b/CD18 [170].

Согласно данным ряда авторов [13, 107, 113, 155], повышение уровня ИЛ-8 в перитонеальной жидкости, наряду с активацией экспрессии генов

провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИФН- γ и ФНО- α может служить прогностическим критерием угрозы формирования спаек.

Корреляционная зависимость между уровнями продукции цитокинов, активирующих или подавляющих воспалительную реакцию, либо трансформирующих рост клеток, указывает на наличие взаимобратной регуляции экспрессии генов при формировании спаек, что свидетельствует о потенциальной возможности снижения риска спайкообразования и регуляции его процесса благодаря вмешательству в него на молекулярном уровне, в частности путем модулирования продукции цитокинов.

В работах ряда авторов [131, 156, 158, 159] показано, что локальные патологические процессы в брюшине и органах малого таза сочетаются с нарушениями в системном иммунитете, которые часто носят вторичный характер, и служат проявлениями дефектов продукции, активности или рецепции регуляторных цитокинов.

Так, у больных с трубно-перитонеальным бесплодием спаечного генеза обнаруживалось снижение числа CD4, CD8, CD19 – позитивных клеток, а также изменение экспрессии ими индуцибельных маркеров: снижение - CD25 и HLA-DR, повышение - CD95. Однако, следует отметить, что значимые изменения в гуморальном иммунитете у данной категории больных отсутствовали [131, 157].

Кроме этого, при оперативных вмешательствах, гнойно-воспалительных заболеваниях, травмах рядом авторов отмечается нарушение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов крови (способности к фагоцитозу, продукции биологически активных веществ и др.). Так, показано, что основная причина образования спаек в брюшной полости при перитоните заключается в недостаточной реакции фагоцитирующих клеток в ранний послеоперационный период, что ведет к длительной персистенции выпавшего фибрина, бактериальных продуктов, тканевого детрита и формированию хронического воспаления [54, 87, 98, 102, 276, 278].

Несмотря на то, что механизм воспалительной реакции и регенерации тканей при многих заболеваниях и при послеоперационном заживлении раны с точки зрения кооперативного взаимодействия ИКК и медиаторов воспаления изучены достаточно подробно, однако, их роль в патогенезе формирования послеоперационных спаек неясна. Имеющиеся в литературе единичные и разрозненные данные не дают полного представления об участии этих процессов в патофизиологии послеоперационных спаек.

Таким образом, изучение показателей системного и местного иммунитета у больных со спаечным процессом имеет важное значение для разработки и назначения иммунокорригирующей терапии, адекватной выявленным нарушениям.

1.2. Современные методы лечения и профилактики спаечных процессов органов малого таза

Предупреждению послеоперационных спаек посвящены многочисленные экспериментальные, клинические и лабораторные исследования. С учетом этиологических факторов и патофизиологических механизмов формирования послеоперационных спаек для их предупреждения были предложены самые разнообразные методы. При этом механизм действия препаратов или применяемых при спаечном процессе мер направлен в первую очередь на уменьшение воспаления и экссудации из раны, временное отграничение поверхности раны, предотвращение накопления фибрина в брюшной полости, ингибирование пролиферации фибробластов, а также на ферментативную защиту ткани от повреждения при гипоксии [35, 94, 97, 106, 207].

В настоящее время следует различать следующие способы лечения: консервативный, оперативный и оперативное вмешательство в сочетании с противорецидивным лечением в ближайшем послеоперационном периоде.

Мероприятия по предупреждению послеоперационных спаек условно разделяются на три группы: предохранительные меры во время операции, в том числе перитонизация дефектов брюшины; введение лекарственных

препаратов и растворов в конце операции и в последующие дни с целью предупреждения послеоперационного спаечного процесса; своевременное восстановление перистальтики в послеоперационном периоде [7, 93, 207, 277].

Основными факторами профилактики послеоперационных спаек являются максимальное снижение травматичности операции, тщательный гемостаз, применение точечной коагуляции (биактивных электродов, лазеров), увлажнение открытых серозных поверхностей, предупреждение попадания инородных веществ в брюшную полость, предотвращение ишемии тканей, тщательное промывание брюшной полости после операций, применение ареактивных материалов с атравматическими иглами [1, 3, 9, 17, 87, 113, 227].

При выборе метода консервативного лечения учитывается степень тяжести спаечного процесса, а также факторы, отягощающие его течение.

Традиционное лечение включает санацию брюшной полости и малого таза от патологического содержимого, антибактериальную терапию, применение глюкокортикостероидов, антигистаминных, сосудосуживающих, ферментных и др. препаратов [111, 134, 145, 296]. Недостатками такого лечения часто являются аллергические реакции, рецидивирование, затяжное течение и хронизация воспаления.

В течение последних 20 лет интенсивно проводятся исследования по разработке и изучению эффективности различных противоспаечных средств барьерного типа, которые действуют благодаря трём механизмам: гидрофлотации, скольжению и механическому разделению поверхностей. Известно, что восстановление мезотелия после операции длится от 3 до 8 дней, поэтому барьеры, используемые в брюшной полости должны находиться на месте повреждения, по меньшей мере, в течение 3 дней [87, 115, 278, 279].

По принципу гидрофлотации действуют декстраны, обеспечивающие «плавающее» положение органов брюшной полости, что уменьшает

вероятность образования спаек. Однако неблагоприятные эффекты, связанные с применением декстранов (анафилактический шок, возможность образования асцита, развития отёка лёгких, развитие инфекционных осложнений), значительно сузили показания к использованию этих средств [17, 93, 111, 115, 131, 144].

По принципу “скользящих жидкостей” действует раствор целлюлозы или гиалуроновой кислоты. Вследствие вязкости этих жидкостей происходят “расслоение” и скольжение относительно друг друга участков повреждённой ткани, что предупреждает их слипание на время реэпителизации. Вместе с тем эти вещества аккумулируются в органах и тканях, включая печень, селезенку и др., что влечет за собой атероматозную кальцификацию, анемию и лейкопению. Поэтому клинические исследования с применением данных средств ограничены [190, 207, 246, 268].

Работами ряда авторов показана эффективность использования для предупреждения спаек физических барьеров. В течение многих лет с этой целью применяли средства как эндогенной (трансплантат из сальника, брюшины, полоски плодного пузыря и твёрдой мозговой оболочки, фибриновая плёнка, фибриновый клей), так и экзогенной природы (желатин, резиновые листы, фольга, пластмассовые крышки, сетки из дексона, викрила, готекса и др.). Однако необходимость нахождения их в брюшной полости также может усиливать вероятность спайкообразования [47, 88, 134, 190].

В литературе последних лет имеются данные, касающиеся использования с целью предупреждения образования спаек рассасывающего противоспаечного барьера интерсид. В многочисленных клинико-экспериментальных исследованиях показана его высокая противоспаечная эффективность при всех видах гинекологических операций. Вместе с тем в период адсорбции барьера отмечается инфильтрация фагоцитарных клеток и реакция локального воспаления в зоне имплантации. Кроме того, недостаточный гемостаз в ране значительно снижает эффективность применения данного барьера [87, 114, 134, 278].

Среди материалов биологического происхождения особый интерес представляет применение компонентов крови. Их используют в виде фибринового клея и фибриновой пленки, которые наносят на поверхность раны. В литературе имеются единичные сведения о противоспаечной эффективности фибринового клея и пленки [134, 197, 207].

На основании клинико-экспериментальных исследований разработаны способы применения фибринового клея при операции на матке, маточных трубах, яичниках, а также при закрытии дефектов брюшины после коагуляции очагов эндометриоза. Формирование фибриновой пленки в процессе полимеризации препарата позволяет обеспечить гемостаз, снизить травматичность операции, сократить ее продолжительность, провести дополнительную герметизацию раны и уменьшить на 50% , по сравнению с применением шовных материалов, частоту послеоперационных спаек [97, 115, 246].

Для предотвращения возникновения спаек предложено введение антикоагулянтов, новокаина, преднизолона, фибринолизина с гидрокортизоном. Показано, что стероиды задерживают осаждение фибрина, коллагена и пролиферацию капилляров. Однако, клиническое использование стероидов с этой целью может приводить к повреждениям брюшной полости, замедлять заживление ран, угнетать иммунологическую реактивность [3, 87, 94, 207].

Работами ряда авторов показано, что иссечение брюшных поверхностей и сокращение площади их соприкосновения уменьшают возможность образования спаек. С этой целью были использованы различные вещества (силикон, масло) и методы (перитонеальный диализ, вдувание кислорода под давлением в брюшную полость). Вместе с тем это не принесло ожидаемых результатов [190, 202, 207, 210].

Как уже отмечалось, подавление фибринолитической активности может ингибировать процесс появления спаек. Теоретически любой фибринолитик задерживает образование спаек. Однако, на практике

результаты исследования фибринолизина, стрептокиназы и урокиназы при внутривенном введении не подтвердились [241, 256, 284].

В экспериментах, проведённых с целью изучения энзиматического расщепления фибрина такими веществами, как папаин и папаза, был также продемонстрирован только частичный успех. В тоже время Минаевым С.В. (2004 г.) была показана эффективность и целесообразность использования полиферментного препарата Вобэнзим для профилактики развития спаечного процесса в брюшной полости. При этом использование препарата в периоперационном периоде позволяло нормализовать цитокиновый статус больных с острой хирургической патологией [107, 108].

При лечении гиалуронидазой – полисахаридом, обычно содержащимся в соединительной ткани, были получены противоречивые результаты [106, 114, 139].

В настоящее время в литературе описаны новые методы лечения непроходимости маточных труб, развивающейся вследствие спаечного процесса, препаратом лонгидаза, который получен путем конъюгации гидролитического фермента гиалуронидаза с иммуномодулятором Полиоксидоний [108, 130, 132]. Разработанная авторами технология получения позволила стабилизировать фермент, заметно повысить его активность, термостабильность и устойчивость к действию ингибиторов, снизить алергизирующие свойства. В ходе курса лечения Лонгидазой удается подавить продуктивную фазу воспаления, вызвать обратное развитие спаечных, рубцовых и фиброзных процессов, а также повысить биодоступность других лекарственных средств, используемых в комплексной терапии [108, 130].

Как известно, нестероидные противовоспалительные препараты влияют на метаболизм арахидоновой кислоты, задерживая образование простагландинов и тромбоксана в воспалительных клетках и тромбоцитах. При систематическом назначении данной группы препаратов положительный противоспаечный эффект был отмечен у части пациентов [9, 12, 17, 153, 268].

К методам неспецифического лечения можно отнести введение биостимуляторов – алоэ, стекловидного тела, плазмолла и др. При этом не было установлено существенного влияния данных препаратов на раннее спайкообразование. С целью подавления воспалительной реакции брюшины и образования спаек применяли синтетические препараты: 5-фторурацил, пентоксил и метилурацил, метилурацил с уротатом калия, провидон, однако большинство из них оказались малоэффективными и не нашли достаточно широкого применения в хирургии [145, 190, 199, 207].

Для подавления образования коллагена в некоторых случаях применяется колхицин, для которого характерна антимитотическая активность, задерживающая образование и выделение коллагена из фибробластов. Эта терапия дает лишь частичный эффект [207, 268, 279].

Как известно, гепарин, снижая активность фибрина, существенно уменьшает вероятность превращения фибриногена в фибрин. Однако, попытка ингибирования свертывания крови промыванием брюшной полости гепарином во время операции с целью предупреждения осаждения фибрина эффекта не имела [115, 207].

Таким образом, для предупреждения избыточного адгезиогенеза было предложено большое количество способов, которые могут быть направлены на различные фазы образования и формирования спаек.

Все вышеуказанные методики являются не идеальными, и по тем или иным причинам не заняли ведущей позиции в профилактике и лечении спаечных процессов органов малого таза.

Значительный прогресс в профилактике и лечении избыточного адгезиогенеза связан с развитием микрохирургической техники. Благодаря применению эндоскопического метода, физических средств (электрохирургия, лазеры, ультразвуковой скальпель) и синтетических ареактивных шовных материалов нового поколения в последние десятилетия наблюдается значительное улучшение результатов лечения гинекологических больных [162, 164, 187, 202, 226, 274].

Так, эндохирургические операции значительно снижают активизацию традиционных для хирургии процессов адгезиогенеза, однако патофизиологические последствия напряжённого карбоксиперитонеума, нефизиологического положения тела, наличие зон коагуляционного некроза и интраоперационная ишемия органов малого таза способны негативно влиять на процессы репарации в ране и, таким образом, минимизировать эффект восстановительной хирургии [86, 94, 164, 202].

При этом большое внимание уделяется ведению раннего послеоперационного периода, разработке реабилитационных мероприятий, препятствующих повторному спайкообразованию. В настоящее время продолжаются исследования по применению медицинского озона, плазмафереза, лазеротерапии в профилактике рецидива спаечного процесса [115, 199, 207, 279].

Работами Бейлина В.С. (2001) была показана высокая клиническая эффективность интраоперационного применения препарата Мексидол в качестве средства профилактики послеоперационных воспалительных заболеваний и спайкообразования у пациенток с трубно-перитонеальным и яичниковой формами бесплодия. Среди ведущих механизмов биологического действия Мексидола – влияние на синтез простагландинов и лейкотриенов, ингибирование образования тромбоксана А₂ и лейкотриена ЛТВ₄, повышение содержания простациклина, стабилизация клеточных мембран, улучшение микроциркуляции и активация клеточного и гуморального иммунитета [13].

В последние годы установлено, что нарушения функционирования иммунной системы при различных патологических состояниях имеют определяющее значение в течении и исходе заболеваний с выраженными проявлениями воспалительных реакций и иммунологической недостаточности [20, 57, 160].

Важнейшим патогенетическим фактором иммунной депрессии является накопление в организме эндогенных супрессорных факторов (протеолитических ферментов, активных метаболитов кислорода, кининов, провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, иммунных комплексов, продуктов распада тканей, микроорганизмов и т.д.), препятствующих нормальному функционированию клеток иммунной системы, их активации и взаимодействию, и как следствие, нормальной продукции регуляторных медиаторов иммунитета [103, 117, 201, 246, 248, 252]. Явления иммунодефицита усугубляют антибактериальные, противовоспалительные препараты, анестетики и др. Нарушения в системе иммунитета создают благоприятные условия для активации условно-патогенной флоры, снижают эффективность проводимой терапии, что способствует затяжному течению болезни и развитию осложнений [140, 144, 261, 268].

Наличие факторов иммунной защиты брюшины и перитонеальной жидкости обуславливает возможность местного применения иммуномодулирующих средств [138, 232, 247]. Использование иммуностропных средств приводит к улучшению показателей течения спаечного процесса, способствует повышению эффективности комплексного лечения по сравнению с общепринятыми методами, сокращает частоту рецидивов и осложнений.

Установлено, что одним из способов предупреждения образования спаек может быть ускорение процессов репаративной регенерации раны путем воздействия на первичный локально-воспалительный процесс [131, 157]. В связи с этим, идеальный препарат, применяемый для профилактики спаек не должен ухудшать репарацию тканей, вызывать воспалительный процесс и образование спаек, усиливать рост микробов, должен оставаться эффективным в присутствии крови, быть удобным в употреблении при использовании эндоскопической техники.

В литературе приводятся данные об эффективности применения в комплексной терапии гинекологических больных с гнойно-воспалительными

заболеваниями органов малого таза Т-активина, галавита и др. Целесообразность назначения данных препаратов определялась возможностью повышения фагоцитарной активности макрофагов, устранения дисбаланса Т-лимфоцитов, что приводило к ускорению репаративных процессов и потенцированию лечебного действия антибиотиков [85, 105, 109, 176].

Так, с целью восстановления нарушенных функций иммунной системы и ускорения процессов репарации в клинике успешно используются Ликопид, Миелопид, Полиоксидоний и другие препараты для системного введения [27, 109, 132].

Показано, что использование Миелопида представляющего собой высокоочищенную смесь миелопептидов с молекулярными массами 50-3000 Да, выделенную из супернатанта культуры клеток костного мозга свиньи [109, 110], повышает клиническую эффективность лечения больных с различными патологическими процессами, протекающими на фоне иммунодефицитного состояния, снижая постхирургические и посттравматические осложнения. Кроме того, Миелопид эффективно используется для предупреждения генерализованных и локальных воспалительных осложнений после термических и химических ожогов, действия ионизирующего излучения, химиотерапевтических препаратов, а также после воздействия неблагоприятных экологических факторов [25, 105, 109]. Фармакологическая активность миелопида основана на регуляторных эффектах входящих в его состав миелопептидов, воздействующих на определенные клетки-мишени посредством лиганд-рецепторных взаимодействий и исправляющих нарушения в Т-, В-, макрофагально-фагоцитарной системах иммунитета, звеньях гемопоеза. В немногочисленных работах по применению Миелопида для локального использования отмечается положительная эффективность препарата в течении разлитых перитонитов различного генеза [25, 105, 109].

В последние годы в центре внимания современной клинической

иммунологии находятся и другие регуляторные пептиды – цитокины [11, 30, 37, 43, 50, 261, 282].

Можно выделить ряд перспективных направлений применения данного вида иммуотропных средств [138, 149, 150, 206]. В качестве специфических препаратов используют рекомбинатные цитокины, различные комбинации рекомбинатных цитокинов, моноклональные антитела к цитокинам, антагонисты рецепторов цитокинов, растворимые рецепторы цитокинов.

Одним их наиболее адекватных методов лечения является локальное применение препаратов цитокинов, позволяющее создать их высокую концентрацию в зоне воспаления и избежать нежелательных системных эффектов [10, 25, 40, 72, 76, 156, 165].

В этих процессах экзогенно введенные пептиды могут выполнять двойственную функцию. С одной стороны, инициировать миграцию клеток крови в послеоперационную рану, регулировать кислородный метаболизм и фагоцитоз, с другой, способствовать ускорению наступления фазы регенерации. В литературе описаны случаи местного применения индивидуальных иммунорегуляторных пептидов с целью регуляции заживления ран. Так, ускорение заживления ран (трофических, инфицированных, ожоговых и др.) отмечалось при лечении мазями, содержащими ИФН, Беталейкин [11, 21, 24, 52, 72, 77].

Согласно данным Ковальчука Л.В., Ганковской Л.В., локальное использование комплекса цитокинов заданной специфичности, а не отдельных пептидов, дает возможность более разносторонне корректировать спектр репаративных процессов [30, 64, 70]. В данном случае эффекты цитокинов направлены не только на ИКК, но и на клетки, непосредственно участвующие в процессах регенерации поврежденной поверхности: эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты и др. [70, 75, 84, 95].

Одним из таких препаратов, является Суперлимф, разработанный на кафедре иммунологии РГМУ и представляющий собой композит гетерологичных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , МИФ, ИЛ-6, ТФР β_1 , ТФР β_2 и др. в

их естественном соотношении [29, 30, 67, 68].

Работами ряда авторов показана высокая клиническая эффективность локального применения препарата при лечении раневых процессов различной этиологии, при воспалительных заболеваниях глаз, пародонта, верхнечелюстных пазух, легких, эндометритах, гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки [10, 81].

Согласно данным Пехото О.К. (2005), пролонгированная локальная цитокиноterapia с препаратом Суперлимф является эффективным способом профилактики и лечения трубно-перитонеального бесплодия спаечного генеза, способствуя сохранению проходимости маточных труб, восстановленной во время эндохирургической коррекции и наступлению маточной беременности. Это сочеталось у большинства больных с восстановлением в периферической крови числа CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов, экспрессии ими активационных маркеров (CD25+, HLADR+, CD95+), нормализацией в сыворотке крови и перитонеальной жидкости содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , ТФР- β 1), а также количества и функциональной активности перитонеальных макрофагов [131].

Таким образом, большие возможности в лечении спаечных процессов органов брюшной полости открывает использование в программах хирургического лечения локальной иммунотерапии.

В доступной литературе нет данных о сочетанном использовании в профилактике и лечении избыточного адгезиогенеза эндоскопической коррекции и препаратов иммунорегуляторных пептидов, что обосновывает актуальность изучения механизмов и эффективности данного способа при спаечном процессе органов малого таза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных.

Под нашим наблюдением в период с 2004 по 2006 год в гинекологическом отделении ОГУЗ «Орловский родильный дом» на обследовании и лечении находилось 90 пациенток со спаечными процессами органов малого таза различной степени выраженности.

Все больные по способу лечения были разделены на 2 группы: I - контрольную группу составили 55 пациенток, получавших традиционное лечение; во II группу (основную) вошли 35 пациенток, которым в периоперационном периоде на фоне традиционного лечения проводилась локальная иммунокоррекция препаратом Миелопид (НПЦ «Медицинская иммунология», Россия).

Комплексное обследование включало оценку анамнеза и объективного статуса пациенток, стандартного общеклинического обследования, показателей системного и локального иммунитета, а так же ультразвуковое исследование гениталий и лапароскопию.

При сборе анамнеза обращалось внимание на возраст пациенток, социальный статус, перенесенные соматические и гинекологические заболевания, менструальную и детородную функции, учитывалось проведенное ранее консервативное и оперативное лечение по поводу гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

У всех больных получено письменное информированное согласие на проведение лечения.

Возраст обследованных больных находился в пределах от 21 до 40 лет. Средний возраст пациенток основной группы составил $28,8 \pm 0,8$ лет, контрольной – $27,5 \pm 0,9$ лет, соответственно. В обеих группах большинство пациенток были в возрасте до 34 лет (91,4% в основной и 90,9% в контрольной группе; 32 и 50 женщин, соответственно). По возрастному

составу между исследуемыми группами существенного различия не было (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение пациенток по возрастным группам.

№	Возраст	Основная группа (n = 35)		Контрольная группа (n = 55)	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	до 23 лет	3	8,6	4	7,3
2.	24 – 25 лет	8	22,9	10	18,2
3.	26 – 28 лет	10	28,6	17	30,9
4.	29 – 30 лет	5	14,3	11	20
5.	31 – 34 года	6	17	8	14,5
6.	35 – 38 лет	2	5,7	4	7,3
7.	Свыше 38 лет	1	2,9	1	1,8

Как практически здоровые, для получения клинико-иммунологических показателей, принимаемых за физиологическую норму, были обследованы 20 женщин, подвергнутых добровольной хирургической стерилизации.

На каждую пациентку заполнялась разработанная нами унифицированная карта клинико-иммунологического обследования, которая позволяла учитывать данные анамнеза, объективных и дополнительных методов исследования в динамике периоперационного ведения и отдаленном периоде наблюдения (3-12 месяцев).

Традиционное лечение включало хирургическую лапароскопию с восстановлением нормальной анатомии органов малого таза, симптоматическую и антибактериальную терапию в раннем послеоперационном периоде, низкоинтенсивное лазерное излучение («УЛФ – 01», Россия) на область проекции органов малого таза на 2-5 сутки и спустя 1 месяц после лапароскопии.

Пациенткам основной группы на фоне традиционного лечения интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде (1-3 сутки) проводилась локальная иммунотерапия препаратом Миелопид.

Лапароскопию производили по общепринятой методике под эндотрахеальным наркозом на оборудовании фирмы «Karl Storz» (Германия) и «Аксиома» (Россия).

Эхографическое исследование органов малого таза проводили аппаратом «Medisson» (Южная Корея) конвексным трансабдоминальным и трансвагинальным мультимастотными датчиками (2,5-7 МГц) до лечения, после лечения и в отдаленный период наблюдения (через 6 месяцев) по общепринятой методике. При этом учитывались косвенные УЗИ - признаки спаечного процесса: утолщение париетальной брюшины и усиление эхо-сигнала от брюшины в местах сращений; отсутствие или ограничение взаимного смещения париетальной и висцеральной брюшины (положительные тракционная и компрессионная пробы); сращения в виде септ между серозным покровом матки и примыкающими петлями кишечника; изменение контуров органов малого таза различной протяженности в виде линейного или штрихового усиления эхо-сигнала; изменение топографии органов.

Оценку выраженности спаечного процесса органов малого таза осуществляли на диагностическом этапе эндохирургического вмешательства по разработанной нами, на основе с классификаций J. Hulka (1978) и Мынбаева О.А. (1997), балльной шкале (табл. 5, 7).

Эффективность лечения оценивали в 5-балльной системе по разработанным нами критериям в раннем послеоперационном периоде: через 6-12 часов и 1-3 суток. При этом учитывали: общее состояние, характер температурной реакции и болевого синдрома, наличие и выраженность признаков пареза кишечника, френитус-симптома, характер и объем раневого отделяемого, результаты бимануального исследования, показатели клеточного состава, цитокинового статуса и уровня метаболитов оксида азота перитонеальной жидкости.

В основу оценки качества жизни пациенток была положена разработанная в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН анкета-опросник, охватывающая 5 основных категорий качества жизни женщин (показатели физического, психического статуса, социального,

сексуального и ролевого функционирования), оцениваемых по 3-балльной системе.

Нами был предложен модифицированный вариант анкеты (табл. 2), с добавлением в шкалу оценки существенных, на наш взгляд, критериев и параметров: наличие и рецидивы экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, которые определяли через 10-12 месяцев после выписки из стационара.

Таблица 2.

Опросник «Качество жизни женщин»

Общие вопросы:

Дата заполнения _____

Ф.И.О. (заполняется по желанию) _____

Возраст _____

Образование _____

Семейное положение _____

Количество беременностей _____

Количество детей _____

Субъективная оценка своего состояния здоровья.

1. Проблемы со сном _____ (какие) _____
2. Изменения функции мочеиспускания _____ (какие) _____
3. Боли в нижних отделах живота _____
4. Проблемы со стулом _____ (какие) _____
5. Изменения менструального цикла (да, нет) _____ (какие) _____
6. Гинекологические заболевания (в т.ч. перенесенные ранее) _____ (какие) _____
7. Сопутствующие заболевания (да, нет) _____ (какие) _____
8. Перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости _____ (какие) _____
9. Гинекологические операции (в т.ч. искусственные аборты) _____ (какие) _____
10. Собственная оценка состояния Вашего здоровья
 - хорошее _____
 - удовлетворительное _____
 - плохое _____

Инструкция по заполнению вопросника.

Ответ на вопрос подразумевает три позиции:

Нет - ставите 1 балл;

Да иногда - ставите 2 балла;

Да всегда - ставите 3 балла.

I. Физическая активность.

1. Ощущение вялости, усталости, сонливости _____
2. Ощущение недостатка энергии, снижение жизненного тонуса _____
3. Снижение физической силы _____
4. Снижение выносливости _____
5. Неспособность выполнять значительные физические нагрузки _____
6. Проведение большей части на постельном режиме _____

II. Психическое состояние.

1. Ощущение подавленности, унылого депрессивного состояния _____
2. Случаи ослабления памяти _____
3. Ощущение тревожности или нервозности _____
4. Ощущение неудовлетворенности своей личной жизнью _____
5. Желание приобрести новый наряд, изменить прическу, макияж _____
6. Интерес к предстоящим событиям дня _____
7. Чувство рассеянности, невозможность сконцентрировать внимание _____
8. Ощущение эмоциональной нестабильности _____

III. Социальное функционирование

1. Изменения во взаимоотношениях с родственниками _____
2. Ограничение встреч с друзьями _____
3. Нетерпимость по отношению к другим людям _____
4. Желание побыть в одиночестве _____

IV. Ролевое функционирование

1. Проблемы в трудовой деятельности (учебе) _____
2. Ограничение рабочего (учебного) дня _____ (если да, то какие) _____
3. Быстрая утомляемость после ведения повседневного домашнего хозяйства _____
4. Изменения в отношениях между Вами и Вашим супругом (половым партнером) _____ (какие) _____
5. Изменения в отношениях с детьми _____ (какие) _____
6. Изменения в увлечениях, любимых занятиях _____ (какие) _____

V. Сексуальное функционирование.

1. Изменения в Вашем сексуальном желании, влечении _____ (какие) _____
2. Чувство дискомфорта во время полового акта _____
3. Уклонение от половых сношений _____
4. Чувство сексуальной неудовлетворенности _____
5. Чувство сексуальной непривлекательности _____

Кроме того, для определения нормы качества жизни нами было проведено анкетирование 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с пациентками основной и контрольной групп.

2.2. Методы лабораторного обследования больных.

Общеклинические лабораторные методы выполнялись на базе клинической лаборатории ОГУЗ «Орловский родильный дом».

Иммунологические исследования проводили на кафедре иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института Орловского государственного университета.

С целью оценки показателей системного иммунитета здоровых женщин и больных со спаечными процессами органов малого таза осуществлялся забор периферической крови накануне лапароскопии, через 1-3 суток, 3-6 месяцев после операции, при этом изучали фенотип лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов А, М, G и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ТФР- β_1 в сыворотке крови, функциональную активность мононуклеарных фагоцитов.

Мононуклеары периферической крови выделяли с использованием метода дифференциального центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографин [183]. Разделение суммарной фракции мононуклеаров на моноциты и лимфоциты осуществляли посредством избирательной адгезии моноцитов к пластику [170].

Перитонеальную жидкость (ПЖ) получали на диагностическом этапе лапароскопии путем активной аспирации и в раннем послеоперационном периоде (1-3 сутки) через модифицированный микроирригатор, а затем центрифугировали в течение 10 мин. при 1500 об./мин. В надосадочной фракции определяли уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ТФР- β_1), иммуноглобулинов А, М, G, sIgA, метаболитов оксида азота, лактоферрина, миелопероксидазы.

Осадок, представляющий собой клеточную суспензию, использовали для цитологического исследования и выделения перитонеальных макрофагов (МФ), которые получали путем культивирования в пластиковых планшетах в стандартных условиях в течение 2 часов. Неприлипшие клетки удаляли 3-х кратным промыванием средой 199. Прилипающие клетки, 50-95%

которых составляли перитонеальные МФ, использовали для определения их фенотипа, эффекторной и иммунорегуляторной активности.

Функциональное состояние мононуклеарных клеток периферической крови и перитонеальных макрофагов оценивали по интенсивности кислородного метаболизма, их адгезивной способности, продукции метаболитов оксида азота, кислорода и миелопероксидазы с помощью реагентов фирмы «Диа³М» (г. Москва) по стандартным методикам.

Фенотип клеток определяли непрямой иммунопероксидажным методом с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD4, CD8, CD19, CD11b, CD16, CD25, HLA-DR, CD95. Исследования проводили в строгом соответствии прилагаемым инструкциям и рекомендациям [175].

Уровень цитокинов в биологических жидкостях оценивали методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов ООО «Протеиновый Контур», ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и DRG (Germany).

Концентрацию иммуноглобулинов оценивали методом радиальной иммунодиффузии с помощью стандартных планшетов «Реафарм» (Москва).

Концентрацию лактоферрина в сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

2.3. Методы экспериментальных исследований.

Экспериментальные исследования выполнены на кафедре иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института Орловского государственного университета.

В экспериментальной части работы мононуклеарные фагоциты периферической крови, макрофаги перитонеальной жидкости здоровых женщин и больных со спаечным процессом различной степени тяжести выделяли, как описано в Гл. 2.2.

Все манипуляции с клетками и клеточными суспензиями проводили

в стерильных условиях ламинарного бокса, используя стерильные лабораторные принадлежности и расходные материалы. В работе использовали среду RPMI-1640 («Финбио», Россия), содержащую 25 mM буфера HEPES и 200 mM L-глутамина, среду 199, Хенкса (Россия). Полная среда RPMI-1640 дополнительно содержала 0,05 mM бета-меркаптоэтанола (Fluka AG, Швейцария) и 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (НИИГ и ПК, г. Минск, Беларусь). Сыворотку перед использованием инактивировали, прогревая при +56°C на водяной бане в течение 30 мин. В культуральные среды добавляли гентамицин (Феррейн, Россия) в конечной концентрации 40 мкг/мл. Культивирование клеток осуществляли при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

В эксперименте исследованы изменения функционального состояния макрофагов перитонеальной жидкости и мононуклеарных фагоцитов крови (продукции миелопероксидазы, лактоферрина, цитокинов, метаболитов оксида азота и кислорода) здоровых женщин и больных при обработке клеток препаратами Миелопид (НПЦ Медицинская иммунология, Россия) (композит свиных миелопептидов) в дозах 300 и 600 мкг/мл или Суперлимф (РГМУ, Россия) (комплекс цитокинов: ИЛ-1, 6, ФНО α , МИФ, ТФР β и антимикробных пептидов) - 5 и 10 мкг/мл.

При изучении адгезии, перитонеальные макрофаги или мононуклеарные фагоциты, выделенные как описано в Гл.2.2, в концентрации 2 млн./мл инкубировали в течение 1,5 часов в сывороточной среде RPMI-1640 с препаратом Суперлимф (5, 10 мкг/мл) или Миелопид (300, 600 мкг/мл) в лунках 96-луночных планшетов при 37° С в атмосфере 5% CO₂. В контрольные лунки изучаемые препараты не вносились. По окончании инкубации из лунок удаляли супернатанты клеток путем интенсивного стряхивания планшетов. Оставшиеся в лунках клетки отмывали дважды средой Хенкса путем центрифугирования при 2 000 оборотах в минуту в течение 5 минут и фиксировали 96% этиловым спиртом в течение 10 минут. Количество адгезированных клеток определяли

спектрофотометрически (длина волны 410 нм) по их миелопероксидазной активности с использованием ортофенилендиамина и перекиси водорода [183].

Для оценки продукции миелопероксидазы клетки (интактные или преинкубированные в течение 90 минут с препаратами Суперлимф или Миелопид) в концентрации 2 млн./мл помещали в лунки 96-луночного планшета в 0,2 мл среды Хенкса с добавлением 10% ЭТС. В лунки, определенные схемой опыта, вносили стимулятор макрофагов – BaSO_4 (3мг/мл). Инкубацию осуществляли в стандартных условиях в течение 30 минут. По окончании культивирования, планшеты центрифугировали в течение 5 минут при 2 000 об/мин, затем надосадочные фракции клеток переносили в аналогичный 96-луночный планшет для последующего определения в них активности миелопероксидазы, методом ИФА. Реакцию оценивали по интенсивности окрашивания содержимого лунок путем измерения оптической плотности на длине волны 410 нм, используя аппарат "АИФ-С" [183].

Для изучения продукции лактоферрина перитонеальные макрофаги, полученные из смывов брюшной полости, и моноциты крови инкубировали в течение 90 мин. в сывороточной среде RPMI-1640 с препаратами Миелопид (300, 600 мкг/мл) или Суперлимф (5, 10 мкг/мл) в лунках 96-луночных планшетов при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . По окончании инкубации клетки в планшетах трижды отмывали от препарата средой 199, ресуспендировали в полной среде RPMI-1640 в объеме 100 мкл и культивировали в стандартных условиях в течение 60 минут. Для исследования брали супернатанты перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови, полученные путем десятиминутного центрифугирования культуральной смеси при 1500 об./ мин. Концентрацию лактоферрина в супернатантах клеток определяли спектрофотометрически на длине волны 450 нм.

С целью оценки интенсивности кислородного метаболизма макрофаги перитонеальной жидкости или мононуклеарные фагоциты крови в

концентрации 2 млн./мл обрабатывали в течение 90 минут препаратами Миелопид (300, 600 мкг/мл), Суперлимф (5, 10 мкг/мл) и помещали в лунки 96-луночного планшета в 0,2 мл среды Хенкса с добавлением 10% ЭТС. По окончании культивирования, планшеты центрифугировали в течение 5 минут при 2 000 об/мин, затем по 100 мкл рабочего разведения макрофагов переносили в аналогичный 96-луночный планшет, добавляли по 50 мкл 0,1% раствора нитросинего тетразолия и инкубировали 30 минут при 37°C, перемешивая на шейкере каждые 5 минут. После инкубации планшеты центрифугировали 5 мин. при 1500 об/мин., надосадок удаляли, а осадок высушивали и фиксировали этанолом в течение 10 минут. Для растворения образовавшихся гранул формазана в каждую лунку вносили диметилсульфоксид и учитывали реакцию на планшетном фотометре для ИФА при длине волны 540 нм. При оценке индуцированного НСТ-теста в лунку вносили индуктор (зимозан) в концентрации 0,2 мг/мл и инкубировали при 37°C в течение 1 часа [170].

Для определения способности клеток к продукции цитокинов макрофаги, полученные из перитонеальной жидкости, или мононуклеарные фагоциты периферической крови в концентрации 2 млн./мл инкубировали в течение 1,5 часов в сывороточной среде RPMI-1640 с препаратами Миелопид (300, 600 мкг/мл) или Суперлимф (5, 10 мкг/мл) в стандартных условиях. По окончании инкубации клетки в планшетах трижды отмывали от препарата средой 199, ресуспендировали в полной среде RPMI-1640 в объеме 100 мкл и культивировали при 37°C в течение 18 часов. Для исследования брали супернатанты перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови, полученные путем десятиминутного центрифугирования культуральной смеси при 1500 об./мин [175].

С целью определения способности клеток к продукции метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) перитонеальные макрофаги или мононуклеарные фагоциты крови в концентрации 2 млн./мл инкубировали в течение 1,5 часов в сывороточной среде RPMI-1640 с препаратом Миелопид

(300, 600 мкг/мл) или Суперлимф (5, 10 мкг/мл) в лунках 96-луночных планшетов при 37°C в атмосфере 5% CO₂. В качестве индуктора синтеза оксида азота использовали ФНОα в концентрации 25 пкг/мл. По окончании инкубации клетки в планшетах трижды отмывали от препарата средой 199, ресуспендировали в полной среде RPMI-1640 в объеме 100 мкл и культивировали в стандартных условиях в течение 22 часов. Концентрацию метаболитов оксида азота определяли в супернатантах клеток спектрофотометрически при длине волны 540 нм с помощью реактива Грисса. Результат рассчитывали по кривой с использованием стандартных растворов нитрита натрия [117, 170].

Для определения экспрессии поверхностных рецепторов мононуклеарные фагоциты периферической крови или перитонеальные макрофаги, в концентрации 2 млн./мл инкубировали в течение 24 часов в сывороточной среде RPMI-1640 с препаратом Суперлимф (5, 10 мкг/мл) или Миелопид (300, 600 мкг/мл) в лунках 96-луночных планшетов при 37°C в атмосфере 5% CO₂. В контрольные лунки изучаемые препараты не вносились. По окончании срока культивирования, планшет центрифугировали при 2000 об./мин. 3 минуты, удаляли супернатанты и трижды отмывали клетки средой 199 («Финбио», Россия). Оценка мембранного фенотипа клеток производилась с помощью моноклональных антител ТОО «Сорбент» непрямым иммунопероксидазным методом [175].

2.4. Способ локальной иммунотерапии препаратом Миелопид.

Локальная иммунотерапия препаратом Миелопид применена нами в комплексном лечении 35 больных со спаечным процессом органов малого таза различной степени выраженности.

Оптимизированная схема лечения заключалась в использовании, наряду с эндохирургической коррекцией, интра- и постоперационной локальной иммунотерапии. На диагностическом этапе лапароскопической операции всем больным для оценки наличия и уровня окклюзии маточных

труб проводилась хромогидротубация с введением раствора метиленового синего трансцервикально.

После выполнения основного этапа эндохирургической коррекции спаечного процесса (адгезиолизиса, оментолизиса и др.) и тщательного туалета брюшной полости осуществлялась интраоперационная локальная иммунотерапия (ЛИ) путем орошения органов малого таза раствором препарата Миелопид в дозе 60 мг на 20 мл физиологического раствора.

Для последующего проведения в послеоперационном периоде ЛИ и получения перитонеальной жидкости в полость малого таза вводили модифицированный микроирригатор с перфорационными отверстиями. Описанный способ введения способствует оптимальному орошению зоны оперативного вмешательства лекарственными препаратами в послеоперационном периоде.

Повторно ЛИ осуществляли через модифицированный микроирригатор через 24 и 48 часов после операции раствором Миелопида в дозе 30 мкг/мл (3 мг на 100,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия). Через трое суток выполнялось трансцервикальное введение препарата Миелопид в дозе 150 мкг/мл. Миелопид, содержащийся в ампуле в виде лиофилизированного порошка, в дозе 3 мг растворяли в необходимом объеме физиологического раствора непосредственно перед введением.

2.5 Методы статистической обработки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного комплекса Microsoft Excel XP на компьютере «Pentium IV» [41, 53].

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность главному врачу ОГУЗ «Орловский родильный дом», к.м.н. Пехото О.К. и врачу гинекологического отделения ОГУЗ «Орловский родильный дом» Медведевой Е.Н. за консультацию и помощь, оказанные при выполнении клинической части работы.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ.

По современным представлениям, спаечные процессы органов малого таза сопровождаются развитием иммунной дисфункции [43, 45, 157, 168, 303]. Однако закономерности регуляции иммунной системы в процессе избыточного адгезиогенеза остаются практически не изученными.

Для выяснения некоторых механизмов развития вторичного иммунодефицита у больных со спаечными процессами органов малого таза нами был проведен ряд экспериментальных исследований.

Предположив, что дисфункция мононуклеарных фагоцитов может быть одной из причин иммунной недостаточности у этих больных, были изучены фенотип, эффекторная и иммунорегуляторная активность перитонеальных макрофагов и моноцитов периферической крови здоровых женщин и больных, а также возможности регуляции *in vitro* фагоцитарных клеток препаратами иммунорегуляторных пептидов (Миелопид и Суперлимф).

Усиленный интерес к изучению иммунорегуляторных пептидов объясняется их ведущей ролью в процессах становления и регуляции иммунитета, в патогенезе ряда заболеваний иммунной природы, все более широким применением их в клинике в качестве иммунокорригирующих препаратов [65, 149].

Имеющиеся в доступной литературе данные об их влиянии на механизмы, определяющие развитие спаечного процесса не достаточны и противоречивы, что обосновывает актуальность дальнейшего изучения их плеiotропного действия на различные клетки-мишени [48, 189, 241, 250, 279].

В качестве препаратов иммунорегуляторных пептидов были выбраны Миелопид (композит гетерологичных миелопептидов) и Суперлимф (комплекс цитокинов и антимикробных пептидов).

3.1 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию цитокинов перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови.

Как известно, мононуклеарные фагоциты секретируют широкий спектр биологически активных веществ, осуществляющих в организме самые разнообразные, а иногда и разнонаправленные эффекты действия. Среди продуктов активированных фагоцитов особое место занимают цитокины, являющиеся универсальными регуляторами многих физиологических процессов, включая воспаление, а также повреждение и регенерацию тканей. В настоящее время установлено, что цитокинообразующая функция макрофагов и моноцитов значительно расширяет их эффекторный потенциал и во многом определяет течение и исход репаративного процесса [65, 71, 170, 176].

Учитывая это, а также данные ряда авторов о регулирующем действии пептидов иммунной системы на синтез и секрецию цитокинов [150, 170], нами изучено влияние препаратов Суперлимф и Миелопид на продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-10 и ТФР- β_1 перитонеальными макрофагами (МФ ПЖ) и мононуклеарными фагоцитами (МНФ) крови у здоровых и больных со спаечными процессами органов малого таза.

Для определения цитокинпродуцирующей способности клеток макрофаги, полученные из перитонеальной жидкости, или мононуклеарные фагоциты периферической крови в концентрации 2 млн./мл инкубировали в течение 1,5 часов в сывороточной среде RPMI-1640 с препаратами Миелопид (300, 600 мкг/мл) или Суперлимф (5, 10 мкг/мл) в стандартных условиях. По окончании инкубации клетки в планшетах трижды отмывали от препарата средой 199, ресуспендировали в полной среде RPMI-1640 в объеме 100 мкл и культивировали при 37°C в течение 18 часов. Для исследования брали супернатанты фагоцитов, полученные путем десятиминутного центрифугирования культуральной смеси при 1500 об./мин.

Результаты экспериментов показали, что внесение препаратов в культуру мононуклеарных фагоцитов крови здоровых пациентов сопровождалось усилением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , что, вероятно, связано с их праймирующим действием (рис. 1). В то же время, наблюдалась ингибция продукции таких противовоспалительных цитокинов, как ИЛ-10, ТФР- β_1 (рис. 5). Как видно из рис. 1, дозовой зависимости при использовании Суперлимфа и Миелопида установлено не было.

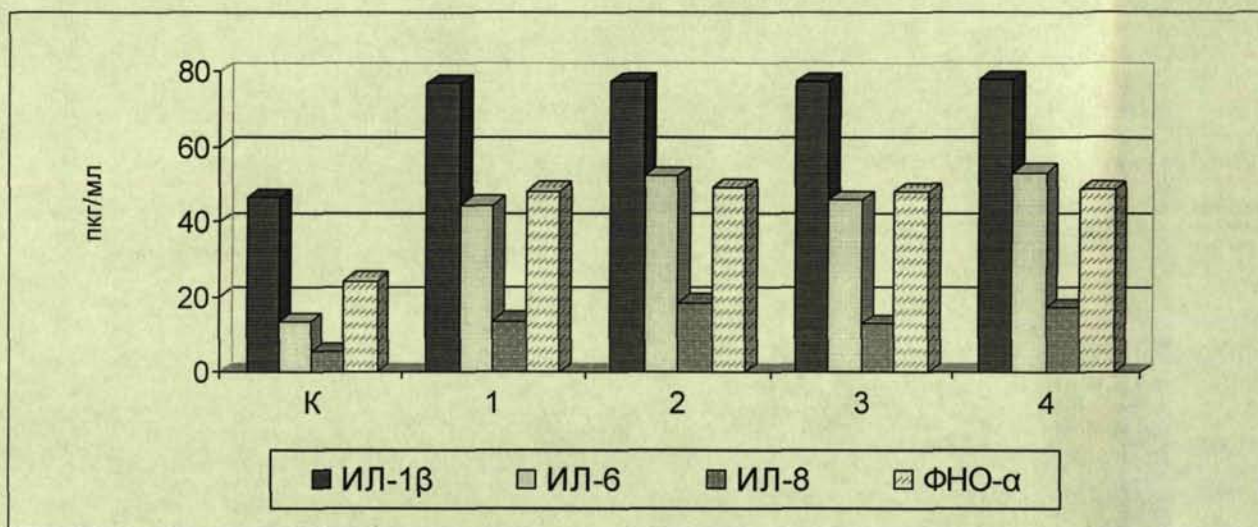


Рис. 1. Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию цитокинов мононуклеарными фагоцитами крови здоровых женщин.

Примечание: здесь и на рис. 2-4 по оси абсцисс: К – контроль (внесены клетки, необработанные препаратом); 1 – Миелопид 300 мкг/мл; 2 – Миелопид 600 мкг/мл; 3 – Суперлимф 5 мкг/мл; 4 – Суперлимф 10 мкг/мл. $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Изучение концентраций цитокинов в супернатантах клеток больных, по сравнению с группой здоровых женщин, выявило повышение уровня ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10 и ТФР- β_1 (рис. 3-5). Вместе с тем, для ИЛ-8, была установлена широкая вариабельность значений: от «следовых» до 10-20 кратного повышения, а усиления продукции ИЛ-6, характерного для воспалительных процессов зарегистрировано не было. Так, «нулевые» значения уровня ИЛ-6 выявлялись в 13,3% случаев, а снижение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8, было отмечено у 17,8% пациенток (рис. 3, 4).

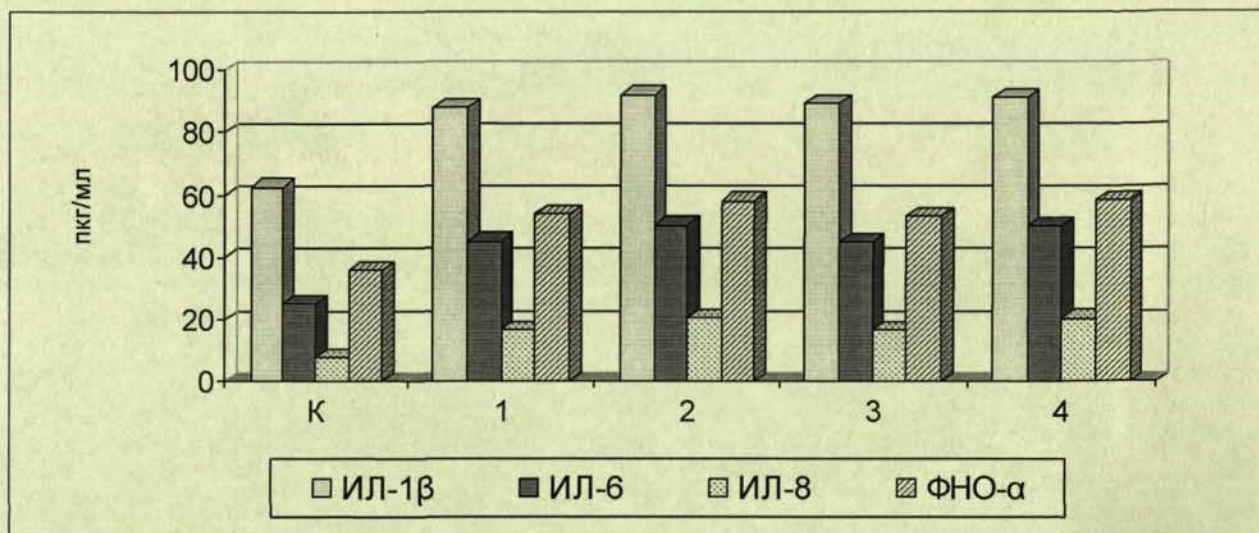


Рис. 2. Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию цитокинов перитонеальными макрофагами здоровых женщин.

Примечание: $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

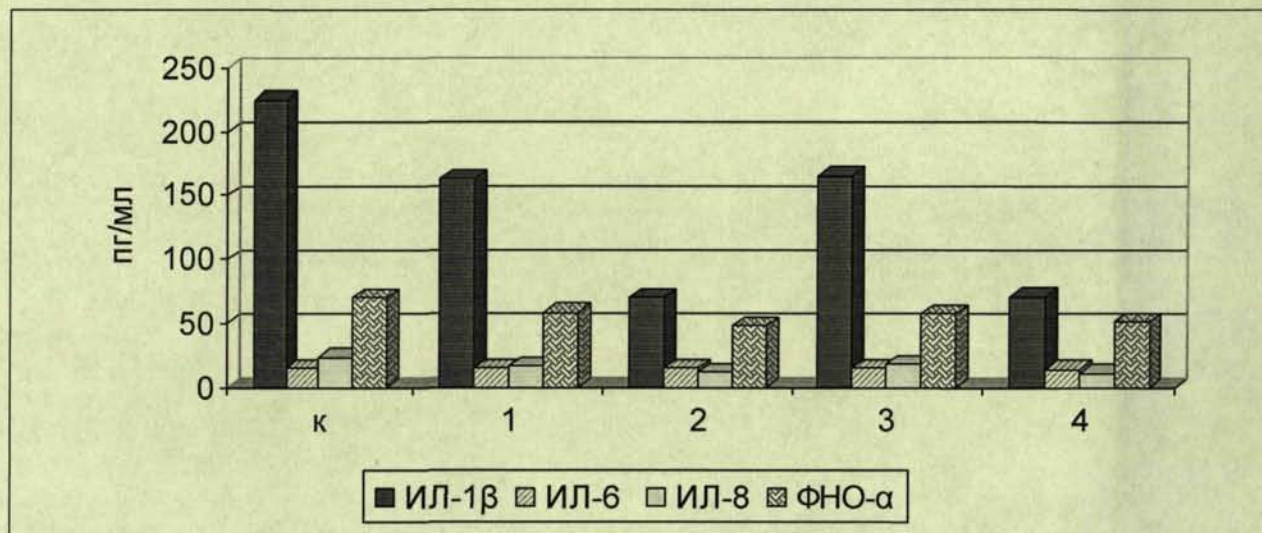


Рис. 3. Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию цитокинов мононуклеарными фагоцитами больных со спаечным процессом.

Примечание: $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

При сравнительном изучении уровня продукции цитокинов в супернатантах клеток после их инкубации с препаратами, было установлено иммуномодулирующее действие Миелопида и Суперлимфа на мононуклеарные фагоциты крови: снижение исходно повышенной продукции ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-10 и ТФР-β₁ (рис. 3, 5) и повышение — исходно сниженной, что может иметь важное значение для ускорения

процессов миграции, пролиферации и дифференцировки клеток в зоне репарации.

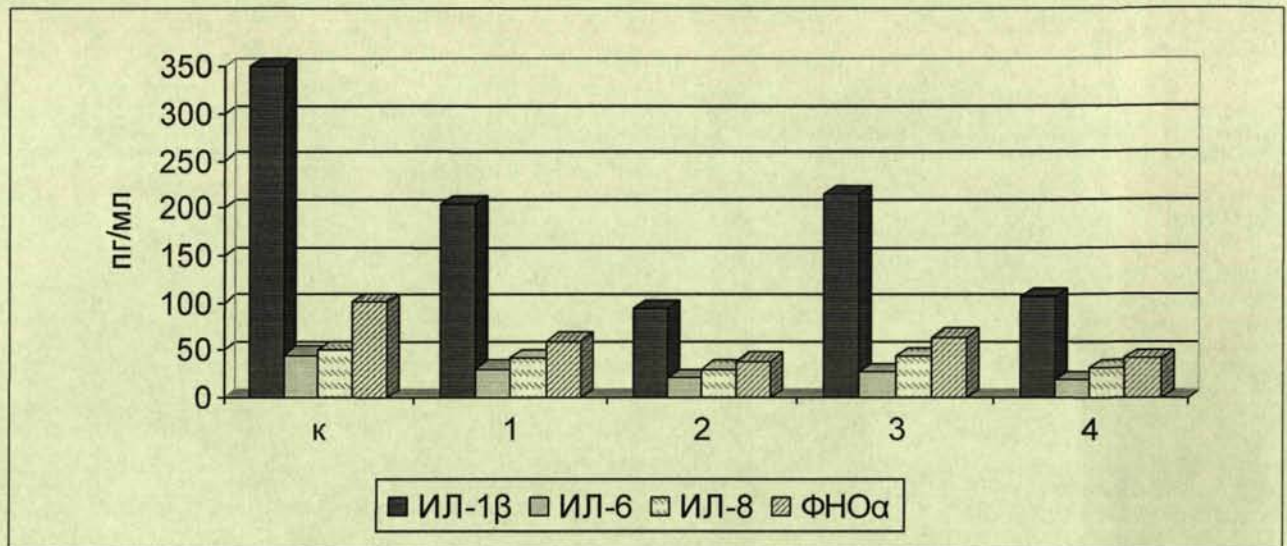


Рис. 4. Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию цитокинов перитонеальными макрофагами больных со спаечным процессом

Примечание: $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Как видно из рис. 4, аналогичная зависимость наблюдалась при действии Миелопида и Суперлимфа на перитонеальные макрофаги, что свидетельствует о возможности патогенетически значимой коррекции изучаемыми препаратами продукции ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α и ТФР- β_1 клетками очага воспаления и активацией роста соединительной ткани при спаечном процессе. Установлено, что эффект препаратов в обоих случаях был более выражен при использовании Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл, Миелопида 600 мкг/мл.

Известно, что повышение продукции про- и противовоспалительных цитокинов фагоцитами *in vitro* не может в полной мере определять общий характер изменений цитокинового профиля, так как продуцентами цитокинов могут быть и другие клетки. В связи с этим нами было проведено исследование содержания аналогичных цитокинов в сыворотке и перитонеальной жидкости (см. Гл. 5).

Результаты сравнительного анализа показали (рис. 3-5, 32-35), что изменения в содержании цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости больных со спаечными процессами органов малого таза в

большинстве своем соответствовали таковым в супернатантах культуры клеток.

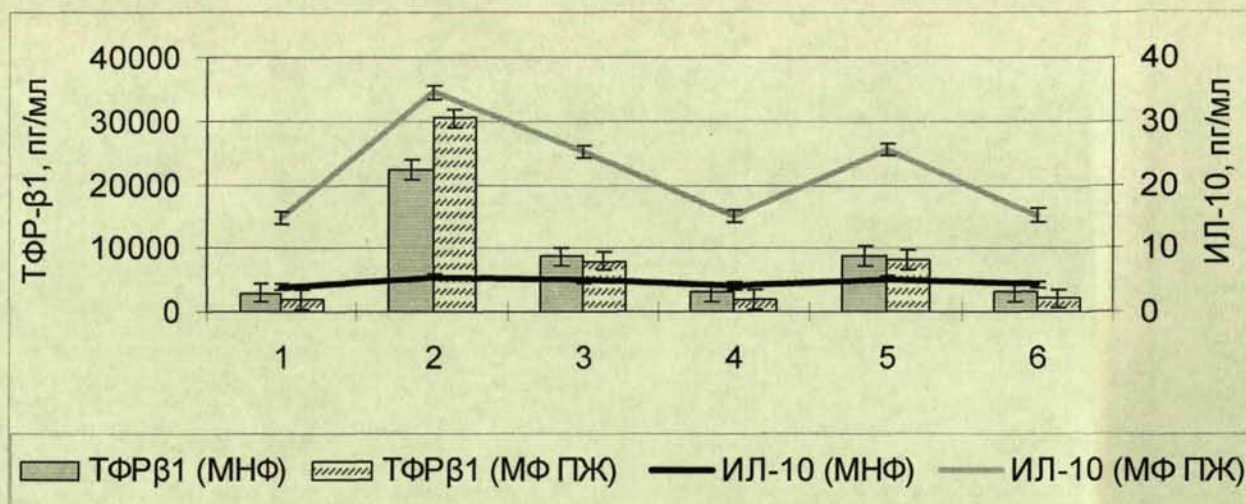


Рис. 5. Влияние Миелопида и Суперлимфа на продукцию ИЛ-10 и ТФР-β₁ мононуклеарными фагоцитами и перитонеальными макрофагами здоровых женщин и больных со спаечными процессами.

Примечание: 1 – клетки здоровых женщин без обработки препаратом; 2 – клетки больных со спаечными процессами без обработки препаратом; 3, 4 – Миелопид в дозе 300, 600 мкг/мл, соответственно; 5, 6 – Суперлимф в дозе 5, 10 мкг/мл, соответственно; $p < 0,001$.

Таким образом, однонаправленность изменений содержания цитокинов в супернатантах, в перитонеальной жидкости и сыворотке крови позволяет предположить, что уровень ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-10 и ТФР-β₁ определяется синтетической активностью самих фагоцитов, а изучаемые препараты в оптимальных концентрациях оказывают иммуномодулирующее действие на их цитокинопродуцирующую способность.

3.2 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию активных форм кислорода перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови.

Как известно, в функционировании перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови большое значение имеют активные формы кислорода (АФК), которые являются универсальными регуляторами многих

физиологических процессов, включая воспаление, а также повреждение и регенерацию тканей [117, 246, 248, 252]. В настоящее время исследуется проблема усиления бактерицидности фагоцитов посредством праймирования и угнетения ее путем деактивации макрофагов. Значительный интерес в этой связи представляет ряд экспериментальных и клинических данных о регулирующем действии препаратов иммунорегуляторных пептидов, обладающих примирующим действием, на изменение генерации активных форм кислорода при заболеваниях с преобладанием ишемии и воспалительного процесса в тканях [65, 117].

С учетом этого, нами изучено влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на интенсивность кислородного метаболизма мононуклеарных фагоцитов и перитонеальных макрофагов здоровых женщин и больных со спаечными процессами органов малого таза.

Для ее оценки макрофаги перитонеальной жидкости или МНФ крови, выделенные по выше приведенной методике, в концентрации 2 млн./мл обрабатывали в течение 90 минут препаратами Миелопид (300, 600 мкг/мл), Суперлимф (5, 10 мкг/мл) и инкубировали в лунках 96 - луночных планшетов при 37°C в атмосфере 5% CO₂. В контрольные лунки изучаемый препарат не вносился. В качестве стимулятора продукции АФК использовали зимозан в концентрации 0,2 мг/мл. По окончании инкубации клетки в планшетах трижды отмывали от препарата, ресуспендировали в бессывороточной среде RPMI-1640 в объеме 100 мкл, добавляли в лунки по 50 мкл 0,1% раствора нитросинего тетразолия и инкубировали 30 минут в стандартных условиях. После чего планшеты центрифугировали 5 мин. при 1500 об/мин., надосадок удаляли, а осадок высушивали и фиксировали этанолом в течение 10 минут. Для растворения образовавшихся гранул диформаза в каждую лунку вносили диметилсульфоксид и учитывали реакцию восстановления спектрофотметрически при длине волны 540 нм.

Результаты проведенных исследований показали, что фагоциты больных со спаечными процессами, по сравнению с клетками здоровых

женщин, обладают повышенной продукцией активных форм кислорода, которые, вероятно, образуются в результате ишемического повреждения тканей (рис. 6, 7). Достоверно значимых различий в продукции АФК макрофагами перитонеальной жидкости и мононуклеарными фагоцитами крови выявлено не было.



Рис. 6. Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на показатели спонтанного и стимулированного НСТ у здоровых женщин.

Примечание: здесь и на рис. 7 по оси абсцисс: к – контроль (внесены клетки, необработанные препаратом); 1 – доза Миелопида 300 мкг/мл; 2 – доза Миелопида 600 мкг/мл; 3 – доза Суперлимфа 5 мкг/мл; 4 – доза Суперлимфа 10 мкг/мл; по оси ординат – оптическая плотность при 540 нм; $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

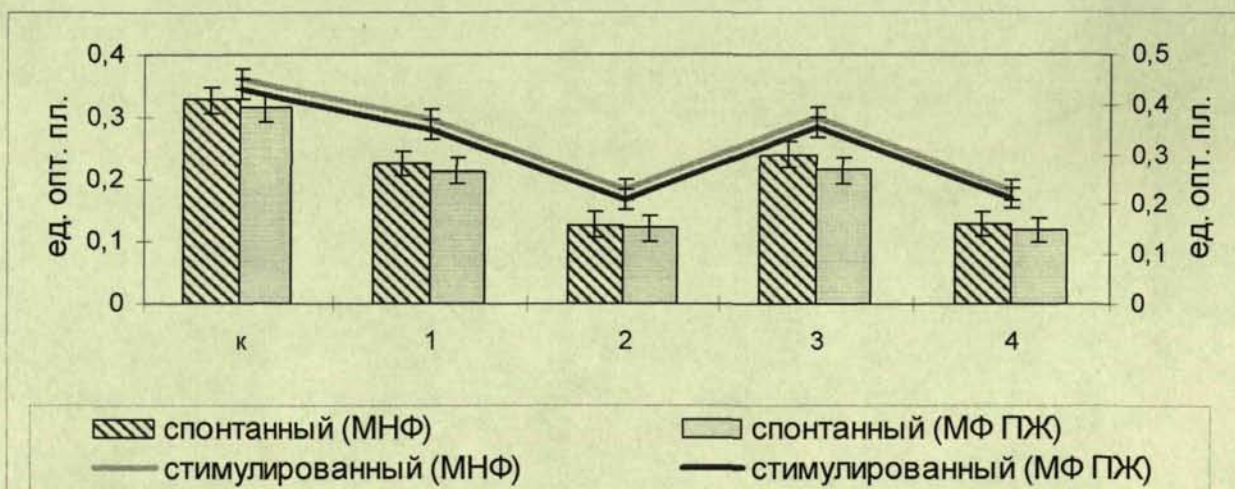


Рис. 7. Влияние препаратов Суперлимф и Миелопид на показатели спонтанного и стимулированного НСТ у больных со спаечными процессами.

При этом установлено, что внесение изучаемых препаратов в культуру клеток здоровых женщин приводило к усилению спонтанной и стимулированной продукции активных форм кислорода (рис. 6).

Вместе с тем, у больных со спаечными процессами органов малого таза отмечено дозозависимое снижение исследуемых показателей. Как видно из рис. 7, наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании дозы Суперлимфа 10 мкг/мл, Миелопида – 600 мкг/мл.

Таким образом, проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что препараты Суперлимф и Миелопид могут патогенетически значимо модулировать метаболическую активность фагоцитов и приводить к снижению их деструктивного потенциала в условиях ишемического повреждения тканей.

3.3 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на продукцию метаболитов оксида азота перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови.

В последние годы установлено, что важным показателем функционирования макрофагов является продукция оксида азота, оказывающего регуляторное и цитотоксическое действие на различные клетки-мишени, препятствующего развитию ишемии, являющейся одним из компонентов патогенеза спаечного процесса [34, 104, 225].

В связи с этим представляло интерес исследовать уровень метаболитов оксида азота в перитонеальной жидкости, сыворотке крови, а также в культуре клеток здоровых женщин и больных со спаечным процессом органов малого таза различной степени выраженности. Суммарную продукцию метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса.

Анализ результатов показал, что уровень суммарной продукции нитритов и нитратов, как в перитонеальной жидкости, так и в сыворотке крови, был значительно ниже у женщин со спаечным процессом, чем у

здоровых лиц (рис. 8).

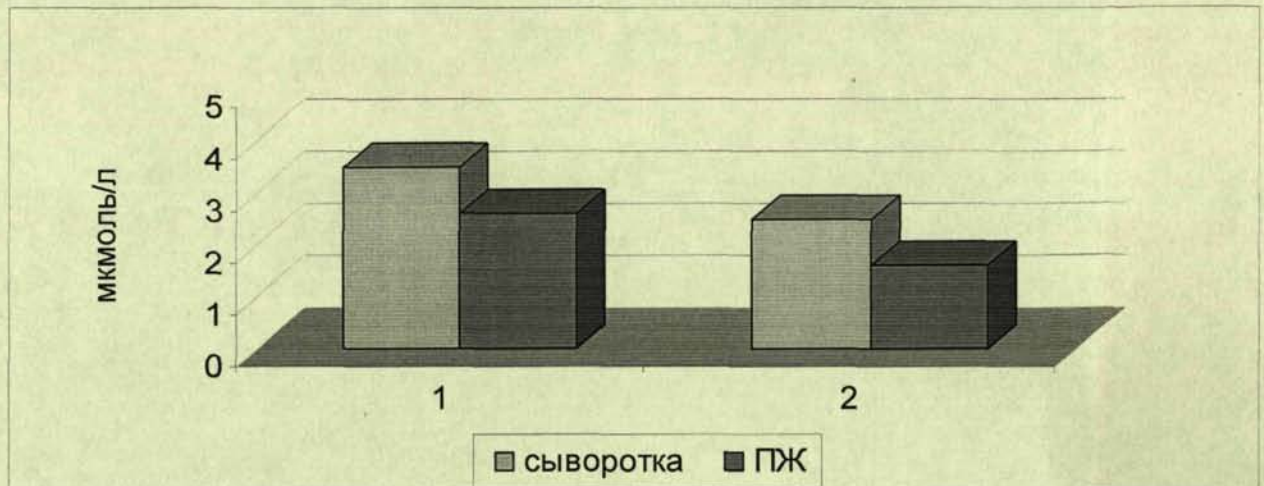


Рис. 8. Динамика продукции метаболитов NO у здоровых лиц и больных со спаечным процессом.

Примечание: 1 – показатели здоровых женщин; 2 – показатели больных со спаечным процессом органов малого таза; $p < 0,001$ между 1 и 2.



Рис. 9. Продукция метаболитов NO мононуклеарными фагоцитами крови и перитонеальными макрофагами.

Примечание: 1 – показатели МНФ крови здоровых доноров; 2 – показатели МНФ крови больных со спаечным процессом; 3 – показатели МФ ПЖ здоровых доноров; 4 – показатели МФ ПЖ больных со спаечным процессом; $p < 0,001$ между 1 и 2; 3 и 4.

Кроме того, отмечалось снижение показателей спонтанного и цитокин-стимулированного синтеза метаболитов NO в культуральной жидкости

перитонеальных макрофагов и МНФ крови больных, по сравнению со здоровыми женщинами, через 22 ч инкубации (рис. 9), что, вероятно, обусловлено ингибирующим действием противовоспалительных цитокинов и усилением процесса деградации оксида азота свободными радикалами кислорода.

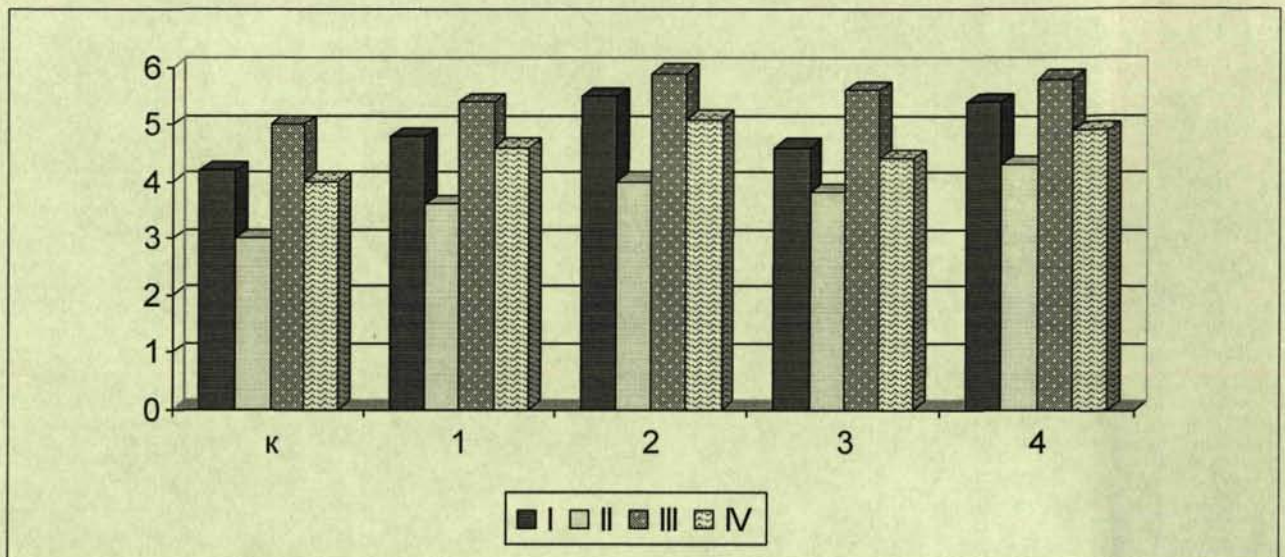


Рис. 10. Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на спонтанную и стимулированную продукцию NO мононуклеарными фагоцитами крови и перитонеальными макрофагами здоровых женщин.

Примечание: здесь и на рис. 11 - к – контроль (внесены клетки, необработанные препаратом); 1 - Миелопид 300 мкг/мл; 2 - Миелопид 600 мкг/мл; 3 – Суперлимф 5 мкг/мл; 4 – Суперлимф 10мкг/мл; I – спонтанная продукция NO МНФ; II - спонтанная продукция NO МФ ПЖ; III – стимулированная продукция NO МНФ; IV – стимулированная продукция NO МФ ПЖ; $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Это согласуется с полученными результатами о значительном повышении продукции ИЛ-10, ТФР- β_1 и АФК у женщин с избыточным адгезиогенезом (Гл. 3.1, 3.2). Так как дефицит или избыток прайминга фагоцитов при ишемии и воспалении может быть обусловлен дисбалансом цитокинов, а также их антагонистов, представляют интерес данные о стимулирующем действии препаратов иммунорегуляторных пептидов на продукцию нитроксидных радикалов.

Так, обработка клеток здоровых женщин и больных препаратом Миелопид (300 и 600 мкг/мл) и Суперлимф (5, 10 мкг/мл) приводила к дозозависимому повышению спонтанного и стимулированного уровня продукции метаболитов оксида азота в культуральной среде. Как видно из рис. 10, 11, максимальный эффект проявлялся при использовании Миелопида в дозе 600 мкг/мл и Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл.

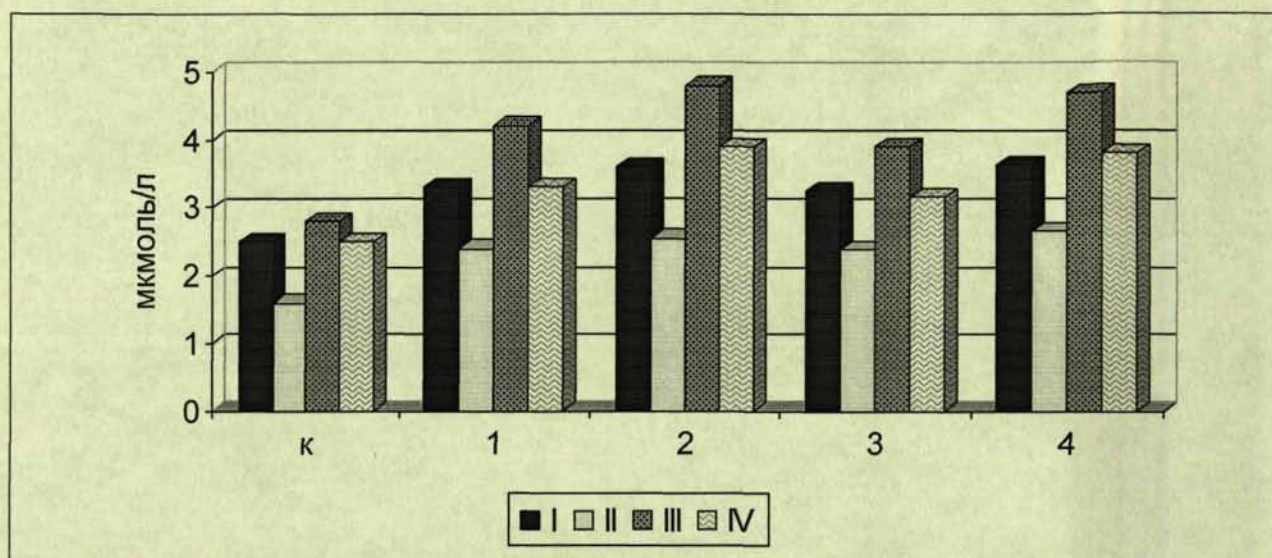


Рис. 11. Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на спонтанную и стимулированную продукцию NO мононуклеарными фагоцитами крови и перитонеальными макрофагами больных со спаечным процессом.

Таким образом, генерация NO перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови может играть важную роль в механизмах избыточного адгезиогенеза.

3.4 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на адгезивную способность, продукцию миелопероксидазы и лактоферрина мононуклеарными фагоцитами крови и перитонеальными макрофагами

В настоящее время установлено, что различные патологические состояния могут быть связаны с дефектностью системы мононуклеарных фагоцитов, в частности с продукцией биологически активных веществ (протеолитических ферментов, лизоцима, лактоферрина, миелопероксидазы и др.) [170, 176, 211, 267]. Однако наименее изученной остается роль мононуклеарных фагоцитов и их секреторных продуктов в регуляции

иммунной системы в условиях избыточного адгезиогенеза.

В последние годы показана важная роль лактоферрина в регуляции роста и дифференцировки клеток фагоцитарного ряда, продукции цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1,6), активных метаболитов кислорода и др. [133, 174]. Учитывая это, исследовано влияние препаратов на способность МФ ПЖ и МНФ крови к синтезу лактоферрина.

Для изучения продукции лактоферрина перитонеальные макрофаги (или моноциты крови) инкубировали в течение 90 мин. в сывороточной среде RPMI-1640 с препаратами Миелопид (300, 600 мкг/мл) или Суперлимф (5, 10 мкг/мл) в лунках 96-луночных планшетов при 37°C в атмосфере 5% CO₂. По окончании инкубации клетки отмывали от препарата и культивировали в полной среде RPMI-1640 при стандартных условиях в течение 60 минут. Концентрацию лактоферрина определяли в супернатантах клеток спектрофотометрически на длине волны 450 нм.

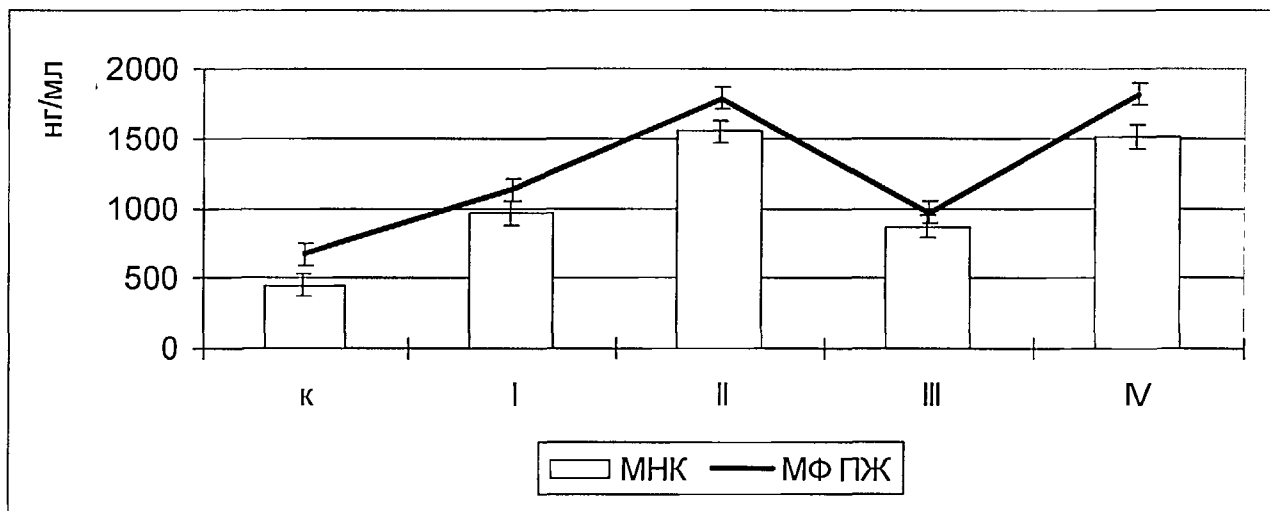


Рис. 12. Влияние препаратов иммунорегуляторных пептидов на продукцию лактоферрина мононуклеарными фагоцитами и перитонеальными макрофагами здоровых доноров.

Примечание: здесь и на рис. 13 – 18 по оси абсцисс: К – контроль (внесены клетки, необработанные препаратом). I – Миелопид 300 мкг/мл; II – Миелопид 600 мкг/мл; III – Суперлимф 5 мкг/мл; IV – Суперлимф 10 мкг/мл; По оси ординат – оптическая плотность при 450 нм; $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Как видно из рис. 13, при внесении изучаемых препаратов в культуру клеток больных наблюдалось дозозависимое снижение исходно повышенных показателей уровня лактоферрина, тогда как у здоровых доноров отмечалось его повышение (рис. 12), причем эффект был наиболее выражен при использовании Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл, Миелопида в концентрации 600 мкг/мл.

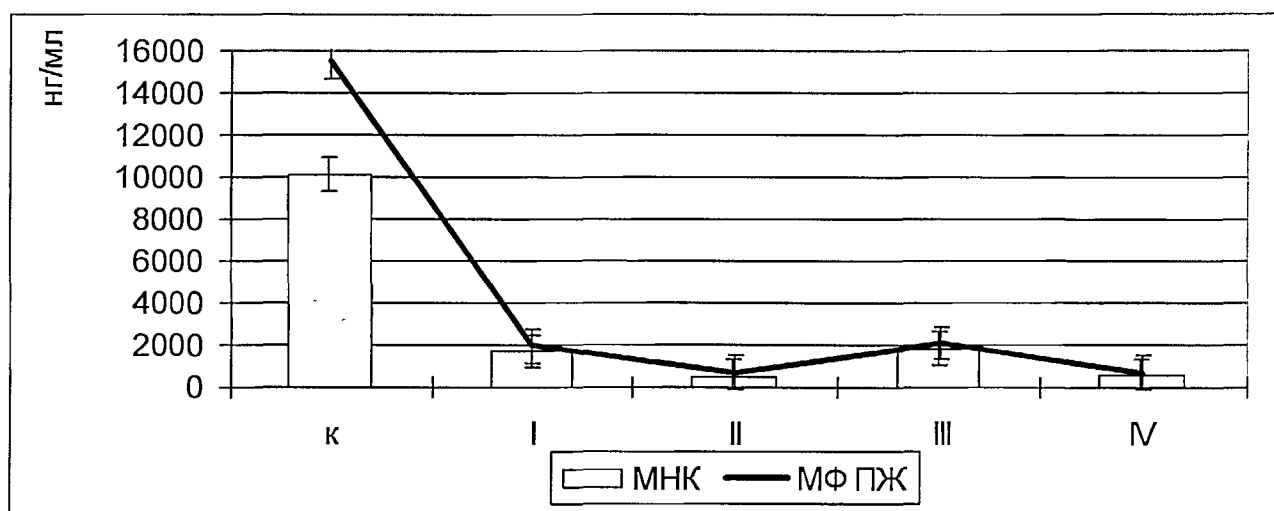


Рис. 13. Влияние препаратов иммунорегуляторных пептидов на продукцию лактоферрина МНФ крови и МФ ПЖ больных со спаечным процессом.

Аналогичная зависимость была отмечена и в отношении продукции миелопероксидазы, уровень которой характеризует не только бактерицидную, но и иммунорегуляторную активность мононуклеарных фагоцитов [209, 286].

Так, результаты проведенных исследований показали, что инкубация перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови здоровых женщин с препаратами приводила к повышению спонтанной и стимулированной продукции миелопероксидазы (рис. 14).

Следует отметить, что у больных со спаечными процессами органов малого таза показатели спонтанной и стимулированной продукции миелопероксидазы достоверно превышали аналогичные данные у здоровых доноров (рис. 14, 15), а внесение в культуру клеток препаратов

иммунорегуляторных пептидов сопровождалось дозозависимым снижением изучаемых показателей (рис. 15).

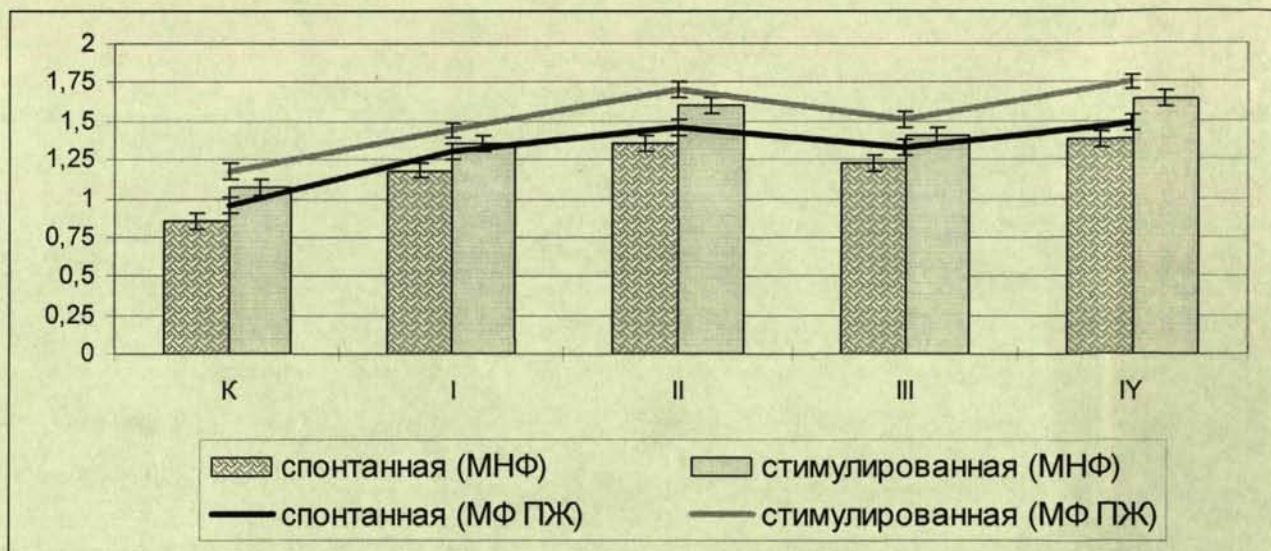


Рис. 14. Влияние препаратов иммунорегуляторных пептидов на спонтанную и стимулированную продукцию миелопероксидазы мононуклеарными фагоцитами крови и перитонеальными макрофагами здоровых женщин.

Примечание: По оси ординат – оптическая плотность при 410 нм; $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

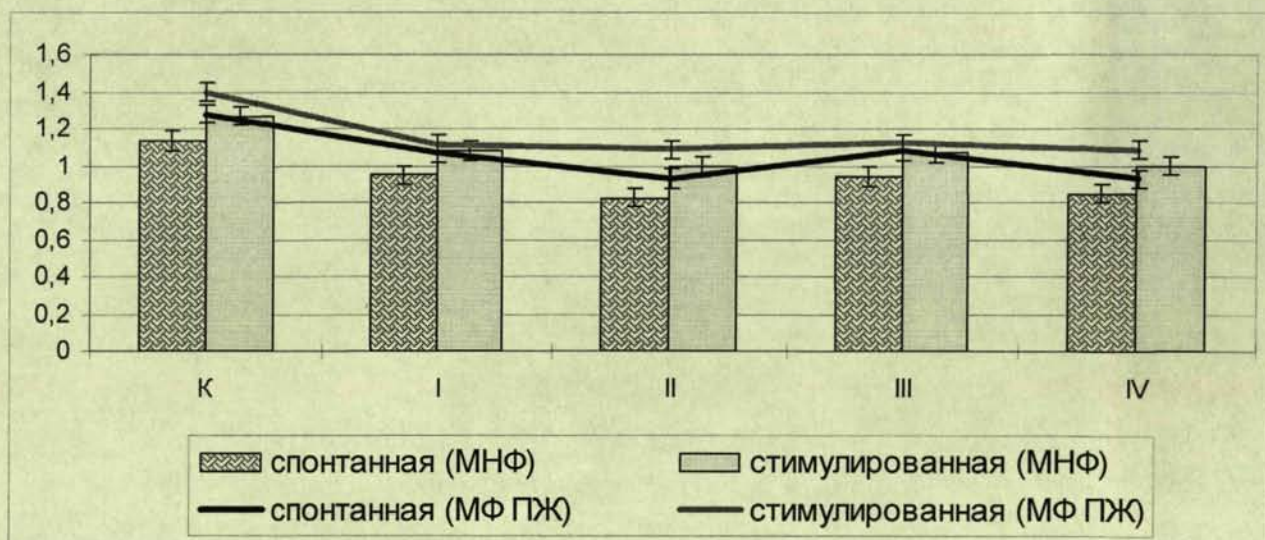


Рис. 15. Влияние препаратов иммунорегуляторных пептидов на спонтанную и стимулированную продукцию миелопероксидазы мононуклеарными фагоцитами и перитонеальными макрофагами больных со спаечным процессом.

Эффект препаратов в обоих случаях был более выражен при

использовании Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл и Миелопида в дозе 600 мкг/мл.

В настоящее время установлено, что межклеточные взаимодействия в процессе регенерации тканей осуществляются с участием адгезивных факторов, избыток которых может инициировать усиленную миграцию мононуклеарных фагоцитов в зону операционной травмы, их чрезмерную активацию с высвобождением медиаторов воспаления, и в конечном итоге приводить к извращению стереотипной динамики процесса и неадекватному фиброзу [87, 112, 113, 222].

Учитывая это, нами исследована способность мононуклеарных фагоцитов и перитонеальных макрофагов здоровых женщин и больных со спаечными процессами органов малого таза к адгезии.

Для ее изучения, мононуклеарные фагоциты и перитонеальные макрофаги в концентрации 2 млн./мл инкубировали в течение 1,5 часов в сывороточной среде RPMI-1640 с препаратом Миелопид (Суперлимф) в лунках 96-луночных планшетов при 37°C в атмосфере 5% CO₂. В контрольные лунки изучаемые препараты не вносились. Последующие манипуляции с клетками осуществляли, согласно методике (Гл. 2).

При этом установлено, что спаечные процессы органов малого таза сопровождаются повышением адгезивной способности мононуклеарных фагоцитов и макрофагов перитонеальной жидкости по сравнению с клетками здоровых женщин (рис. 16, 17).

Инкубация макрофагов ПЖ и МНФ крови, как здоровых женщин, так и больных, с препаратами *in vitro* сопровождалась достоверным снижением адгезивной способности клеток (рис. 16, 17), что может иметь важное значение в предупреждении чрезмерного фиброза в зоне посттравматического повреждения тканей. При этом следует отметить, что эффект препаратов был более выражен при использовании Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл, Миелопида 600 мкг/мл.



Рис. 16. Влияние препаратов иммунорегуляторных пептидов на адгезию перитонеальных макрофагов здоровых женщин и больных со спаечными процессами.

Примечание: По оси ординат – оптическая плотность при 410 нм; $p < 0,01$ по сравнению с контролем.



Рис. 17. Влияние препаратов иммунорегуляторных пептидов на адгезию мононуклеарных фагоцитов здоровых женщин и больных со спаечными процессами.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что препараты Суперлимф и Миелопид могут оказывать дозозависимое влияние на адгезивную способность клеток и тем самым препятствовать чрезмерному фиброзу в зоне посттравматического повреждения тканей.

3.5 Влияние препаратов Миелопид и Суперлимф на фенотип мононуклеарных фагоцитов и перитонеальных макрофагов

В последние годы установлено, что важными показателями функционирования мононуклеарных фагоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов является характеристика поверхностных рецепторов, трансформирующих внешние сигналы в те или иные клеточные реакции. К наиболее значимым мембранассоциированным молекулам относятся C3bR (CD11b) и FcγRIII (CD16), которые опосредуют участие клеток в фагоцитарной, цитотоксической и адгезивной функциях, а также HLA-DR (молекула МНС II класса) и Fas/APO-1/CD95 антиген, экспрессируемые на поверхности активированных клеток [101, 209, 270].

Известно, что нарушения функциональной активности клеток сопровождаются изменением их рецепторного аппарата [170].

В связи с этим представляло интерес исследовать фенотип МНФ крови и перитонеальных макрофагов здоровых женщин и больных, а также влияние препаратов Суперлимф и Миелопид на экспрессию рецепторов этими клетками.

Результаты экспериментов показали, что наиболее выраженным отличием МНФ крови при спаечных процессах было увеличение пула CD11b⁺ и CD95⁺-клеток. Кроме того, МНФ крови больных характеризовались достоверно сниженной экспрессией антигенов FcγRIII (CD16) и МНС II класса (HLA-DR), что может свидетельствовать об угнетении цитотоксических и антигенпрезентирующих свойств макрофагов (табл. 3).

При изучении влияния Миелопида и Суперлимфа на экспрессию иммунорегуляторных молекул установлено, что инкубация *in vitro* МНФ крови здоровых женщин и больных сопровождалась достоверным повышением числа HLA-DR⁺ и CD16⁺ –клеток (табл. 3). В тоже время показана способность препаратов ингибировать экспрессию адгезивных молекул (CD11b), что, как уже отмечалось (Гл. 3.4), может иметь важное

значение в предотвращении избыточного адгезиогенеза. Как видно из табл. 3, наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании дозы Миелопида – 600 мкг/мл, Суперлимфа - 10 мкг/мл.

Таблица 3.

Влияние препарата Суперлимф и Миелопид на фенотип мононуклеарных фагоцитов периферической крови здоровых женщин и больных со спаечными процессами органов малого таза.

Показатель, %		CD16	CD11b	HLA-DR
К	Здоровые	72,1±0,8	49,2±1,2	34,2±1,1
	Больные	58,3±1,2	78,5±1,3	22,05±1,1
I	Здоровые	74,3±0,7*	44,1±1,2*	37,1±0,9**
	Больные	61,1±1,2*	65,9±2,1**	25,6±1,3**
II	Здоровые	78,5±1,3**	40,8±1,2*	42,8±0,8*
	Больные	67,7±0,4*	50,1±1,1*	31,9±0,9**
III	Здоровые	74,1±1,1**	44,5±1,2**	36,8±0,8*
	Больные	60,3±1,7*	66,2±1,1*	26,4±1,5**
IV	Здоровые	77,9±1,4*	41,1±1,3*	42,5±1,1**
	Больные	69,5±1,1*	51,4±1,2*	31,2±1,4**

Примечание: здесь и в табл. 4 - К – контроль (клетки без обработки препаратом); I, II - Миелопид 300 и 600 мкг/мл, соответственно; III, IV – Суперлимф - 5 мкг/мл и 10 мкг/мл, соответственно; * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.

Кроме того, установлено, что инкубация МНФ крови здоровых и больных с изучаемыми препаратами *in vitro*, приводила к достоверному снижению числа клеток, способных экспрессировать Fas/APO-1/CD95 антиген (рис. 18), что свидетельствует о возможности регуляции негативной активации фагоцитов с повышением числа функционально полноценных клеток.

Как известно, макрофаги, находящиеся в ПЖ по ряду морфологических и функциональных характеристик отличаются от МНФ крови [167, 261].

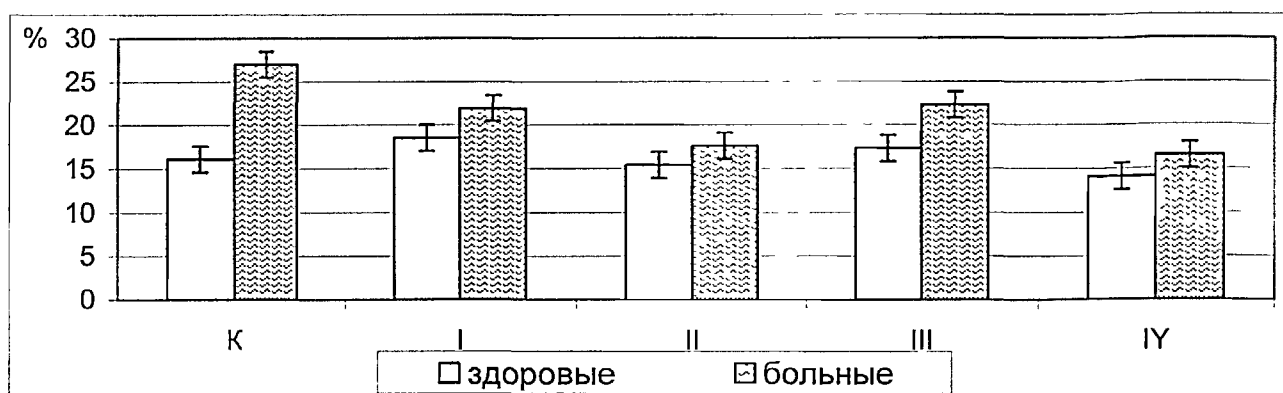


Рис. 18. Влияние препаратов Суперлимф и Миелопид на экспрессию Fas/APO-1/ CD95 антигена МНФ здоровых женщин и больных со спаечными процессами органов малого таза.

Примечание: $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Таблица 4.

Влияние препаратов Суперлимф и Миелопид на фенотип перитонеальных макрофагов здоровых женщин и больных со спаечными процессами органов малого таза.

Показатель, %		CD16	CD11b	CD95	HLADR
К	Здоровые	77,3±0,7	68,5±1,1	20,6±1,5	33,4±1,2
	Больные	54,1±0,9	83,1±1,2	31,3±1,1	21,5±0,9
I	Здоровые	80,1±0,9*	63,4±0,9*	15,9±1,3*	38,4±1,1
	Больные	60,6±1,1*	75,4±1,3**	24,5±0,9*	26,1±0,8**
II	Здоровые	83,2±0,8**	58,6±1,1**	12,5±1,2**	43,2±1,1**
	Больные	76,4±1,3*	65,2±0,9*	20,8±1,2*	33,6±1,1**
III	Здоровые	79,9±0,7*	63,5±1,4**	16,7±0,8*	38,2±0,8*
	Больные	59,2±0,8*	77,1±1,1*	26,2±1,1*	25,9±1,1**
IV	Здоровые	83,3±0,9**	59,1±0,9*	11,7±1,2*	42,9±1,3*
	Больные	75,2±1,4*	66,1±1,2*	19,1±1,3*	32,8±0,9**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

При сравнении мембранного фенотипа МНФ крови и ПЖ у женщин со спаечными процессами органов малого таза установлено, что показатели экспрессии CD11b и CD95 маркеров МФ ПЖ были несколько выше (на $4,6 \pm 0,9\%$ и $4,1 \pm 0,2\%$, соответственно), что, вероятно, связано с повышенной

концентрацией медиаторных молекул в зоне операционной травмы. Достоверных различий в количестве HLA-DR+- клеток не отмечалось (табл. 3, 4; рис. 18).

Обработка МФ ПЖ препаратами Миелопид или Суперлимф в изучаемых концентрациях приводила к «выравниванию» экспрессии поверхностных маркеров: повышению исходно сниженной и снижению исходно повышенной до уровня показателей мембранного фенотипа фагоцитов здоровых женщин. Наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании дозы Миелопида – 600 мкг/мл, Суперлимфа 10 мкг/мл.

Таким образом, проведенные исследования показали, что одним из факторов развития иммунной дисфункции у больных с избыточным адгезиогенезом, являются нарушения функциональной активности перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови, а полученные данные об иммуномодулирующем действии изучаемых препаратов (Миелопид и Суперлимф) могут служить экспериментальным обоснованием их локального применения при лечении больных со спаечными процессами органов малого таза.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ МИЕЛОПИД В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО СПАЕЧНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.

В настоящее время для лечения спаечного процесса различной степени тяжести используются различные хирургические способы и методы, антимикробные и ранозаживляющие препараты [87, 112, 130, 144, 277]. Однако высокий процент рецидивов и повторного развития спаечного процесса, снижение местной и общей иммунной реактивности организма требуют дальнейшего изучения, разработки и усовершенствования имеющихся в современной медицине методов лечения [93, 114, 139, 222].

Как известно, в патогенезе спаечного процесса органов брюшной полости и малого таза важную роль играет иммунный дисбаланс, всегда сопровождающий травматическое повреждение тканей и раневой процесс. Учитывая это, нами экспериментально была изучена возможность локального применения препаратов иммунорегуляторных пептидов (Миелопид, Суперлимф) у женщин со спаечными процессами органов малого таза.

Выше приведенными исследованиями (см. Гл. 3) было установлено, что указанные препараты оказывают дозозависимое влияние на мононуклеарные фагоциты периферической крови и перитонеальные макрофаги, патогенетически значимо модулируя их фенотип и функциональную активность: продукцию миелопероксидазы, лактоферрина, метаболитов оксида азота и кислорода, цитокинов.

На основании полученных результатов экспериментальных исследований, а также данных литературы о целесообразности применения лапароскопического подхода к лечению избыточного адгезиогенеза и влиянии иммунорегуляторных пептидов на течение и исход репаративных процессов, нами изучена клиническая эффективность эндохирургической коррекции в сочетании с интра- и постоперационной локальной

иммунотерапией препаратом Миелопид у женщин со спаечными процессами органов малого таза.

Все больные по способу лечения были разделены на 2 группы: I - контрольную группу составили 55 пациенток (средний возраст - $27,5 \pm 0,9$ лет), получавших традиционное лечение; во II группу (основную) вошли 35 женщин, среднего возраста $28,8 \pm 0,8$ лет, которым в периоперационном периоде на фоне традиционного лечения назначалась локальная иммунокоррекция препаратом Миелопид.

Основными жалобами при поступлении женщин в стационар были постоянные ноющие боли внизу живота и боли при половом контакте (диспареуния), которые регистрировались у 97,8% (88 больных) и 10% (9 больных) пациенток, соответственно. Кроме того, 32 (35,6%) обследуемые женщины жаловались на снижение физической активности, 11 больных (12,2%) - на нарушение сна. Расстройство функции кишечника и дизурические явления отмечали 15 (16,7%) и 6 (6,7%) пациенток, соответственно.

Как известно, формирование спаечных процессов органов малого таза чаще всего бывает связано с перенесенными воспалительными заболеваниями органов малого таза и оперативными вмешательствами [1, 17, 87, 112]. Проведенный анализ показал, что большинство обследованных женщин имели в анамнезе те или иные гинекологические заболевания, а 45,6% пациенток - их сочетание. Так, воспалительные заболевания гениталий (острые и хронические заболевания матки и ее придатков и др.) отмечены у 20 женщин основной и 32 пациенток контрольной группы, что составило 57,1% и 58,2%, соответственно. Генитальный эндометриоз регистрировался у 16,4% больных первой и 17,1% второй групп. У 40% пациенток основной группы и 36,4% - контрольной давность развития воспалительных заболеваний гениталий составляла свыше 5 лет, при этом в течение всего периода наблюдения женщины неоднократно находились на стационарном лечении.

Указание в анамнезе на оперативные вмешательства на органах малого таза имели 13 пациенток (37,1%) основной группы и 20 женщин (36,4%) группы контроля; при этом 2 и более вмешательства на органах брюшной полости отмечались у 5 (14,3%) и 8 пациенток (14,5%) основной и контрольной групп, соответственно. Среди оперативных вмешательств наиболее часто встречались аппендэктомия (51,4% и 55% случаев, соответственно); тубэктомия – у 37,1% женщин основной и 35% – контрольной групп.

Из опрошенных женщин указывали на наличие одних родов в анамнезе 32,2% пациенток, двух родов и более 20% женщин. Отсутствовали роды у 47,8% опрошенных пациенток. Бесплодие (первичное и вторичное) было выявлено у 14 больных (40%) основной и 23 пациенток (41,8%) контрольной группы. Однако жалоб на отсутствие беременности женщины исследуемых групп не предъявляли.

Кроме того, у пациенток обеих групп выявлен довольно высокий процент перенесенных экстрагенитальных заболеваний (31,4% случаев в основной группе и 32,7% в группе контроля), среди которых наиболее часто регистрировались острые респираторные вирусные инфекции (82,8%), воспалительные заболевания мочевыводящей системы (34,5%) и органов дыхания (51,7%). Как известно, частые острые инфекционные заболевания и обострения хронических очагов инфекции в организме женщин могут приводить к иммунодефицитным состояниям, что влечет за собой развитие воспалительных осложнений в послеоперационном периоде и, как следствие этого, спаечных процессов органов малого таза. Обращает на себя внимание достаточно большое количество больных, имеющих отягощённый аллергологический анамнез (22,9% в основной группе и 27,3% в контрольной), что косвенно может указывать на возможную роль извращённых иммунологических механизмов в развитии адгезивных процессов органов малого таза.

Заслуживает особого внимания и указание в анамнезе на раннее (до 18 лет) начало половой жизни и наличие более 3-4 половых партнёров у значительной части обследованных больных. Начало половой жизни до 18 лет отмечали 37,1% (13 пациенток) женщин основной группы и 36,4% (20 пациенток) женщин контрольной группы. Более 4 половых партнёров имели 14 пациенток основной группы (40%) и 20 пациенток в группе контроля (36,4%). Эти данные иллюстрируют известное положение о том, что социально-демографические аспекты являются индикатором полового поведения женщины, что, безусловно, оказывает влияние на риск возникновения заболеваний половых органов, преимущественно воспалительного характера, которые способствуют развитию спаечного процесса.

Больных, перенесших сексуально-трансмиссивные заболевания, было 25,7% (9 пациенток) в основной и 25,5% (14 пациенток) в контрольной группе. При этом наиболее часто в анамнезе выявлялись: хламидийная и микст-инфекция (в 55,6% и 50% случаев, соответственно); микоплазменная - у 3 женщин основной группы (33,3%) и у 4 (28,6%) группы контроля.

Перед проведением лапароскопической операции у всех пациенток трансмиссивные заболевания в результате обследования были исключены.

На основании данных анамнеза, проведенного анализа экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, особенностей репродуктивной функций пациенток, следует, что у 92,2% из них имелись существенные факторы риска для возникновения спаечного процесса органов малого таза.

Традиционное лечение, проводимое пациенткам обеих групп, включало хирургическую лапароскопию, симптоматическую и антибактериальную терапию в раннем послеоперационном периоде, низкоинтенсивное лазерное излучение на область проекции органов малого таза на 2-5 сутки и спустя 1 месяц после лапароскопии.

Эндохирургическое вмешательство осуществлялось по общепринятой методике. В начале операции проводилась макроскопическая визуальная оценка имевшихся заболеваний органов малого таза и брюшной полости: наличие и выраженность спаечного процесса и заинтересованность в нем матки, маточных труб и яичников; размеры и структура яичников, маточных труб, матки и патологические изменения в них; наличие признаков воспаления (гиперемия, отек, расширение сосудов); характер, количество, цвет перитонеальной жидкости или воспалительного экссудата. С целью уточнения проходимости маточных труб проводилась хромогидротубация водным раствором метиленового синего.

При визуальном осмотре органов малого таза у 100% больных был выявлен спаечный процесс различной степени тяжести (рис. 19), для оценки которого мы использовали разработанную нами балльную шкалу (табл. 5, 7) объективных и лабораторных показателей: 2-19 баллов - незначительно выраженный спаечный процесс; 20-35 баллов - умеренно выраженный; 36-50 – выраженный; 51-66 баллов – значительно выраженный.

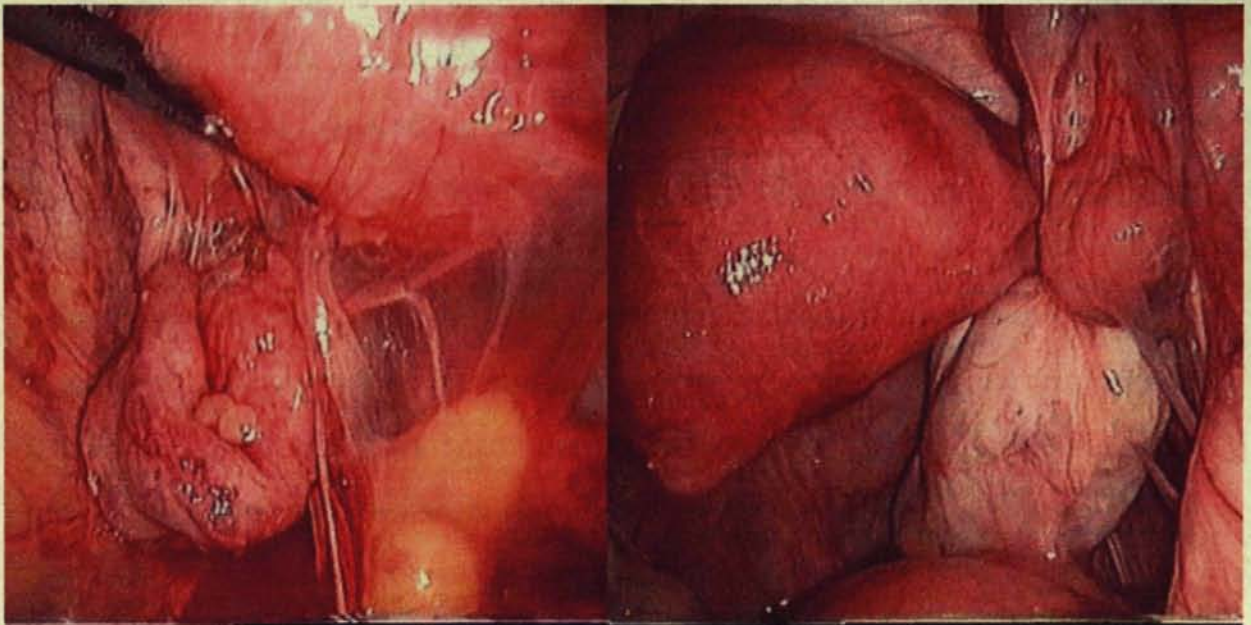


Рис. 19. Множественные спайки в полости малого таза с вовлечением гениталий и кишечника

Таблица 5.

Шкала балльной оценки спаечного процесса органов малого таза

№	Характер выявленной патологии	Степень выраженности процесса	Количество баллов
1.	Спаечный процесс органов малого таза	Спайки отсутствуют	0
		1 степень	1
		2 степень	2
		3 степень	3
		4 степень	4
2.	Тип преобладающих спаек	плоскостные, бессосудистые	1
		плотные, васкуляризованные	4
		в равной степени те и другие	2
3.	Сочетание со спайками брюшной полости	нет	0
		единичные	2
		множественные	4
4.	Сактосальпинкс	нет	0
		односторонний	1
		двусторонний	4
5.	Гидросальпинкс	нет	0
		односторонний	2
		двусторонний	5
		диаметр менее 1 см	2
		диаметр более 1 см	5
6.	Проксимальная окклюзия маточных труб	нет	0
		с одной стороны	1
		с обеих сторон	4
7.	Комбинированная окклюзия проксимального и дистального отделов маточных труб	нет	0
		с одной стороны	3
		с обеих сторон или различный вид окклюзии контрлатеральных маточных труб	5
8.	Состояние стенки маточной трубы	не изменена или изменена незначительно	0
		утолщена, уплотнена - с одной стороны	3
		- с обеих сторон	5
9.	Сочетание с генитальным эндометриозом	нет	0
		есть	5

По степени выраженности спаечного процесса пациентки в обеих группах распределились примерно одинаково: незначительно выраженный спаечный процесс отмечался у 16% пациенток основной группы и у 20%

женщин группы контроля; умеренно выраженный – у 40% и 36,4%;
выраженный – у 36% и 34,5%, значительно выраженный – у 8% и 9,1%,
соответственно (рис. 20, 21).

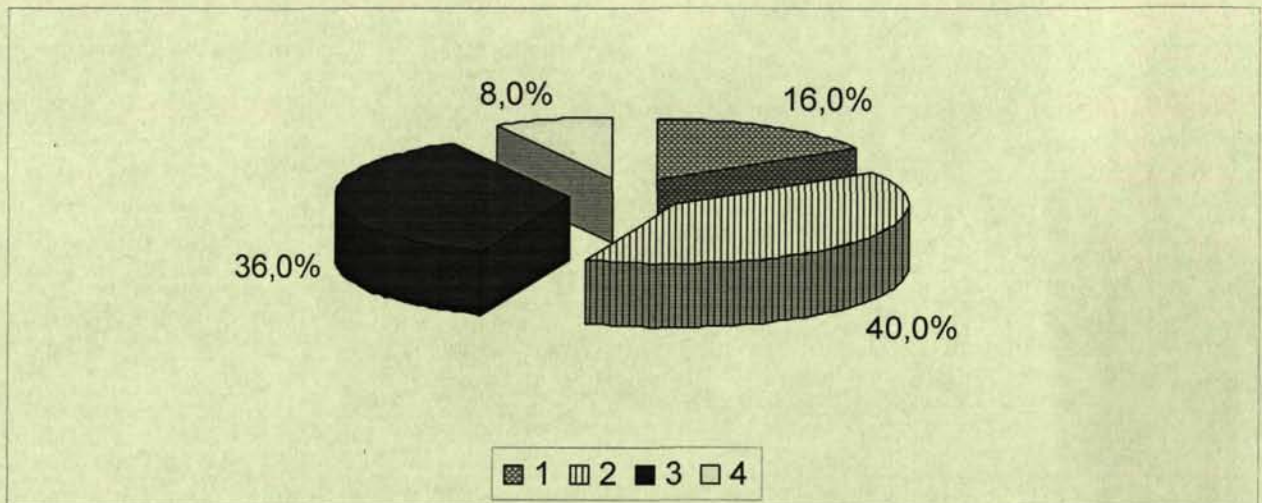


Рис. 20. Распределение пациенток основной группы по степени выраженности спаечного процесса органов малого таза (n = 35).

Примечание: здесь и на рис. 21 - 1 - незначительно выраженный спаечный процесс; 2 - умеренно выраженный; 3 – выраженный; 4 - значительно выраженный.

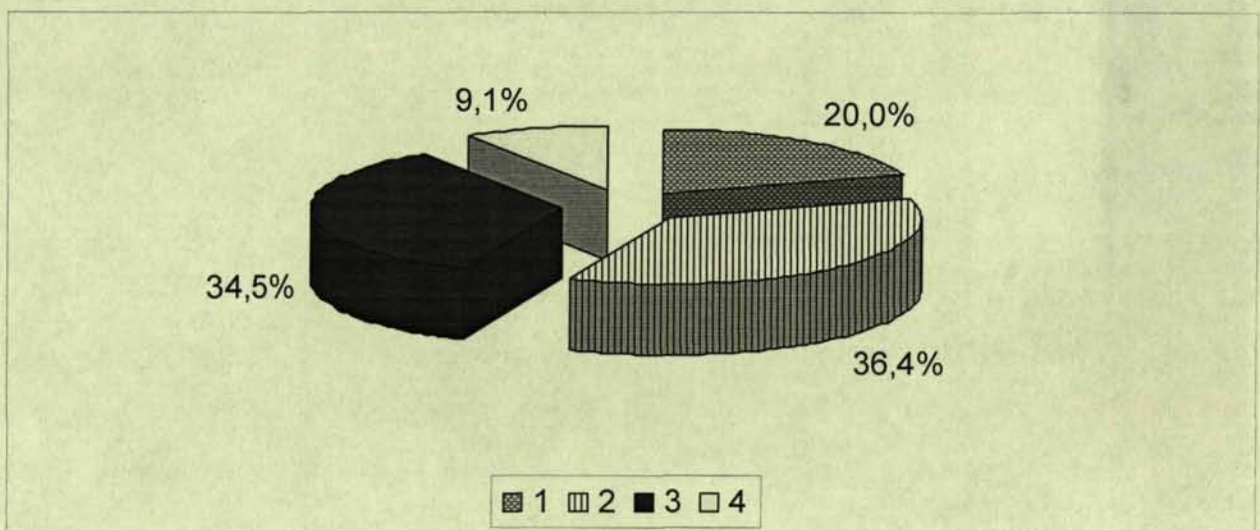


Рис. 21. Распределение пациенток контрольной группы по степени выраженности спаечного процесса органов малого таза (n = 55).

Таким образом, наиболее часто у пациенток обеих клинических групп выявлялся умеренно выраженный и выраженный спаечный процесс органов малого таза, что определяло объем оперативного вмешательства и тактику периоперационного ведения.

Во время операции производили сальпингоовариолизис, оментолизис, энтеролиз, сальпингонеостомию, цистэктомию, иссечение и коагуляцию очагов эндометриоза, резекцию или каутеризацию яичников, консервативную миомэктомию. У 25 – 30% пациенток обследуемых групп имели место сочетанные операции, которые проводились в связи с сопутствующей патологией гениталий, выявленной при проведении оперативной лапароскопии.

Пациенткам основной группы, помимо хирургического лечения, проводили локальную иммунотерапию (рис. 22, 23): интраоперационно органы малого таза орошались раствором Миелопида в концентрации 300 мкг/мл. Повторно локальную иммунокоррекцию проводили в дозе 30 мкг/мл через модифицированный микроирригатор на 1 и 2 сутки после операции. На третьи сутки послеоперационного периода выполнялось трансцервикальное введение Миелопида в дозе 150 мкг/мл.

Эффективность лечения оценивали в 5-балльной системе по разработанным нами критериям через 6-12 часов, 1-3 суток (табл. 6, 7). При этом в раннем послеоперационном периоде учитывали: общее состояние, характер температурной реакции и болевого синдрома, наличие и выраженность признаков пареза кишечника, френикус-симптома, характер и объём раневого отделяемого, результаты бимануального исследования, а также показатели клеточного состава, цитокинового статуса и оксида азота перитонеальной жидкости.

При анализе послеоперационной температурной реакции, отмечено, что в группе, где в лечении применялась локальная иммунокоррекция препаратом Миелопид, лихорадка у пациенток отмечалась только в первый день после операции и не превышала 37,8°C. У больных контрольной группы в течение первых суток температура выше 38°C регистрировалась у всех женщин, а у 30,9% пациенток в раннем послеоперационном периоде (до 3-х суток) отмечалось повышение температуры до 37,3-37,6°C.



Рис. 22. Проведение интраоперационной локальной иммунотерапии препаратом Миелопид

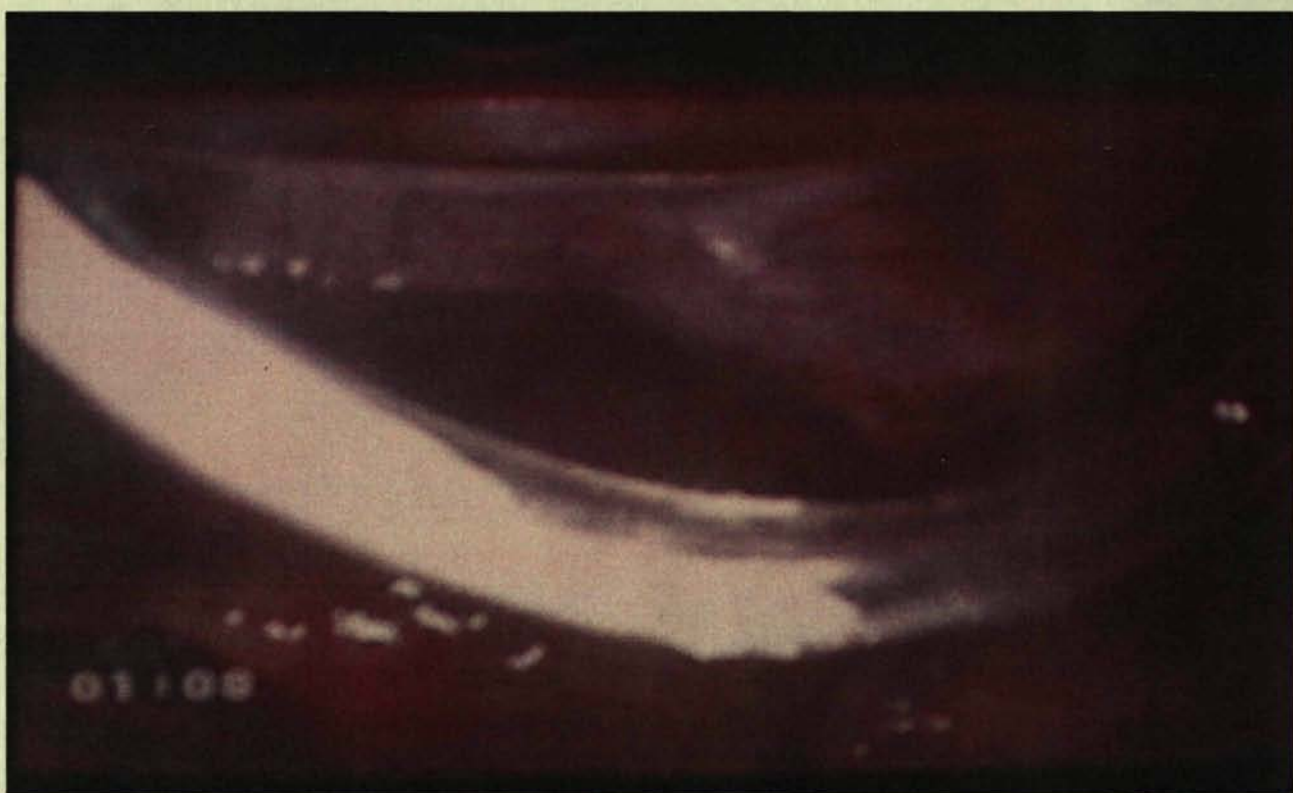


Рис. 23. Проведение локальной иммунотерапии препаратом Миелопид через модифицированный микроирригатор

Таблица 6.

Критерии оценки эффективности лечения в раннем послеоперационном периоде больных со спаечными процессами органов малого таза.

Критерии оценки эффективности лечения в раннем послеоперационном периоде			Количество баллов			
			6-12 час. после операции	1 сутки после операции	2 сутки после операции	3 сутки после операции
1.	Температура	36,0-36,9°C	0	0	0	0
		37,0-37,5°C	1	1	1	3
		37,6-37,9°C	2	3	4	5
		Свыше 38,0°C	3	4	5	5
2.	Болевой синдром	отсутствует	0	0	0	0
		слабо выражен	1	1	1	2
		умеренно выражен	2	2	3	4
		выраженные боли	3	4	4	5
3.	Френикус – симптом:	есть	1	1	2	4
		нет	0	0	0	0
4.	Симптомы пареза кишечника:	нет	0	0	0	0
		слабо выражены, не требуют дополнительных назначений	1	1	2	4
		выраженные	2	3	4	5
5.	Характер раневого отделяемого	соломенно-жёлтый, прозрачный	0	0	0	0
		соломенно-жёлтый, мутный	2	2	2	3
		серозно-геморрагический	2	2	3	4
		геморрагический, мутный	3	3	4	5
6.	Объём раневого отделяемого	менее 50 мл	0	0	0	-
		50 – 100 мл	1	1	2	-
		100 – 200 мл	2	2	3	-
		Более 200 мл	3	3	4	-
7.	Результаты бимануального исследования	болезненная инфильтрация зоны оперативного вмешательства	1	2	3	4
		умеренный отёк и увеличение придатков с обеих сторон	1	2	3	5
		умеренное изменение придатков с одной стороны	0	1	2	3
		отсутствие изменений	0	0	0	0

Таблица 7.

Лабораторные показатели оценки выраженности спаечного процесса органов малого таза.

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
ИЛ-1 β	50-75 пг/мл	75-300 пг/мл	300-500 пг/мл	>500 пг/мл
ФНО α	35-50 пг/мл	50-100 пг/мл	100-150 пг/мл	>150 пг/мл
ТФР β 1	1500-2000 пг/мл	2000-5000 пг/мл	5000-15000 пг/мл	>15000 пг/мл
Макрофаги	60 – 75%	50 – 59%	30 – 49%	< 30%
Нейтрофилы	15 – 25%	26 – 40%	41 – 50%	>50%
Лимфоциты	5 - 10%	3 – 5%	1 – 3%	0-1%
Оксид азота	2,5-3 мкмоль/л	1,5-2,4 мкмоль/л	1,0-1,4 мкмоль/л	<1,0 мкмоль/л

Особого внимания заслуживает анализ болевого синдрома в послеоперационном периоде. Так, если в основной группе слабые и умеренные боли беспокоили больных лишь в первые сутки после операции, то у 11 больных (20%) группы контроля выраженность болевого синдрома в 1-2 сутки потребовала дополнительного назначения анальгетиков. На 3-4 сутки умеренные болевые ощущения сохранялись у 9 пациенток (16,4%) группы контроля, при этом женщины основной группы жалоб не предъявляли.

Признаки умеренного пареза кишечника в послеоперационном периоде на 1 сутки отмечались у 1 больной второй группы (2,9%), в группе контроля умеренные паретические явления со стороны кишечника наблюдались у 5 больных в 1 сутки (9%) и у 2 больных на 2-3 сутки, что требовало фармакологической коррекции.

Кроме того, выраженность френикус-симптома, характерного для раннего периода после лапароскопических операций, была значительно более заметна у 18,2% пациенток контрольной группы на 1-3 сутки, в то время как больные в группе с применением локальной иммунотерапии жалоб подобного рода не предъявляли уже через 24 часа после операции.

Диагностическая ценность и более детальные патофизиологические механизмы этого явления, видимо, требуют дальнейшего изучения, однако

можно предположить, что локальное применение препарата Миелопид, способствуя ранней ликвидации ишемии тканей в зоне оперативного вмешательства, быстрее и эффективнее устраняет последствия напряжённого карбоксиперитонеума.

Значительно различались пациентки основной и контрольной групп по характеру и объёму раневого отделяемого, получаемого через микроирригатор.

Если практически у всех больных основной группы в течение периода наблюдения перитонеальный секрет получали в количестве не более 50-75 мл в сутки, прозрачного соломенно-жёлтого цвета, то в группе контроля у 12 женщин (21,8%) на 1-2 сутки было получено 150 – 300 мл отделяемого с выраженным геморрагическим компонентом, а у 6 пациенток (10,9%) – мутного, с явными признаками выпадения фибрина, в количестве 250-275 мл. В основной группе геморрагический компонент в ПЖ присутствовал у 2 больных (5,7%) лишь на 1 сутки, что было связано с особенностями оперативного вмешательства.

К началу 3 суток послеоперационного периода, после получения перитонеального секрета для иммунологического исследования, микроирригатор у всех больных был удалён, после чего производилось введение Миелопида 150 мкг/мл трансцервикально, как завершающий сеанс иммунотерапии.

Анализ результатов локального применения препарата Миелопид в комплексном лечении женщин со спаечным процессом органов малого таза выявил его высокую клиническую эффективность. Так, сравнительная балльная оценка клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведенная через 6-12 часов и 3 суток после операции показала, что выраженность их в группе больных, получавших ЛИ, снизилась с $10,7 \pm 0,5$ до $2,6 \pm 0,5$ баллов, контрольной – с $11,0 \pm 0,5$ до $6,5 \pm 0,5$ баллов (рис. 24).

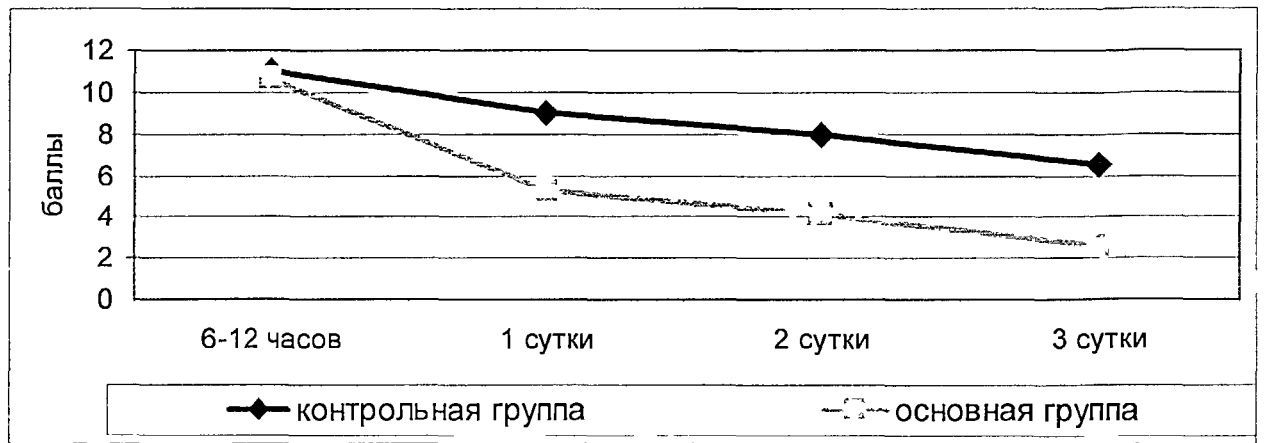


Рис. 24. Динамика оценки эффективности лечения в раннем послеоперационном периоде; $p < 0,05$.

Уже на 2 сутки лечения отмечалась существенная разница в течении послеоперационного воспалительного процесса по динамике клинических симптомов (рис. 24): у женщин, получавших локальную иммунотерапию с препаратом Миелопид, - снижение до $4,1 \pm 0,8$ баллов, в то время как у пациентов контрольной группы сумма баллов оставалась достаточно высокой ($9,0 \pm 0,8$). К 3 суткам локальной иммунокоррекции у всех пациентов такие признаки, как нормализация температуры, характер и количество раневого отделяемого, достигали значений нормы у большинства женщин (94,3%). Следует отметить, что высокая эффективность лечения ($2,6 \pm 0,5$ баллов) на 2-3 сутки после операции была установлена у всех пациенток основной группы и только у 23,6% женщин контрольной группы. При этом у больных первой группы положительная динамика клинических проявлений по сумме баллов была менее выражена ($6,5 \pm 0,5$ баллов); отсутствие эффекта от проводимой терапии на 3 сутки после операции отмечено у 20% пациенток контрольной группы.

Применение предложенной схемы лечения с включением локальной иммунотерапии позволило снизить на 18% число осложнений в раннем послеоперационном периоде и сократить на 1-3 дня сроки пребывания больных в стационаре (с $9,3 \pm 1,3$ дней у женщин контрольной группы до $7,7 \pm 0,7$ дней).

Кроме того, следует отметить, что косвенные УЗИ-признаки спаечного процесса в отдаленном периоде наблюдения (через 6 месяцев) были зарегистрированы у 32,7% больных контрольной группы и только у 5,7% - основной группы.

Оценка качества жизни женщин в отдаленном периоде наблюдения.

В последние годы одним из основных критериев клинической эффективности использования различных способов лечения является оценка качества жизни больных, так как оперативное вмешательство обуславливает появление проблем не только медицинских, но психических и социальных [108, 162, 187, 190, 207].

Оценка качества жизни представляет собой простой и надежный метод изучения состояния здоровья женщины, основанный на субъективном восприятии и дающий цифровую характеристику ее физической активности, психического статуса, социального и ролевого функционирования, сексуального поведения.

В связи с этим, нами было изучено качество жизни пациенток до лечения и в отдаленном послеоперационном периоде (10-12 месяцев).

Кроме того, для определения нормы качества жизни было проведено анкетирование 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с пациентками основной и контрольной групп.

У всех больных со спаечными процессами органов малого таза на момент поступления регистрировалось снижение интегрального показателя качества жизни, по сравнению со здоровыми женщинами (рис. 30).

Эффективность проведенного лечения в отдаленном периоде и его влияние на качество жизни больных оценивалось нами в 3х-балльной системе (см. Гл. 2) по состоянию физической активности, психического статуса, социального и ролевого функционирования, сексуального поведения; обострению экстрагенитальной патологии, возникновению, в последующем, гинекологической заболеваемости, а так же субъективной

оценки собственного здоровья на момент опроса, с учетом применения традиционной терапии и комплексного лечения больных с препаратом Миелопид.

У женщин основной группы выявлено достоверное улучшение всех параметров физической активности в сравнении с пациентками, у которых проводилось традиционное лечение (рис. 25). Особо следует отметить уменьшение усталости, вялости, сонливости и повышение физической силы на 0,4 балла и 0,5 балла, соответственно по сравнению с женщинами контрольной группы.

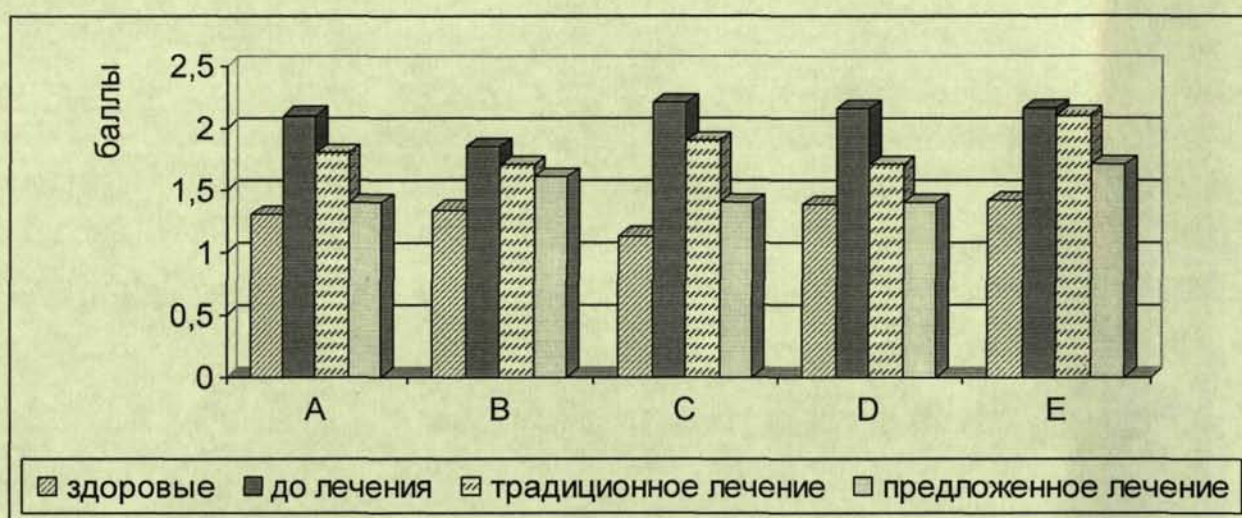


Рис. 25. Показатели физической дисфункции у пациенток со спаечными процессами органов малого таза

Примечание: А – наличие и степень вялости, усталости, сонливости; В – ощущение недостатка энергии и снижение жизненного тонуса; С – снижение физической силы; D – снижение выносливости; Е – неспособность переносить значительную физическую нагрузку; $p < 0,05$.

Психическое состояние респонденток (рис. 26), пролеченных с помощью предложенной программы, следует считать более благополучным в сравнении с опрошенными женщинами контрольной группы. В рассматриваемом параметре «ощущение подавленности, унылости и депрессивного состояния» достоверных отличий не было, поскольку суммарная балльная оценка в сравниваемых группах респонденток была

одинаковой.



Рис. 26. Показатели психического функционирования

Примечание: А – ощущение подавленности, унылого и депрессивного состояния; В – случаи ослабления памяти; С – ощущение неудовлетворенности своей личной жизнью; D – желание приобрести новый наряд изменить прическу и макияж; Е – чувство рассеянности, невозможность сконцентрировать внимание и ощущение эмоциональной нестабильности; $p < 0,05$.

Однако в случае проведения предложенного лечения неудовлетворенность личной жизнью была на более низком уровне, чем в сравниваемой группе (разница в 0,35 баллов), в связи с чем, пациентки отмечали выраженное усиление желания улучшить свою внешность (повышение до 2,4 баллов).

На рис. 27 представлены результаты оценки социальных функций опрошенных пациенток. Так, у больных основной группы отмечено улучшение социальных контактов в обществе в сравнении с женщинами контрольной группы.

Анализ балльной оценки социального признака «нетерпимость по отношению к другим людям» выявил существенные различия в сравниваемых группах женщин (разница 0,4 балла), что может быть также объяснено личностными особенностями пациенток.

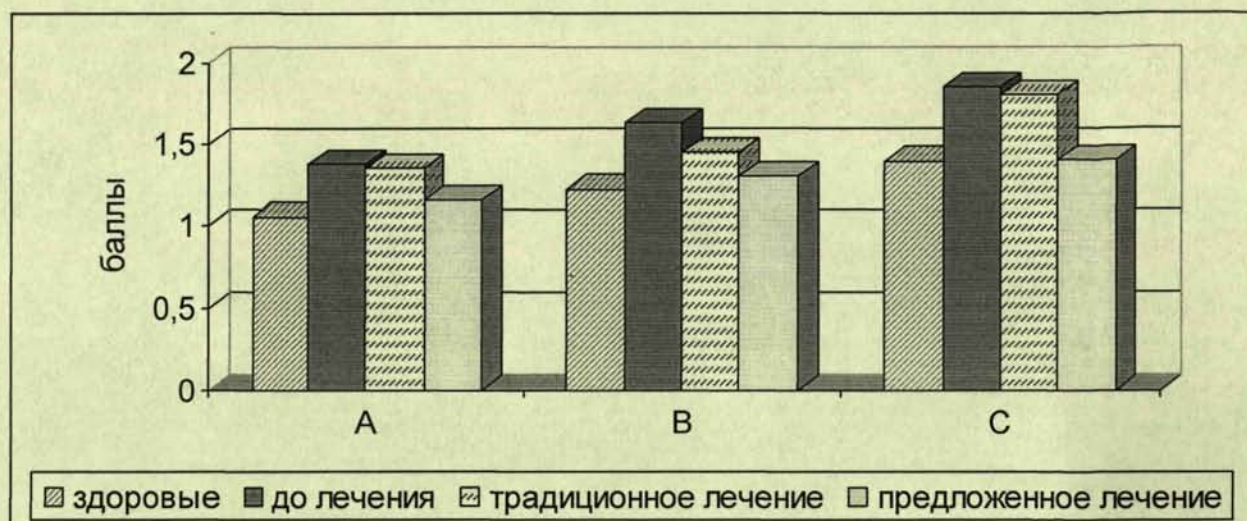


Рис. 27. Показатели социальной дисфункции

Примечание: А – взаимоотношения с родственниками; В – ограничение встреч с друзьями; С – нетерпимость по отношению к людям и желание женщины находиться в одиночестве; $p < 0,05$.

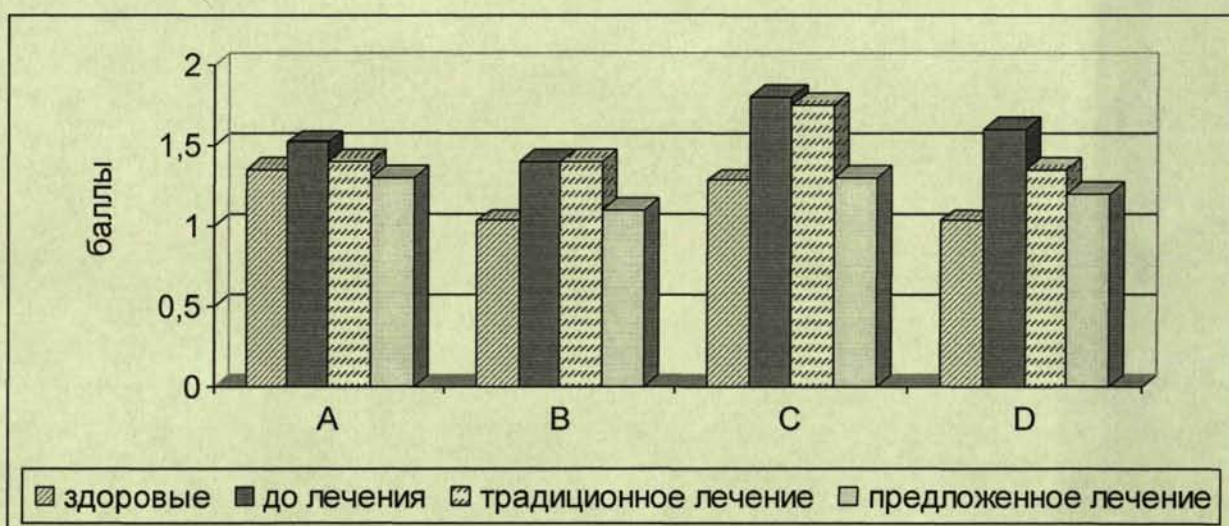


Рис. 28. Показатели нарушенного ролевого функционирования

Примечание: А – проблемы в трудовой деятельности; В – необходимость ограничения рабочего дня; С – наличие или отсутствие быстрой утомляемости после ведения повседневного домашнего хозяйства; D – возможные изменения в отношении с супругом; $p < 0,05$.

При лечении спаечных процессов органов малого таза актуальность приобретает оценка качества сексуальной жизни пациенток [87, 112].

Анализ полученных результатов показал (рис. 29), что пациентки

основной группы в меньшей степени испытывают изменение сексуальных желаний, реже испытывают чувство дискомфорта при половом акте и реже уклоняются от половых сношений, чем женщины, получавшие традиционное лечение.



Рис. 29. Показатели нарушения сексуальной функции

Примечание: А – изменение сексуальных желаний; В – чувство дискомфорта во время полового акта; С – уклонение от половых сношений; D – чувство сексуальной неудовлетворенности; Е – чувство сексуальной непривлекательности; $p < 0,05$.

У женщин обеих сравниваемых групп чувство сексуальной неудовлетворенности было одинаково частым. Изменение сексуальной непривлекательности реже испытывали пациентки основной группы в сравнении с женщинами, пролеченными традиционно.

Субъективная оценка женщиной состояния своего здоровья производилась самой респонденткой на основании ее собственной оценки сна, изменения функции мочеиспускания и кишечника, наличия или отсутствия болей внизу живота и итоговой оценки состояния собственного здоровья.

При анализе полученных данных выяснилось, что среди женщин контрольной группы, проблемы со сном не возникали у 61,8% опрошенных, возникают иногда в 34,3% случаев и существуют постоянно у 3,8% опрошенных женщин. Во 2-й группе пациенток, в 74,3% случаев проблем со

сном не возникало, а в 22,9% случаев проблемы со сном возникали иногда. Случаи постоянного проблемного сна у опрошенных нами женщин были выявлены только у 2,8% женщин.

Кроме того, в отдаленный период наблюдения не испытывали каких-либо дизурических расстройств 72,7% женщин контрольной группы; испытывают их иногда 23,6% , постоянно – 3,7% женщин. В сравниваемой группе пациенток не отмечали проблем с мочеиспусканием 76%, возникают иногда дизурические расстройства у 24%. Случаи постоянного нарушения мочеиспускания у женщин основной группы нами выявлены не были.

Аналогичные данные получены при анализе результатов опроса сравниваемых групп женщин по изучению функции кишечника. Нормальная работа кишечника среди респонденток контрольной группы отмечена у 74,5% пациенток, а в основной группе в 76% случаев. Иногда возникали запоры, соответственно, в 21,9% и 24% случаев и страдают запорами постоянно 3,6% пациенток контрольной группы, женщин основной группы, страдающих постоянной дисфункцией кишечника, нами не выявлено.

Особо следует отметить, что боли внизу живота не возникают и не беспокоят 20% опрошенных женщин контрольной группы и 28,6% респонденток основной группы, боли возникают иногда, соответственно, в 80% и 62,9% случаях среди опрошенных пациенток. Постоянные боли беспокоили женщин контрольной группы в 8,5% случаев, а среди опрошенных пациенток основной группы таковых не было.

В контрольной группе пациенток большинство респонденток (56,4%) оценили свое текущее состояние здоровья как удовлетворительное, 21,9% чувствовали себя хорошо, плохо – 21,7% опрошенных женщин. В основной группе больных, в лечение которых были включены методы локальной иммунотерапии, данные процентные соотношения субъективной оценки своего здоровья распределились следующим образом: удовлетворительное - 45,7%, хорошее - 51,4%, плохое – 2,9%.

Таким образом, в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось

улучшение состояния больных обеих групп, что было подтверждено полученными данными. Так, применение традиционного лечения приводило к улучшению качества жизни лишь у 23,6% пациенток, а предложенного лечения – у 54,3% больных. Суммарный балл качества жизни пациенток основной группы до лечения уменьшился с $65,8 \pm 2,8$ до $42,1 \pm 2,7$ баллов и приближался к показателям здоровых женщин.

Вместе с тем интегральный показатель качества жизни у пациенток в контрольной группе оставался более высоким, по сравнению со здоровыми респондентками, и составил $50,8 \pm 3,1$ и $37,8 \pm 2,9$ баллов, соответственно (рис. 30).

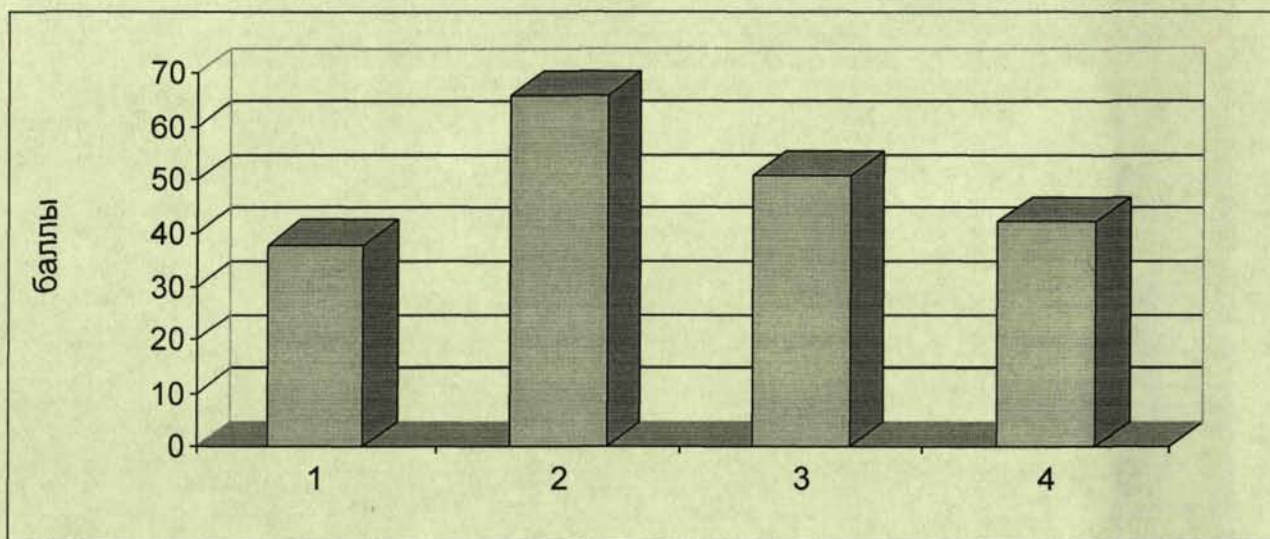


Рис. 30. Суммарный показатель качества жизни опрашиваемых здоровых женщин и больных, находившихся на традиционной и оптимизированной терапии.

Примечание: 1 – показатели здоровых женщин, 2 – показатели больных до лечения, 3 – показатели больных контрольной группы после лечения, 4 – показатели больных основной группы после лечения; $p < 0,05$.

Таким образом, включение локальной иммунокоррекции в программы комплексного лечения женщин со спаечными процессами органов малого таза приводит у большинства из них к улучшению психо-эмоциональной сферы и параметров физической активности, что способствует, в свою очередь, повышению ролевого и социального функционирования,

улучшению сексуальной функции и к позитивно высокой субъективной оценке женщиной состояния собственного здоровья.

Проведенное исследование качества жизни женщин в послеоперационном периоде позволило не только определить его уровень, но и может иметь большое значение в целенаправленном планировании реабилитационных мероприятий у женщин, перенесших оперативные вмешательства по поводу спаечных процессов.

В качестве иллюстрации эффективности локальной иммунотерапии приводим следующие клинические наблюдения.

Клинический пример 1.

Больная Л., 25 лет история болезни № 4904 находилась на лечении в гинекологическом отделении ОГУЗ ОРД с 18.08.2005 по 25.08.2005 г.

Диагноз: Подострый сальпингит. Спаечный процесс органов малого таза II степени.

В клинику поступила планово, в удовлетворительном состоянии. При поступлении предъявляла жалобы на постоянные ноющие боли внизу живота и боли при половом контакте, снижение физической активности, нарушение сна, расстройство мочеиспускания.

Считает себя больной с марта 2004 г., когда впервые появились тянущие боли внизу живота. Из анамнеза: в 2002 г. произведена аппендэктомия, в 2003 г. проведен курс противовоспалительной терапии по поводу микоплазмоза; в марте 2004 года перенесла двусторонний сактосальпинкс.

На диагностическом этапе лапароскопии выявлен спаечный процесс II степени позадматочного пространства, перитубарные спайки с обеих сторон (маточные трубы на значительном расстоянии подпаяны к яичникам и сальнику). При анализе перитонеальной жидкости: макрофаги - 50%, нейтрофилы - 40%, лимфоциты - 10%; ИЛ-1 β - 128 пг/мл; ФНО- α - 116 пг/мл; ТФР β 1 - 4975 пг/мл; оксид азота - 1,65 мкмоль/мл.

Совокупный балл интраоперационных объективных и лабораторных показателей соответствовал умеренно выраженному спаечному процессу и составил 22 балла.

При проведении эндохирургической коррекции больной были выполнены сальпингоовариолизис, оментолизис, точечная каутеризация правого яичника, дренирование. На завершающем этапе оперативного вмешательства органы малого таза обработаны препаратом Миелопид в концентрации 300 мкг/мл (6 мг на 20,0 мл физиологического раствора). На 1, 2 сутки после операции больной был введен Миелопид (3 мг на 100 мл 0,9% NaCl). Кроме того, больная получала традиционную антибактериальную терапию. Применение анальгетиков потребовалось только в первые сутки послеоперационного периода. При этом у пациентки отмечалось лишь однократное повышение температуры до 37,2°C (в течение 6-12 часов после операции).

К третьему дню после оперативного вмешательства болевой синдром, френикус-симптом, симптомы пареза кишечника у пациентки отсутствовали полностью. Объем раневого отделяемого на протяжении 3 суток послеоперационного периода составил менее 50 мл, характер отделяемого при этом в первые сутки был серозно-геморрагическим, к 3 дню отделяемое приобрело соломенно-желтый цвет.

На третьи сутки после операции модифицированный микроиригатор был удален, а заключительный сеанс локальной иммунотерапии проводился трансцервикально в дозе 150 мкг/мл (3 мг на 20 мл физиологического раствора).

При контрольном исследовании перитонеальной жидкости на 3 сутки после операции выявлено: макрофаги - 65%, нейтрофилы - 25%, лимфоциты - 10%; ИЛ-1 β – 75 пг/мл, ФНО- α – 78 пг/мл, ТФР β 1 – 1900 пкг/мл, NO – 2,9 мкмоль/л. При этом оценка эффективности лечения через 12 часов, 1, 2, 3 суток составила 11,0; 6,0; 4,0 и 3 балла соответственно.

Больная была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога по месту жительства.

Через 6 месяцев больной было проведено УЗИ-исследование органов брюшной полости, при этом косвенных признаков спаечного процесса выявлено не было.

Кроме этого через 10 месяцев у пациентки оценивалось качество жизни, интегральный показатель которого приближался к качеству жизни здоровых женщин и составил 40 баллов.

Клинический пример 2.

Больная М., 26 лет (история болезни №1103) поступила в гинекологическое отделение ОГУЗ Орловский родильный дом 14.03.05 с жалобами на тянущие боли внизу живота, больше справа, боли при половом контакте, снижение физической активности, нарушение сна.

Считает себя больной около 2 лет. Из перенесенных заболеваний отмечает острый правосторонний сальпингоофорит в 2004 г., хронический пиелонефрит с 2001 г. Больная госпитализирована в плановом порядке для обследования и лечения.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное.

При бимануальном обследовании: выделения слизистые, матка ограничено подвижна, безболезненна, придатки справа ограничено подвижны, тяжистые. На диагностическом этапе лапароскопии выявлен спаечный процесс II степени переднематочного и позадиматочного пространства, перитубарные спайки с правой стороны. При анализе перитонеальной жидкости: макрофаги - 55%, нейтрофилы – 35%, лимфоциты – 10%; ИЛ-1 β – 458 пг/мл; ФНО- α - 110 пг/мл; ТФР β 1 - 6900 пг/мл; оксид азота – 1,5 мкмоль/мл.

На основании жалоб, анамнеза, объективных и лабораторных данных был выставлен диагноз: хронический сальпингоофорит, правосторонний сактосальпинкс. Спаечный процесс органов малого таза II степени.

Совокупный балл интраоперационных объективных и лабораторных показателей соответствовал умеренно выраженному спаечному процессу и составил 21 балл.

Во время эндоскопического вмешательства больной были выполнены сальпингоовариолизис, сальпингонеостомия, точечная коагуляция правого яичника, дренирование. В раннем послеоперационном периоде пациентка получала традиционную антибактериальную терапию. В связи с выраженным болевым синдромом были назначены анальгетики в течение 3 суток. При этом в 1 сутки после операции у пациентки отмечалось повышение температуры до 38,2°C, на 2 сутки - до 37,5°C.

К третьему дню после оперативного вмешательства френикус-симптом, симптомы пареза кишечника у больной отсутствовали полностью. Объем раневого отделяемого на протяжении 3 суток послеоперационного периода составил в первые сутки 75 мл, на вторые сутки – 100 мл, на 3 – 50 мл, характер отделяемого при этом в первые сутки был серозно-геморрагическим, к 3 дню отделяемое приобрело соломенно-желтый цвет.

На третьи сутки после операции модифицированный микроиригатор был удален.

При контрольном исследовании перитонеальной жидкости на 3 сутки после операции выявлено: макрофаги - 55%, нейтрофилы - 35%, лимфоциты - 10%; ИЛ-1 β – 65 пг/мл, ФНО- α – 55 пг/мл, ТФР β 1 – 2100 пкг/мл, NO – 2,4 мкмоль/л. При этом оценка эффективности лечения через 12 часов составила 12 баллов, на 1 сутки – 9 баллов, на 2 сутки – 8 баллов, на 3 сутки – 6 баллов.

Больная была выписана в удовлетворительном состоянии 24.03.05 и поставлена на «Д» учет по месту жительства.

При эхографическом исследовании органов малого таза через 6 месяцев выявлено ограничение взаимного смещения париетальной и висцеральной брюшины.

Через 10 месяцев у больной оценивалось качество жизни, интегральный показатель которого составил 48 баллов.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую клиническую эффективность локальной иммунотерапии препаратом Миелопид в комплексном лечении женщин со спаечными процессами органов малого таза различной степени тяжести, приводящую к снижению частоты послеоперационных осложнений, сокращению сроков лечения и повышению качества жизни женщин.

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕНЩИН СО СПАЕЧНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ МИЕЛОПИД.

Учитывая результаты проведенных экспериментов и данные литературы об иммуномодулирующем влиянии локальной иммунотерапии [42, 46, 157, 167, 234, 303], нами исследованы показатели системного и локального иммунного статуса женщин со спаечными процессами органов малого таза на фоне эндохирургической коррекции и локальной иммунотерапии препаратом Миелопид.

Результаты проведенных исследований показали, что до начала лечения у большинства женщин (90% обследованных пациенток) выявлялись нарушения в иммунной системе, наиболее выраженные в цитокиновом статусе и продукции метаболитов оксида азота, что, как уже отмечалось, вероятно, обусловлено участием этих медиаторов в процессах формирования спаек.

Для изучения показателей суммарной продукции нитратов и нитритов и возможностей ее коррекции при спаечных процессах органов малого таза нами были исследованы уровни метаболитов оксида азота в сыворотке крови и перитонеальной жидкости больных, получавших в комплексе с эндохирургической коррекцией локальную иммунотерапию.

Как видно из рис. 31, фоновые показатели уровня NO в сыворотке крови и ПЖ у женщин обеих групп были значительно ниже, чем у здоровых лиц и достоверно не различались.

В 1 сутки послеоперационного периода у всех больных наблюдалось повышение уровня метаболитов оксида азота, более выраженное в перитонеальном содержимом, однако у пациенток I (контрольной) группы эти показатели были несколько ниже, чем в основной группе.



Рис. 31. Динамика уровня метаболитов NO сыворотки крови и перитонеальной жидкости у больных со спаечными процессами органов малого таза

Примечание: 1 – показатели здоровых женщин; 2 – показатели больных I группы до лечения; 3 - на 1 сутки после операции; 4 - на 2 сутки; 5 - на 3 сутки; 6 – показатели больных II группы до лечения; 7 - на 1 сутки после операции; 8 - на 2 сутки; 9 - на 3 сутки; 10 –показатели I группы через 3-6 месяцев; 11 – II группы через 3-6 месяцев; $p < 0,01$.

При этом через 3 суток после операции (рис. 31) в группе больных, получавших локальную иммунокоррекцию, регистрировалось восстановление суммарной продукции нитратов и нитритов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости до уровня показателей здоровых женщин ($3,6 \pm 0,01$ и $2,5 \pm 0,01$ мкмоль/л, соответственно), в контрольной же группе полной нормализации концентрации NO не отмечалось. Наряду с этим, после проведенного эндохирургического лечения с применением локальной иммунокоррекции, уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови, восстановленный до нормальных значений в раннем послеоперационном периоде, сохранялся и спустя 3-6 месяцев. Тогда как у женщин контрольной группы положительная динамика уровня NO была статистически значима, но менее выражена (рис. 31).

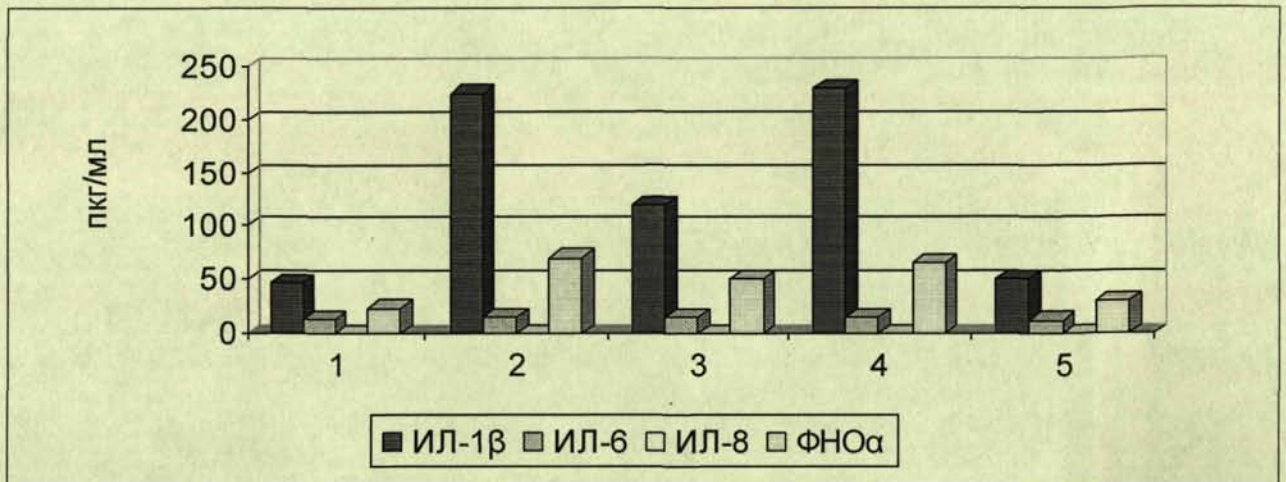


Рис. 32. Динамика уровня цитокинов сыворотки крови у больных со спаечным процессом органов малого таза

Примечание: здесь и на рис. 33-35, 37, 39-44: 1 – показатели здоровых женщин; 2 - больных I группы до лечения; 3 - I группы после лечения; 4 - II группы до лечения; 5 - II группы после лечения; $p < 0,01$ по сравнению с показателями здоровых женщин до лечения.

Как уже отмечалось, спаечный процесс сопровождается дисбалансом продукции воспалительных и противовоспалительных цитокинов, что является одним из критериев иммунообусловленности избыточного адгезиогенеза [157, 167].

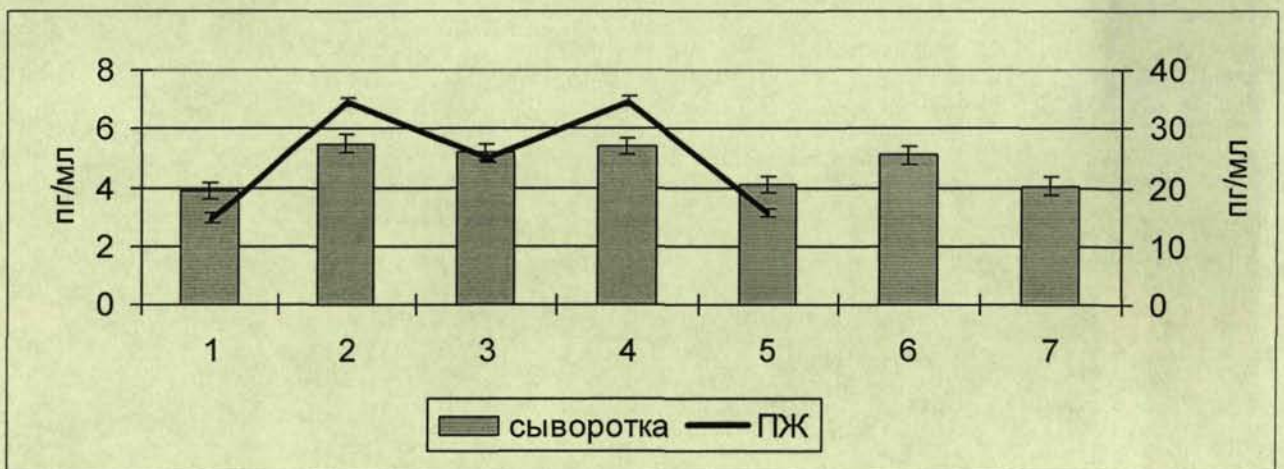


Рис. 33. Динамика уровня ИЛ-10 сыворотки крови и ПЖ у больных со спаечным процессом органов малого таза

Примечание: здесь и на рис. 34, 37-38: 6 – показатели больных контрольной группы через 3-6 месяцев после лечения; 7 - показатели больных основной группы через 3-6 месяцев после лечения; $p < 0,05$.

Проведенное исследование цитокинового статуса перитонеальной жидкости и сыворотки крови показало, что у больных со спаечными процессами органов малого таза, в отличие от здоровых женщин, наблюдается повышение уровня про- (ИЛ-1 β , ФНО- α) (рис. 32) и противовоспалительных (ИЛ-10 и ТФР- β 1) цитокинов (рис. 33, 34).



Рис. 34. Уровень ТФР β 1 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у здоровых лиц и больных со спаечным процессом органов малого таза.

При сравнении концентраций указанных цитокинов в перитонеальной жидкости и сыворотке крови установлено их значительное повышение на локальном уровне. ИЛ-8 в сыворотке крови ни у здоровых, ни у больных женщин не определялся, тогда как в перитонеальной жидкости больных его концентрация превышала физиологическую норму (рис. 35).

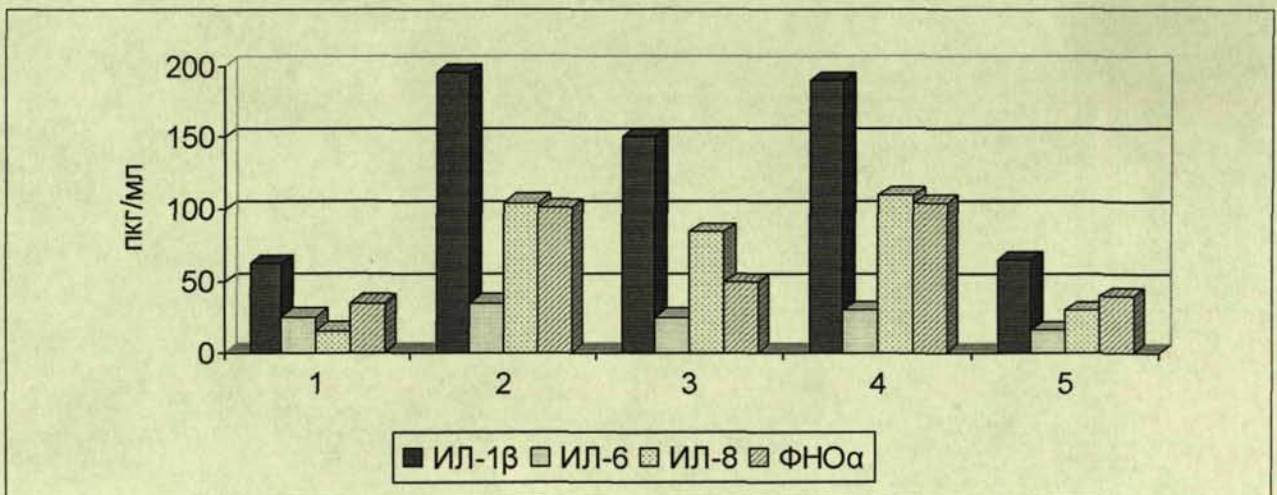


Рис. 35. Динамика уровня цитокинов перитонеальной жидкости у больных со спаечным процессом органов малого таза.

Кроме того, следует отметить, что изменения продукции ряда цитокинов были взаимосвязаны. Наиболее выраженной была зависимость между уровнями ИЛ-1 β и ИЛ-10 ($r=0,93$; $p>95\%$). Это согласуется с данными литературы о том, что уровень ИЛ-10 наиболее повышен у пациенток со спаечными процессами, у которых велико содержание ИЛ-1 β [46].

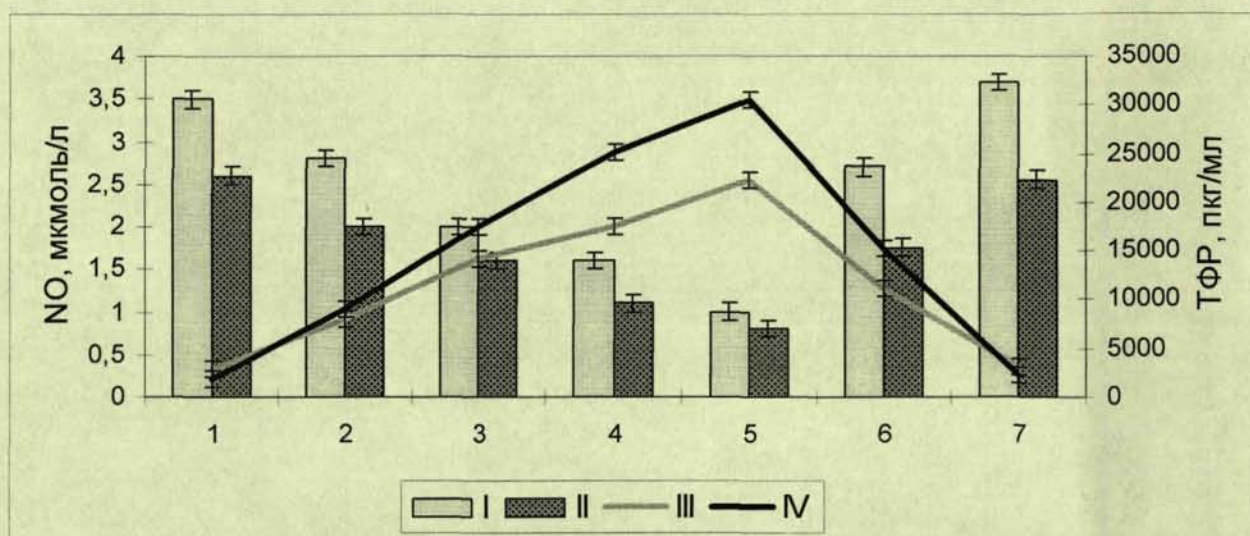


Рис. 36. Динамика уровней ТФР β 1 и NO в сыворотке крови и ПЖ здоровых женщин и больных со спаечным процессом различной степени выраженности.

Примечание: 1 – показатели здоровых женщин; 2 – при спаечном процессе незначительной выраженности; 3 – умеренно выраженном; 4 – выраженном; 5 – значительно выраженном; 6 – показатели I группы после лечения; 7 – показатели II группы после лечения; I – уровень NO в сыворотке крови; II – уровень NO в ПЖ; III – уровень ТФР β 1 в сыворотке крови; IV – уровень ТФР β 1 в ПЖ; $p < 0,05$.

Статистически значимая прямая корреляционная зависимость отмечена и между уровнем ФНО- α и плеiotропным медиатором роста и пролиферации клеток ТФР- β 1 ($r=0,97$; $p>95\%$). Заслуживают внимания данные об обратной корреляции между уровнями продукции ТФР- β 1 и NO ($r=-0,993$; $p>95\%$), а также их связь со степенью выраженности спаечного процесса. Так, для адгезиогенеза значительной степени выраженности были характерны более

низкие уровни метаболитов оксида азота и более высокие показатели ТФР- β 1 (рис. 36).

Таким образом, усиление синтеза ИЛ-10, ТФР- β 1 и провоспалительных цитокинов может свидетельствовать о тесной взаимосвязи между индукцией воспаления и активацией роста соединительной ткани при спаечном процессе. Выявленное при этом у части больных снижение концентраций провоспалительных цитокинов, - вероятно, обусловлено ингибирующим действием ИЛ-10 и ТФР- β 1 на их продукцию. Другим способом специфического блокирования воспалительных цитокинов при избыточном адгезиогенезе может быть действие растворимых рецепторов или их антагонистов [152].

В настоящее время в литературе большое внимание уделяется изучению роли антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) в развитии ряда патологических состояний, однако его роль в регуляции процессов спайкообразования не изучена. При анализе показателей ИЛ-1Ra до лечения в сыворотке крови и перитонеальной жидкости больных его отклонений от значений физиологической нормы выявлено не было.

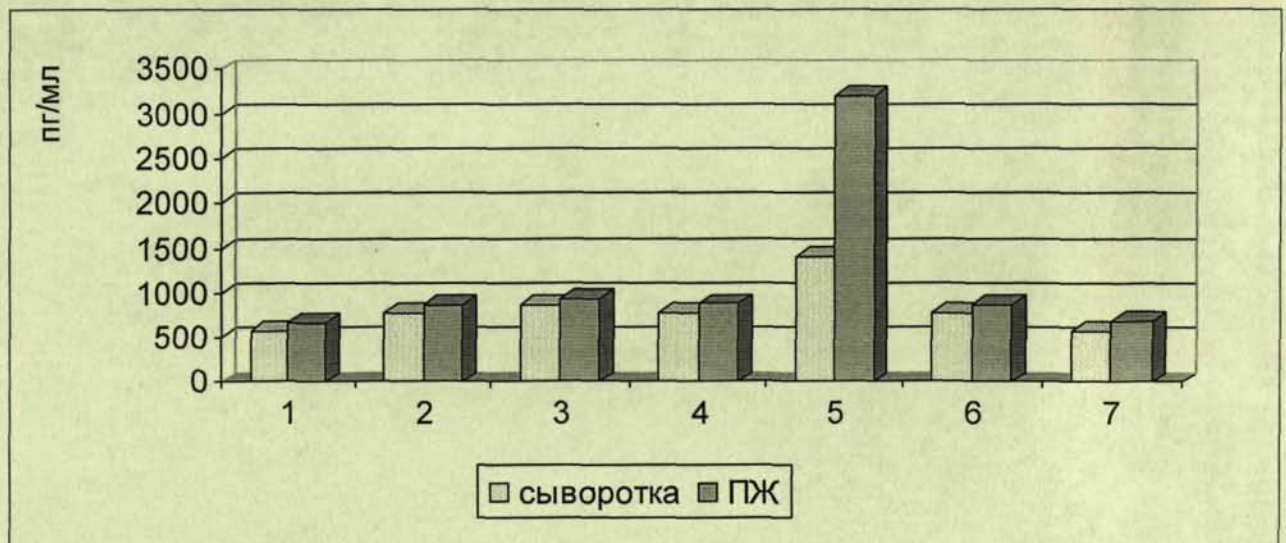


Рис. 37. Динамика уровня ИЛ-1Ra сыворотки крови и ПЖ у больных со спаечным процессом органов малого таза

Примечание: здесь и на рис. 38: $p < 0,05$.

После применения локальной иммунотерапии на фоне эндохирургического лечения отмечалось транзиторное повышение концентрации ИЛ-1Ra, сохранявшееся в течение 3-6 месяцев, после чего показатели возвращались к уровню здоровых женщин (рис. 37). Тогда как в контрольной группе показатели ИЛ-1Ra после проведенного лечения практически не изменялись.

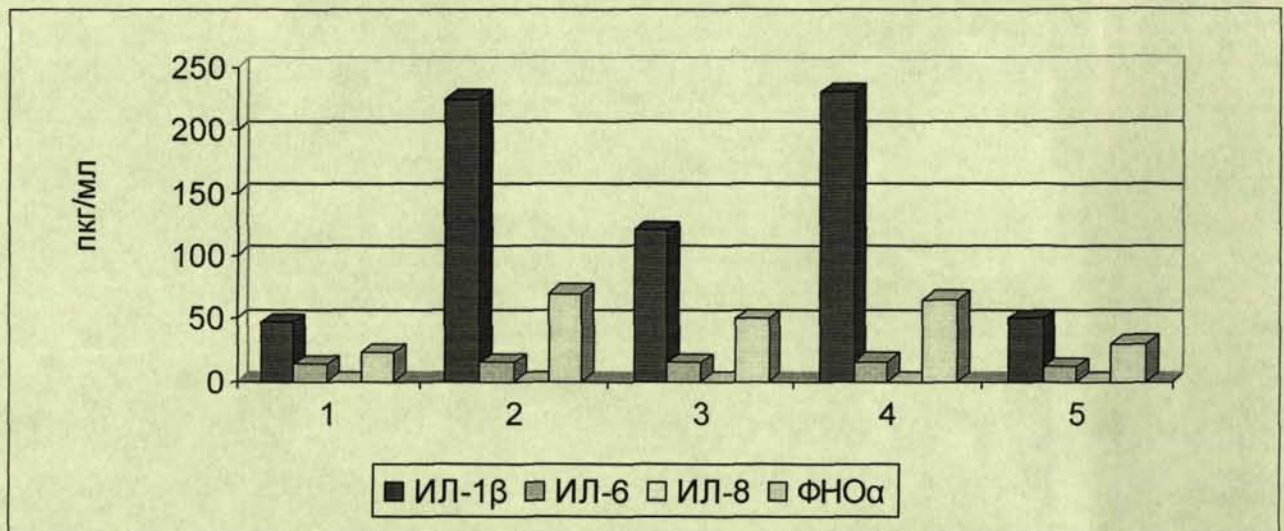


Рис. 38. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови у женщин контрольной и основной групп.

Примечание: $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

Вместе с тем, после курса традиционной терапии уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-10 и ТФР-β1 достоверно изменялись (в зависимости от исходного содержания), однако, значений нормы в перитонеальной жидкости и сыворотке крови не достигали. При этом у всех больных основной группы после лечения наблюдалось улучшение показателей локального и системного цитокинового статуса с нормализацией последних у 62,9% женщин.

В отдаленном периоде наблюдения (через 3-6 месяцев) у пациенток основной группы в отличие от больных, получавших традиционное лечение, концентрации исследуемых цитокинов в сыворотке крови сохранялись на уровне, близком к показателям здоровых женщин (рис. 33, 34, 37, 38).

Как известно, цитокины являются универсальными медиаторами, регулирующими функциональную активность фагоцитов, в первую очередь, в очаге повреждения тканей [73, 300].

Исследование цитогрaмм ПЖ, взятой интраоперационно, а также в динамике лечения (на 1, 2, 3 сутки) показало, что изменения клеточного состава ПЖ в послеоперационном периоде имели определенную закономерность. Так, в первые сутки после операции у всех больных в ПЖ преобладал нейтрофильный цитоз, более выраженный у пациенток контрольной группы (табл. 8). У здоровых женщин количество макрофагов в перитонеальной жидкости варьировало от 61,2 до 71,5% (в среднем $62,1 \pm 2,2\%$), нейтрофилов – от 21,1 до 29,5% (в среднем $25,7 \pm 2,6\%$).

На 2-3 сутки в цитогрaммах ПЖ наблюдалась смена клеточных популяций: снижение числа нейтрофилов, повышение – макрофагов и лимфоцитов. При этом положительная клиническая динамика на фоне локальной иммунокоррекции препаратом Миелопид сочеталась с более быстрым восстановлением указанных показателей (табл. 8).

Таблица 8.

Динамика показателей макрофагов и нейтрофилов в перитонеальной жидкости на фоне лечения

Показатель, %		1	2	3	4
Макрофаги	1 группа	$51 \pm 1,5$	$22 \pm 1,2$	$29 \pm 0,9$	$41,5 \pm 0,9$
	2 группа	$52,5 \pm 1,2$	$34 \pm 1,2^*$	$41 \pm 1,4^*$	$67 \pm 1,1^*$
Нейтрофилы	1 группа	$35 \pm 1,3$	$71 \pm 0,9$	$61 \pm 1,5$	$49 \pm 0,9$
	2 группа	$36 \pm 1,1$	$60 \pm 1,1^*$	$44 \pm 0,8^*$	$26 \pm 0,7^*$

Примечание: 1 – интраоперационные показатели; 2 – на 1 сутки; 3 – на 2 сутки; 4 – на 3 сутки; 1 группа – контрольная; 2 группа – основная; * - $p < 0,01$.

Следует отметить, что на фоне лечения происходило снижение исходно повышенных показателей функциональной активности перитонеальных макрофагов: продукции лактоферрина с 15450 ± 154 нг/мл до 1436 ± 128 нг/мл у женщин основной группы и до 5872 ± 134 нг/мл - контрольной группы (у здоровых женщин уровень лактоферрина составлял 1211 ± 250 нг/мл) (рис. 39), миелопероксидазы с $95,9 \pm 3,5\%$ до $82,1 \pm 2,4\%$ и до $87,1 \pm 2,1\%$,

соответственно (уровень миелопероксидазы у здоровых женщин составлял $83,1 \pm 3,3\%$); (рис. 40); спонтанного и зимозан-индуцированного НСТ-теста с $48,1 \pm 2,1\%$ и $75,6 \pm 1,4\%$ до $26,5 \pm 2,4\%$ и $55,9 \pm 1,4\%$ - в основной и до $39,9 \pm 1,5\%$ и $66,1 \pm 0,6\%$ - в контрольной группе ($p < 0,01$); у здоровых женщин показатель спонтанного НСТ-теста варьировал от 20 до 27%, стимулированного – от 41 до 55% (рис. 41).

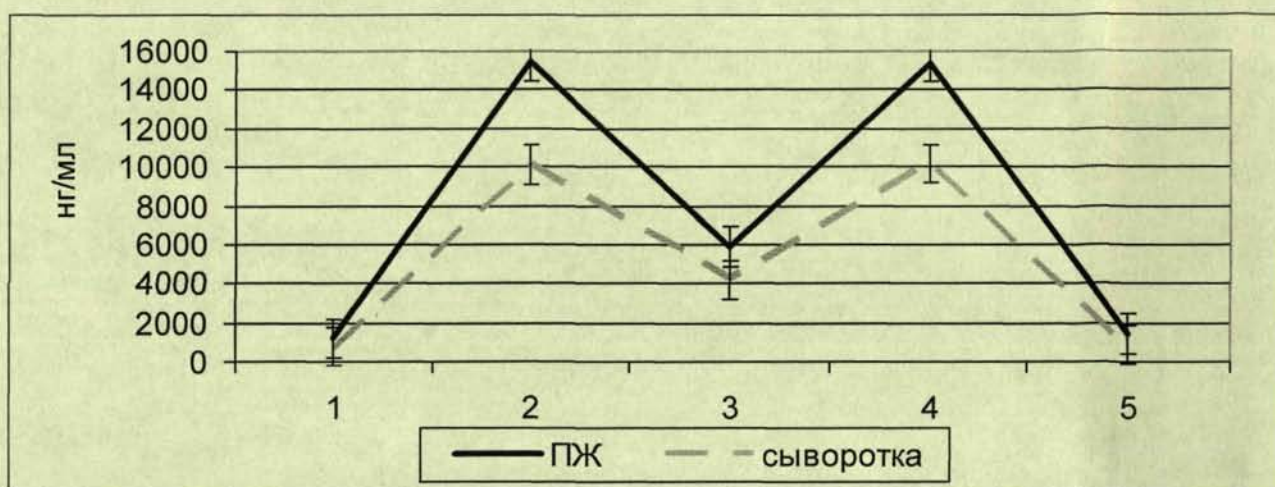


Рис. 39. Уровень лактоферрина в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у здоровых лиц и больных со спаечным процессом органов малого таза.

Примечание: $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

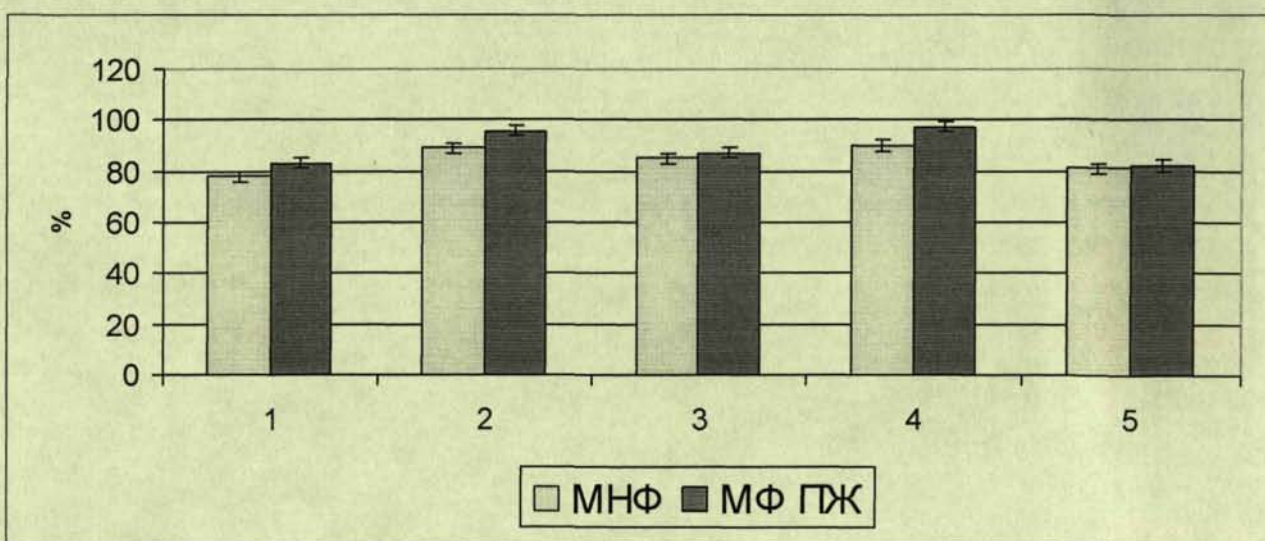


Рис. 40. Динамика продукции миелопероксидазы перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови больных со спаечным процессом органов малого таза на фоне лечения.

Примечание: $p < 0,01$.

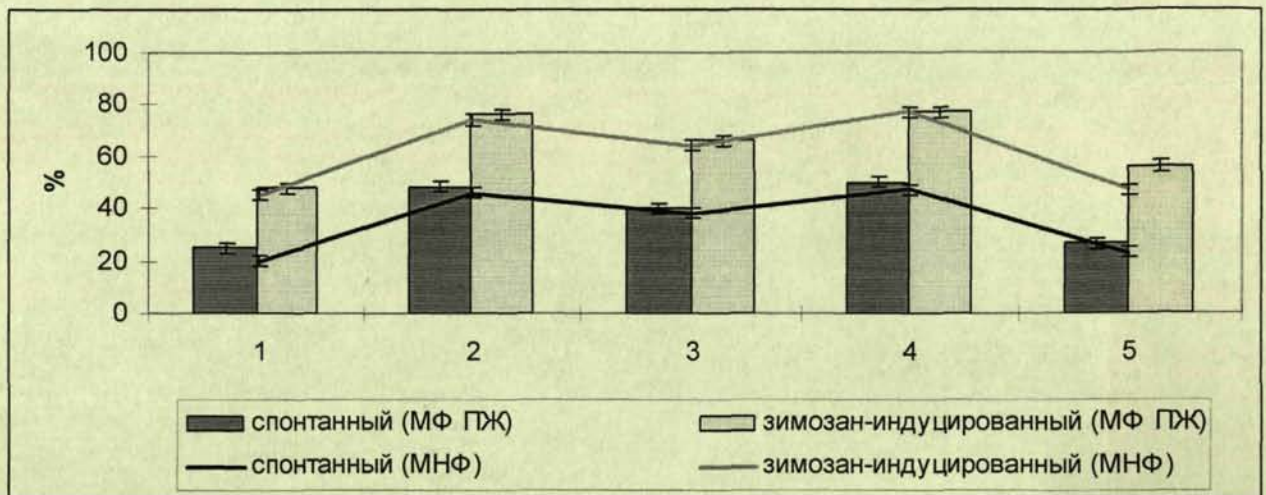


Рис. 41. Динамика показателей спонтанного и зимозан-индуцированного НСТ - теста перитонеальных макрофагов и МНФ крови больных со спаечным процессом органов малого таза на фоне лечения.

Примечание: $p < 0,01$.

Таблица 9.

Динамика показателей CD11b+, CD16+, HLA-DR+, CD95+ макрофагов ПЖ женщин со спаечными процессами органов малого таза на фоне лечения.

Показатель, %	Группа	До лечения	После лечения
CD11b+	I группа (n=20)	82,1±1,1	74,6±1,2*
	II группа (n=20)	82,6±1,05	69,5±1,1*
	Здоровые (n=20)	68,7±1,3	
CD16+	I группа (n=20)	62,4±1,2	71,3±1,1*
	II группа (n=20)	61,5±1,1	75,8±1,2**
	Здоровые (n=20)	77,4±1,2	
HLA-DR+	I группа (n=20)	21,5±0,8	23,45±0,6*
	II группа (n=20)	21,75±1,05	31,6±1,1*
	Здоровые (n=20)	33,6±1,2	
CD95+	I группа (n=20)	29,9±1,5	25,3±1,4**
	II группа (n=20)	30,7±1,1	19,8±1,2**
	Здоровые (n=20)	20,2±1,5	

Примечание: здесь и в табл. 10-12 - I – больные контрольной группы; II - больные основной группы; $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$.

Однако у 11,1% пациенток отмечалось снижение стимулированного НСТ-теста, при сохранении его высокого спонтанного уровня, что, вероятно, обусловлено гиперактивацией клеток послеоперационного воспалительного

очага и истощением резерва их бактерицидной активности. Нормализация указанных показателей имела место только у женщин, получавших лечение с включением локальной иммунокоррекции препаратом Миелопид.

Таблица 10.

Динамика показателей CD11b+, CD16+, HLA-DR+, CD95+ мононуклеарных фагоцитов крови женщин со спаечными процессами органов малого таза на фоне лечения.

Показатель, %	Группа	До лечения	После лечения
CD11b+	I группа (n=20)	78,5±1,2	61,1±1,1*
	II группа (n=20)	78,7±1,3	50,1±1,1*
	Здоровые (n=20)	49,2±1,1	
CD16+	I группа (n=20)	58,3±0,9	63,4±0,8*
	II группа (n=20)	58,6±1,1	69,7±0,7**
	Здоровые (n=20)	72,1±0,9	
HLA-DR+	I группа (n=20)	22,5±1,1	26,7±0,8*
	II группа (n=20)	22,2±0,9	31,9±1,1*
	Здоровые (n=20)	34,2±1,2	
CD95+	I группа (n=20)	25,4±0,8	23,4±0,7**
	II группа (n=20)	25,8±0,9	17,6±0,9**
	Здоровые (n=20)	16,1±1,5	

Таблица 11.

Динамика показателей системного иммунитета женщин со спаечными процессами органов малого таза на фоне лечения.

Показатель, %	Группа	До лечения	После лечения
CD4+	I группа (n=20)	23,3±1,2	26,9±1,04*
	II группа (n=20)	23,6±1,4	38,0±1,3**
	Здоровые (n=20)	39,3±0,8	
CD8+	I группа (n=20)	15,9±1,3	19,7±1,2**
	II группа (n=20)	18,1±1,3	25,8±1,3*
	Здоровые (n=20)	27,5±1,3	
CD19+	I группа (n=20)	9,3±1,0	12,5±1,3*
	II группа (n=20)	9,4±1,1	12,93±1,6*
	Здоровые (n=20)	14,3±0,8	

Таблица 12.

Динамика показателей маркеров активации у женщин со спаечным процессом органов малого таза на фоне лечения

Показатель, %	Группа	До лечения	После лечения
CD25+	I группа (n=20)	3,8±0,2	4,3±0,1**
	II группа (n=20)	3,75±0,3	5,3±0,3*
	Здоровые (n=15)	4,9±0,25	
HLA-DR+	I группа (n=20)	22,2±0,8	21,95±0,4*
	II группа (n=20)	21,9±1,1	30,6±1,2*
	Здоровые (n=15)	33,5±1,1	
CD95+	I группа (n=20)	25,1±1,4	20,6±1,2**
	II группа (n=20)	24,9±1,1	14,7±1,3**
	Здоровые (n=15)	12,9±1,3	

Известно, что нарушения функциональной активности клеток сопровождаются изменением их рецепторного аппарата [100, 170].

В процессе проведения комплексного лечения с применением локальной иммунотерапии отмечалось улучшение не только функциональной активности макрофагов перитонеальной жидкости, но и их фенотипа со снижением экспрессии CD95+, CD11b+ антигенов и повышением пула HLA-DR+, CD16+ клеток (табл. 9). Это сочеталось с восстановлением функциональной активности МНФ крови у большинства больных основной группы (рис. 40-41, табл. 10).

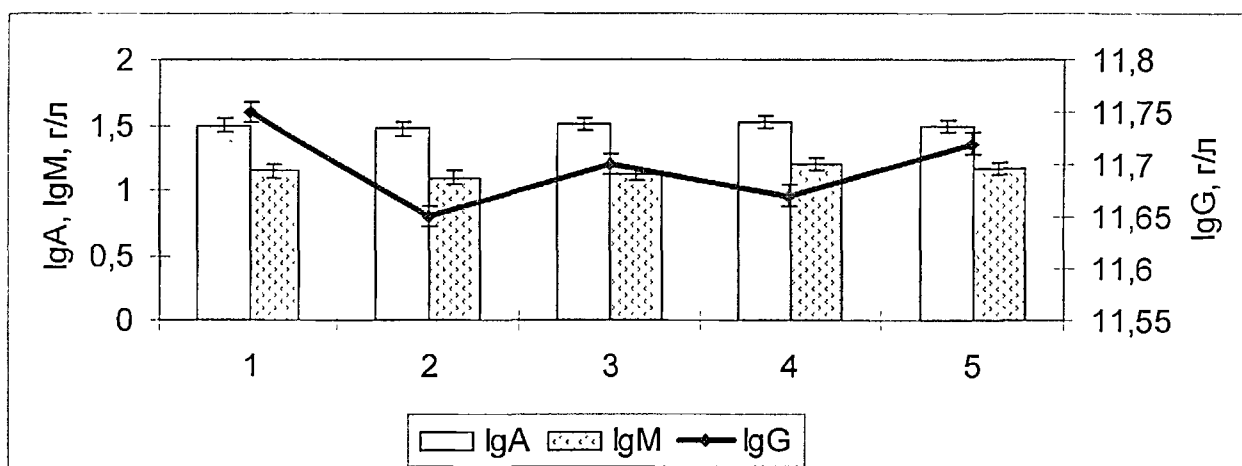


Рис. 42. Динамика содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у больных со спаечным процессом органов малого таза на фоне лечения.

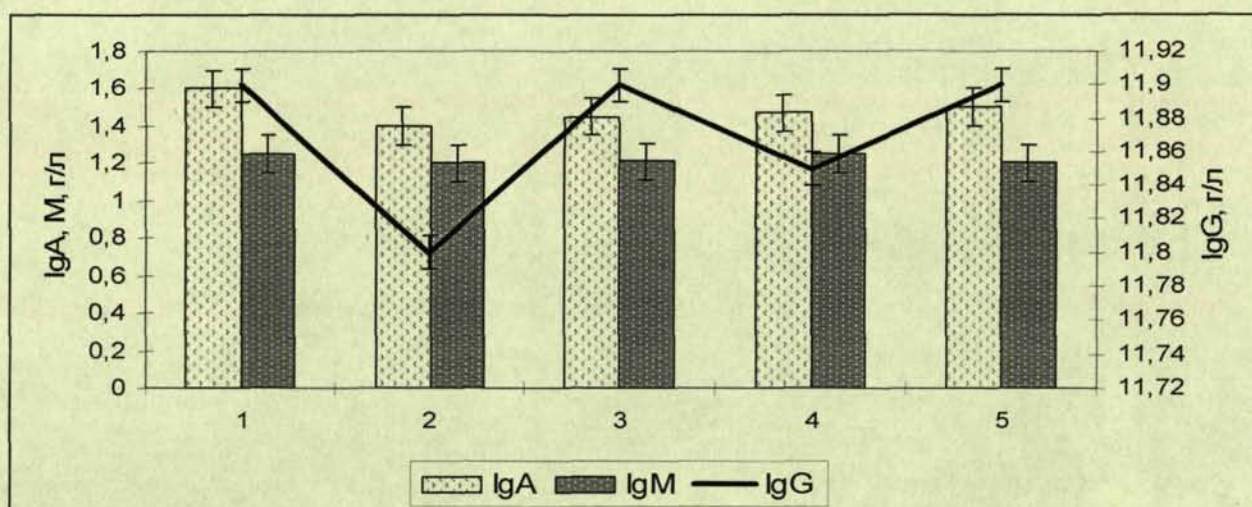


Рис. 43. Динамика содержания иммуноглобулинов в перитонеальной жидкости у больных со спаечным процессом органов малого таза на фоне лечения.

Согласно современным представлениям, локальная иммунотерапия приводит к восстановлению иммунологической реактивности не только на локальном, но и системном уровне [157, 206]. При анализе динамики исходных показателей клеточного и гуморального иммунитета у женщин со спаечным процессом установлено, что у всех больных, по сравнению со здоровыми женщинами, обнаруживалось достоверное уменьшение числа CD4, CD8+ - клеток, изменение экспрессии ими индуцибельных маркеров: снижение HLA-DR, CD25, повышение - CD95. На фоне лечения полная нормализация числа CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов наблюдалась у 81,1% больных основной и только у 42,2% - контрольной групп. Это сочеталось с усилением экспрессии HLA-DR и CD25 маркеров и снижением до нормы количества CD95+ клеток у 85,6% и 51,1% женщин, соответственно. Достоверная положительная динамика после ЛИ отмечалась также в отношении исходно сниженного (на 10-15%) числа В-лимфоцитов (CD19+ клеток).

При этом не было выявлено изменений концентраций IgG, IgM, IgA, как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости пациенток обеих групп (рис. 42- 43).



Рис. 44. Содержание sIgA в перитонеальной жидкости больных со спаечным процессом органов малого таза.

С учетом важной роли иммуноглобулинов в обеспечении иммунной защиты слизистых и, особенно, секреторного иммуноглобулина А, мы исследовали его содержание в перитонеальной жидкости. Однако, как видно из рис. 44, статистически достоверных различий его уровня, по сравнению со здоровыми женщинами, как до лечения, так и после лечения не выявлено.

Таким образом, проведенные исследования показали, что включение локальной иммунокоррекции в программу эндохирургического лечения больных со спаечными процессами органов малого таза приводит к улучшению, а в ряде случаев к нормализации показателей системного и местного иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди многочисленных проблем современной гинекологии спаечные процессы органов малого таза занимают особое место, что определяется как высокой частотой их встречаемости, так и рядом нерешенных проблем в вопросах диагностики, лечения и реабилитации [1, 3, 7, 9, 12, 17, 87].

На сегодняшний день широко обсуждаемыми и в значительной степени дискуссионными являются вопросы о преимуществах и недостатках консервативных и оперативных методов; требует совершенствования ряд технических аспектов хирургических вмешательств, малоизученным является состояние здоровья и качества жизни женщин после перенесенных оперативных вмешательств [13, 24, 33, 86, 94, 112, 210, 274].

Развитие новых медицинских технологий позволило внести существенные изменения в тактику хирургического лечения спаечных процессов органов малого таза, связанных, главным образом, с широким использованием эндохирургической коррекции. Эндохирургические операции на 10-20% снижают активизацию традиционных для хирургии процессов адгезиогенеза. Вместе с тем, эффективность эндоскопических вмешательств определяется в наибольшей степени успехом периоперационной восстановительной терапии, направленной на предупреждение рецидивов спаечных процессов [2, 3, 87, 94, 134, 304].

Известно, что эффективность эндоскопического лечения избыточного адгезиогенеза зависит не только от распространенности патологического процесса, оперативной техники, но и от состояния иммунологической реактивности организма, оказывающего существенное влияние на процессы репарации в оперированном органе [87, 113, 162, 241, 246, 253].

Данные исследований патогенеза спаечного процесса, критериев ранней диагностики, профилактики и прогноза лечения, несмотря на

многочисленность, достаточно противоречивы, что затрудняет разработку стройной лечебно-диагностической концепции.

Значительный прогресс в изучении клеточных и молекулярных основ развития и функционирования иммунной системы позволил существенно изменить представления о роли иммунных механизмов в патогенезе спаечного процесса, при котором единство воспаления, регенерации и фиброза являются неразрывными компонентами целостной тканевой реакции на повреждение [13, 112, 168, 198, 268, 275].

Исследованиями последних лет показано, что одним из эффективных способов предупреждения патологического адгезиогенеза может быть ускорение репаративной регенерации тканей путем воздействия на первичный локально-воспалительный процесс, ведущую роль в обеспечении которого играют перитонеальные макрофаги и продуцируемые ими медиаторы [24, 83, 204, 246, 253].

В многочисленных экспериментальных исследованиях показана возможность применения комплексов иммунорегуляторных пептидов для ускорения репаративных процессов в поврежденных тканях [30, 72, 75, 150].

Одним из перспективных подходов к лечению спаечных процессов является местное использование препаратов, в том числе и иммуномодуляторов. Локальный способ их введения в очаг поражения обеспечивает создание высокой концентрации препаратов в зоне повреждения, запуск каскадной активации клеток-эффекторов, участвующих в воспалительных и репаративных процессах [30, 72, 157, 241, 246, 253, 257, 263].

В связи с этим приобретает актуальность разработка комплексного патогенетически обоснованного подхода к профилактике и лечению спаечных процессов с включением в программы эндохирургической коррекции локальной иммунотерапии.

Учитывая изложенное, целью работы явилось повышение эффективности эндохирургического лечения спаечных процессов органов

малого таза путем применения в периоперационном периоде локальной иммунокоррекции.

В связи с этим в экспериментальной части работы ставились задачи по изучению некоторых механизмов развития иммунной недостаточности у женщин со спаечными процессами органов малого таза, а также исследованию влияния препаратов эндогенных иммуномодуляторов (Миелопид и Суперлимф) на функциональную активность перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови женщин с указанной патологией.

Предположив, что дисфункция мононуклеарных фагоцитов может быть одной из причин иммунной недостаточности у этих больных, были изучены фенотип, эффекторная и иммунорегуляторная активность перитонеальных макрофагов и моноцитов периферической крови здоровых женщин и больных, а также возможности регуляции *in vitro* фагоцитарных клеток препаратами иммунорегуляторных пептидов (Суперлимф и Миелопид).

Учитывая то, что цитокинообразующая функция макрофагов и моноцитов значительно расширяет их эффекторный потенциал и во многом определяет течение и исход репаративного процесса а также данные ряда авторов о регулирующем действии пептидов иммунной системы на синтез и секрецию цитокинов [170, 176, 179, 261], нами изучено влияние препаратов Суперлимф и Миелопид на продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-10 и ТФР- β_1 перитонеальными макрофагами и мононуклеарными фагоцитами крови у здоровых и больных со спаечными процессами органов малого таза.

Изучение концентраций цитокинов в супернатантах клеток больных, по сравнению с группой здоровых женщин, выявило повышение уровня ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10 и ТФР- β_1 . В то же время для отдельных цитокинов, таких как ИЛ-8, была установлена широкая вариабельность значений: от «следовых» до 10-20 кратного повышения (рис. 1-5).

При этом установлено, что внесение препаратов в культуру мононуклеарных фагоцитов крови здоровых пациентов сопровождалось

усилением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и ингибцией продукции ИЛ-10, ТФР- β_1 (рис. 1, 5).

Кроме того, показано, что инкубация клеток больных с препаратами приводила к снижению исходно повышенной продукции ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-10 и ТФР- β_1 и повышение – исходно сниженной. Это, на наш взгляд, имеет важное значение для регуляции процессов миграции, пролиферации и дифференцировки клеток в зоне репарации. Наиболее выраженный эффект препаратов наблюдался при использовании Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл, Миелопида 600 мкг/мл (рис. 3, 5).

Исследование влияния препаратов Суперлимф и Миелопид на интенсивность кислородного метаболизма мононуклеарных фагоцитов и перитонеальных макрофагов показало, что фагоциты больных со спаечными процессами, по сравнению с клетками здоровых женщин, обладают повышенной продукцией активных форм кислорода, которые образуются в результате ишемии тканей, определяющей выраженность избыточного адгезиогенеза. При этом установлено, что внесение изучаемых препаратов в культуру клеток здоровых женщин приводило к усилению спонтанной и стимулированной продукции АФК, а у больных – к дозозависимому снижению исследуемых показателей (рис. 6, 7).

Учитывая данные литературы, о важной роль в развитии ишемических процессов тканей оксида азота [34, 104, 225], особый интерес представляют полученные нами результаты по исследованию уровня NO в перитонеальной жидкости, сыворотке крови, а также в культуре клеток. Установлено, что уровень суммарной продукции нитритов и нитратов в перитонеальной жидкости, в сыворотке крови, а также спонтанного и цитокин-стимулированного синтеза, был значительно ниже у женщин со спаечным процессом, чем у здоровых лиц (рис. 8-11). При этом обработка клеток здоровых женщин и больных препаратом Миелопид (300 и 600 мкг/мл) и Суперлимфом (5, 10 мкг/мл) приводила к дозозависимому повышению спонтанного и стимулированного уровня продукции метаболитов оксида

азота (рис. 10, 11). Максимальный эффект проявлялся при использовании Миелопида в дозе 600 мкг/мл и Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл. Важное патогенетическое значение имеет тот факт, что препараты иммунорегуляторных пептидов корректируют продукцию ИЛ-10 и ТФР- β_1 , обеспечивающих негативную регуляцию продукции NO.

Кроме того, было показано, что внесение изучаемых препаратов в культуру клеток больных приводило к дозозависимому снижению исходно повышенных показателей уровня лактоферрина (рис. 13), что может иметь отношение к ингибции синтеза воспалительных цитокинов и активных метаболитов кислорода. Вместе с тем, обработка препаратами клеток здоровых женщин сопровождалась повышением продукции лактоферрина. При этом эффект в обоих случаях был наиболее выражен при использовании Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл, Миелопида - 600 мкг/мл (рис. 12).

Аналогичная зависимость была отмечена и в отношении спонтанной и стимулированной продукции миелопероксидазы, показатели которой у больных с избыточным адгезиогенезом достоверно превышали аналогичные данные у здоровых женщин (рис. 14, 15).

Установлено также, что спаечные процессы органов малого таза сопровождаются повышением адгезивной способности мононуклеарных фагоцитов и макрофагов перитонеальной жидкости. При этом добавление изучаемых препаратов в культуру клеток сопровождалась достоверным снижением их адгезии, что может играть определенную роль в регуляции миграции мононуклеарных фагоцитов в зону операционной травмы. Эффект препаратов был более выражен при использовании Миелопида 600 мкг/мл, Суперлимфа в дозе 10 мкг/мл (рис. 16, 17).

Исследование рецепторного аппарата мононуклеарных фагоцитов крови и перитонеальных макрофагов и влияние на него препаратов Суперлимф и Миелопид показало, что в группе больных со спаечными процессами исследуемые клетки характеризуются достоверно сниженной экспрессией CD16 и HLA-DR (табл. 3, 4). Кроме того, у больных отмечалось увеличение

пула CD11b⁺ и CD95⁺-клеток (табл. 3, 4, рис. 18). При сравнении мембранного фенотипа мононуклеарных фагоцитов крови и перитонеальной жидкости у женщин со спаечными процессами органов малого таза установлено, что показатели экспрессии CD11b и CD95 маркеров перитонеальных макрофагов были выше (таб. 3, 4, рис. 18), а достоверных различий в количестве HLA-DR⁺- клеток не отмечалось. Инкубация *in vitro* фагоцитов крови и перитонеальной жидкости здоровых женщин сопровождалась достоверным усилением экспрессии CD16, HLA-DR и снижением - CD11b, CD95 антигенов. В тоже время внесение препаратов в изучаемых концентрациях в культуру клеток больных со спаечными процессами органов малого таза приводило к снижению числа CD11b⁺, CD95⁺ клеток и повышению количества CD16⁺фагоцитов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что одним из факторов развития иммунной дисфункции у больных с избыточным адгезиогенезом, являются нарушения функциональной активности перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови, а полученные данные об иммуномодулирующем действии изучаемых препаратов (Миелопид и Суперлимф) могут служить экспериментальным обоснованием их локального применения при лечении больных со спаечными процессами органов малого таза.

Нами был разработан способ локальной иммунотерапии препаратом Миелопид при эндохирургической коррекции спаечных процессов органов малого таза и проведена оценка его эффективности в сравнении с традиционным лечением.

Локальная иммунокоррекция препаратом Миелопид применена в комплексном лечении 35 пациенток со спаечными процессами органов малого таза от 21 до 40 лет (среднего возраста $28,8 \pm 0,8$ лет). Контрольную группу составили 55 больных (средний возраст $27,5 \pm 0,9$ лет), которым проводилось традиционное лечение, включавшее хирургическую лапароскопию с восстановлением нормальной анатомии органов малого таза,

симптоматическую и антибактериальную терапию в раннем послеоперационном периоде, низкоинтенсивное лазерное излучение на область проекции органов малого таза на 2-5 сутки и спустя 1 месяц после лапароскопии.

Группы были сопоставимы по возрасту и характеру патологического процесса, распределение в них было случайным.

Оценку степени выраженности спаечного процесса органов малого таза производили по разработанной нами, в соответствии с классификациями J. Hulka (1978), Мынбаева О.А. (1997), балльной шкале (табл. 5, 7). Совокупная оценка выраженности адгезиогенеза в 2-19 баллов соответствовала спаечному процессу незначительной выраженности; в 20-35 баллов – умеренно выраженному; в 36-50 – выраженному; в 51-66 баллов – значительно выраженному.

Пациенткам основной группы на фоне традиционного лечения интраоперационно органы малого таза орошались раствором Миелопида в концентрации 300 мкг/мл. Повторно локальную иммунокоррекцию проводили в дозе 30 мкг/мл через модифицированный микроирригатор на 1 и 2 сутки после операции. На третьи сутки послеоперационного периода выполнялось трансцервикальное введение Миелопида в дозе 150 мкг/мл. Миелопид, содержащийся в ампуле в виде лиофилизированного порошка, в дозе 3 мг растворяли в необходимом объеме физиологического раствора непосредственно перед введением.

Эффективность лечения оценивали в 5-балльной системе по разработанным нами критериям через 6-12 часов, 1-3 суток (рис. 6, 7). При этом в раннем послеоперационном периоде учитывали: общее состояние, характер температурной реакции и болевого синдрома, наличие и выраженность признаков пареза кишечника, френикус-симптома, характер и объем раневого отделяемого, результаты бимануального исследования, а также показатели клеточного состава, цитокинового статуса и оксида азота перитонеальной жидкости.

Анализ результатов локального применения препарата Миелопид в комплексном лечении женщин со спаечным процессом органов малого таза выявил его высокую клиническую эффективность. Так, сравнительная балльная оценка клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведенная через 6-12 часов и 3 суток после операции показала, что выраженность их в группе больных, получавших ЛИ, снизилась с $10,7 \pm 0,5$ до $2,6 \pm 0,5$ баллов, контрольной – с $11,0 \pm 0,5$ до $6,5 \pm 0,5$ баллов (рис. 24). Следует отметить, что высокая эффективность лечения на 2-3 сутки после операции была установлена у всех пациенток основной группы и только у 23,6% женщин контрольной группы. При этом у больных первой группы положительная динамика клинических проявлений по сумме баллов была менее выражена ($6,5 \pm 0,5$ баллов); отсутствие эффекта от проводимой терапии на 3 сутки после операции отмечено у 20% пациенток контрольной группы.

Как следует из анализа клинической эффективности, применение оптимизированной схемы лечения с включением локальной иммунокоррекции, благодаря более гладкому течению послеоперационного периода и снижению числа осложнений, позволило на 1-3 дня сократить сроки пребывания больных в стационаре с $9,3 \pm 1,3$ койко-дня (у женщин контрольной группы) до $7,7 \pm 0,7$ дней.

Для анализа качества жизни пациенток нами был предложен модифицированный вариант анкеты, разработанной в НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН и включающий оценку 5 основных категорий качества жизни женщин (показатели физического, психического статуса, социального, сексуального и ролевого функционирования) (табл. 2).

Изучение качества жизни пациенток до лечения показало, что у всех больных со спаечными процессами органов малого таза на момент поступления регистрировалось снижение интегрального показателя качества жизни, по сравнению со здоровыми женщинами, обследование которых проводилось для определения нормы качества жизни (рис. 30).

При этом установлено, что применение традиционного лечения

приводило к улучшению качества жизни лишь у 23,6% пациенток, а предложенного лечения – у 54,3% больных. Суммарный балл качества жизни пациенток основной группы до лечения уменьшился с $65,8 \pm 2,8$ до $42,1 \pm 2,7$ баллов и приближался к показателям здоровых женщин. Вместе с тем, интегральный показатель качества жизни у пациенток в контрольной группе оставался более высоким, по сравнению со здоровыми респондентками, и составил $50,8 \pm 3,1$ и $37,8 \pm 2,9$ баллов, соответственно (рис. 30).

Эффективность включения локальной иммунотерапии препаратом Миелопид в комплексное лечение женщин с избыточным адгезиогенезом иллюстрирована выписками из историй болезни и результатами анкетирования пациенток в отдаленный период наблюдения.

Клиническая эффективность локальной иммунокоррекции у больных со спаечными процессами органов малого таза сочеталась с улучшением показателей системного и местного иммунитета. На фоне применения Миелопида у больных отмечалось повышение в сыворотке крови и перитонеальной жидкости исходно сниженного уровня метаболитов оксида азота до показателей здоровых женщин ($3,6 \pm 0,01$ и $2,5 \pm 0,01$ мкмоль/л, соответственно) с сохранением его нормальных значений и в отдаленном периоде наблюдения (через 3-6 месяцев). В контрольной же группе полной нормализации концентрации NO не отмечалось (рис. 31).

Подтверждением иммуномодулирующего действия препарата Миелопид является и восстановление у большинства больных количества, фенотипа (экспрессии CD95+, CD11b+, HLA-DR+ и CD16+ антигенов) (табл. 9), адгезивной и синтетической активности перитонеальных макрофагов (продукции цитокинов лактоферрина, миелопероксидазы, активных форм кислорода) (рис. 32-41). После курса традиционной терапии исследуемые показатели достоверно изменялись (в зависимости от исходного содержания), однако, значений нормы не достигали.

Из данных, представленных в Главе 5, следует, что у всех женщин с избыточным адгезиогенезом обнаруживалось достоверное уменьшение в

периферической крови числа CD4, CD8 – позитивных клеток, а также изменение экспрессии ими индуцибельных маркеров: снижение - HLA-DR, CD25, повышение - CD95 (табл. 11, 12). На фоне лечения полная нормализация числа CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов наблюдалась у 81,1% больных основной и только у 42,2% - контрольной групп. Это сочеталось с усилением экспрессии HLA-DR маркеров и снижением до нормы количества CD95+ клеток у 85,6% и 51,1% женщин, соответственно. Достоверная положительная динамика после локальной иммунокоррекции отмечалась также в отношении исходно сниженного (на 10-15%) числа В-лимфоцитов (CD19+ клеток).

Кроме того, у всех больных основной группы после лечения наблюдалось улучшение показателей системного цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10 ТФР- β 1) с нормализацией последних у 62,9% женщин (рис. 32-34, 36-38). В отдаленном периоде наблюдения (через 3-6 месяцев) у пациенток основной группы концентрации исследуемых цитокинов в сыворотке крови сохранялись на уровне, близком к показателям здоровых женщин (рис. 33, 34, 36, 37). Вместе с тем, у больных контрольной группы, получавших традиционную терапию, положительная динамика указанных показателей была незначительной.

При этом не было выявлено изменений концентраций IgG, IgM, IgA, sIgA как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости пациенток обеих групп (рис. 42-44).

Таким образом, проведенные исследования показали, что включение локальной иммунокоррекции в программу эндохирургического лечения больных со спаечными процессами органов малого таза позволяет ускорить купирование воспалительного процесса, снизить частоту послеоперационных осложнений, сократить сроки пребывания больных в стационаре и повысить качество жизни женщин.

ВЫВОДЫ

1. Одним из факторов развития иммунной недостаточности при избыточном адгезиогенезе является нарушение функциональной активности перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов периферической крови (продукции активных форм кислорода и оксида азота, воспалительных и противовоспалительных цитокинов, лактоферрина, миелопероксидазы, адгезивной способности, экспрессии регуляторных молекул).
2. Препараты Миелопид и Суперлимф оказывают *in vitro* дозозависимое иммуномодулирующее влияние на фенотип (экспрессию CD11b, CD16, CD95, HLA-DR – рецепторов), синтетическую (продукцию цитокинов, миелопероксидазы, лактоферрина, оксида азота, активных форм кислорода) и адгезивную активность макрофагов перитонеальной жидкости и мононуклеарных фагоцитов крови здоровых женщин и больных со спаечными процессами органов малого таза.
3. Локальная иммунотерапия препаратом Миелопид повышает эффективность эндоскопического лечения спаечных процессов органов малого таза: снижает частоту послеоперационных осложнений, сокращает на 1-3 дня сроки пребывания в стационаре и способствует улучшению качества жизни (физического, психического статуса, социального, сексуального и ролевого функционирования) у 54,3% женщин.
4. Применение в комплексном лечении спаечных процессов органов малого таза локальной иммунокоррекции приводит у большинства больных к восстановлению в периферической крови числа CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов, экспрессии ими активационных маркеров (CD25+, HLADR+, CD95+), нормализации в сыворотке крови и перитонеальной жидкости содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ТФР- β 1), а также функциональной активности перитонеальных макрофагов и мононуклеарных фагоцитов крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток со спаечным процессом органов малого таза после выполнения основного этапа эндохирургической коррекции зону оперативного вмешательства рекомендуется обрабатывать раствором Миелопида в концентрации 300 мкг/мл (6 мг на 20,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия); в течение последующих двух суток локальную иммунокоррекцию следует проводить через модифицированный микроирригатор раствором, содержащим 3 мг Миелопида на 100,0 мл физиологического раствора (30 мкг/мл). На третьи сутки после операции целесообразно производить трансцервикальное введение 3 мг Миелопида на 20,0 мл 0,9% NaCl (150 мкг/мл) как завершающий сеанс локальной иммунокоррекции на фоне традиционного лечения.

2. В лечении больных спаечными процессами органов малого таза целесообразно использовать разработанную шкалу балльной оценки выраженности адгезиогенеза в области малого таза и эффективности лечения в раннем послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Факторы риска развития послеоперационных спаек у гинекологических больных (сравнительный анализ результатов традиционного и эндоскопического доступов) [Текст]: «Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки» / Л.В. Адамян, О.А. Мынбаев, Н.А. Радченко; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – Москва, 1997 - Т.1. - С. 48-55.
2. Адамян, Л.В. Ультразвуковая и клинико-лабораторная оценка течения послеоперационного периода у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза [Текст]: Эндоскопия в гинекологии / Л.В. Адамян, Г.А. Мынбаева, А.И. Гус. – М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 429-434.
3. Азиев, О.В. Осложнения лапароскопической хирургии в гинекологии (диагностика, лечение, профилактика) [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед.наук / О.В. Азиев. - М., 2004. – 40 с.
4. Апоптоз и пролиферация как альтернативные формы ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию [Текст] / М.Ф. Никонова, М.М. Литвина, М.И. Варфоломеева [и др.] // Иммунология. – 1999. - №2. – С. 20-23.
5. Апоптоз нейтрофилов [Текст] / А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.И. Заславская [и др.] // Иммунология. – 1999. - №6. – С. 11-20.
6. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико – иммунологическом обследовании больных [Текст] / А.А. Ярилин, М.Ф. Никонова, А.А. Ярилина [и др.] // Мед. иммунология. – 2000. – Т.2, №1. – С. 7-16.
7. Апресян, С.В. Генетические и иммунологические аспекты репродуктивного здоровья женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [Текст]: Новые технологии в гинекологии / С.В. Апресян; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003. – С. 107-108.
8. Аревадзе, И.Э. Особенности функционального состояния и апоптоза иммунокомпетентных клеток периферической крови и перитонеальной

жидкости у женщин с лейомиомой матки [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Э. Аревадзе. - Иваново, 2003. – 23 с.

9. Арсланян, К.Н. Раннее восстановительное лечение после микрохирургических операций на маточных трубах (дифференцированное применение преформированных физических факторов) [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / К.Н. Арсланян. - М., 1991. – 21 с.

10. Баранова, В.В. Топическая цитокиноterapia в комплексном лечении эндометритов [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук / В.В. Баранова. - Курск, 2003. – 22 с.

11. Баярт, Б. Интерлейкины и другие медиаторы в клинической иммунологии [Текст] / Б. Баярт, Т.П. Иванюшко, В.Г. Юрканский. – М., 1989. – с. 83-87.

12. Бебуришвили, А.Г. Спаечная болезнь брюшной полости [Текст] / А.Г. Бебуришвили, А.А. Воробьёв, И.В. Михин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2003. - № 1.- С. 51-62.

13. Бейлин, В.С. Применение мексидола при эндоскопических операциях в гинекологии [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук / В.С. Бейлин. – Смоленск, 2001. – 22 с.

14. Белокриницкая, Т.Е. Провоспалительные цитокины в ранней диагностике эндометритов после кесарева сечения [Текст] / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. - №4. – С. 24-35.

15. Белоцкий, С.М. Иммунология хирургической инфекции [Текст] / С.М. Белоцкий // Науч. Обзор; под ред. Б.М. Костюченка. – Вып.1. – М.: ВНИИМИ, 1980. – 257 с.

16. Белоцкий, С.М. Эффект хирургии на фагоцитарную систему больных [Текст] / С.М. Белоцкий // Хирургия. – 1985. - №2. – С. 92-94.

17. Блинов, Н.И. Спаечная болезнь, её профилактика и лечение [Текст]. – Л.: Медицина, 1968. – 168 с.

18. Бодяжина, В.И. Морфофункциональные изменения в очагах воспаления половой системы женщин [Текст] / В.И. Бодяжина, Б.И. Железнов // Акуш. и гинек. – 1979. - № 7. - С. 3-6.
19. Бреусенко, В.Г. Ультразвуковое исследование у пациенток с оперативным вмешательством в анамнезе [Текст]: Материалы 5 российского форума «Мать и дитя» / В.Г. Бреусенко, И.А. Краснова, Н.В. Головкина [и др.]; под ред. В.И. Кулакова. - Москва, 2003. – С. 300-301.
20. Бунатян, К.А. Иммунологические проблемы в хирургической практике. Иммунологический мониторинг патологических состояний и иммунореабилитация [Текст] / К.А. Бунатян // Тез. докл. Всеросс. конф. (1995 г., г. Москва). – М., 1995. – С. 143-144.
21. Варюшина, Е.А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина - 1 β . Повышение продукции провоспалительных цитокинов в очаге воспаления под влиянием интерлейкина - 1 β [Текст] / Е.А. Варюшина, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2000. - №4. – С.45-48.
22. Вершигора, А.Е. Клеточные и молекулярные основы местного иммунитета [Текст] / А.Е. Вершигора, В.В. Овод // Успехи современной биологии. – 1981. - №3. – С. 393-408.
23. Винницкий, Л.И. Диагностические возможности современных иммунных технологий в хирургической клинике [Текст] / Л.И. Винницкий // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т.3, №1. – С. 198-204.
24. Вялов, С.Л. Современные представления о регуляции процесса заживления ран [Текст]: обзор литературы / С.Л. Вялов, К.П. Пшениснов, П. Куиндоз // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1999. - №1. – С. 49-56.
25. Гаврилова, Т.В. Механизм влияния миелопептидов на пролиферативный ответ лимфоцитов *in vitro* [Текст] / Т.В. Гаврилова, С.В. Гейн, Т.А. Погудина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. - №7. – С. 85-87.

26. Гаджиев, Д.Н. Иммунокорректирующая и антиоксидантная терапия в гнойной хирургии [Текст] / Д.Н. Гаджиев, Р.Я. Алиев, Н.Д. Гаджиев // Конгр. «Актуальные проблемы современной хирургии» (22-25 февраля 2003 г., г. Москва). – М., 2003. – С. 85.
27. Галактионов, В.Г. Иммунология [Текст]: учеб. / В.Г. Галактионов. – М.: Изд-во Моск. гос. ун-та, 1998. – 480 с.
28. Галустян, С.А. Эхогистеросальпингоскопия в диагностике проходимости маточных труб и внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием [Текст]: Новые технологии в гинекологии / С.А. Галустян, Н.В. Белкина, В.А. Крутова [и др.]; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003. – С. 108-109.
29. Ганковская, Л.В. Иммуноцитокينات: регуляция функций макрофагов, локальная иммунокоррекция [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.В. Ганковская. – М., 1993.
30. Ганковская, Л.В. Локальная цитокиноterapia: от механизма в клинику [Текст] / Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 62.
31. Грабченко, Н.И. Цитокины и невирусные инфекции [Текст] / Н.И. Грабченко, В.Н. Зоценко, Н.Я. Спивак // Микробиол. Журнал. – 1995. – Т. 57, №6. – С. 63-78.
32. Гаспаров, А.С. Диагностика и терапия трубно-перитонеального фактора бесплодия у женщин [Текст] / А.С. Гаспаров, А.А. Осенин, И.Б. Цраева [и др.] // Акуш. и гинекол. – 1997. - № 3. - С. 20-21.
33. Гаспаров, А.С. Отдаленные результаты хирургического лечения женщин по поводу острых гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки [Текст] / А.С. Гаспаров, О.С. Элибекова, Д.И. Колесников [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: Материалы научных трудов; под ред. В.И.Кулакова, Л.В. Адамян. - Москва: ПАНТОРИ, 2004. – С. 252-253.

34. Голиков, П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний [Текст] / П.П. Голиков. – М., 2004. – 315 с.
35. Гринберг, М. Принципы микрохирургии в лечении бесплодия [Текст] / М. Гринберг, Н.Х. Лоэрсон; под ред. Дж. В. Рейньяка, Н.Х. Лоэрсена; пер.с англ.- М., 1986.
36. Гуревич, А.Р. Ультразвуковая диагностика спаек брюшной полости [Текст] / А.Р. Гуревич, А.И. Кушнеров, Ю.В. Маркевич // Здоровоохранение. – 1996. - №6. - С. 40-42.
37. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике [Текст] / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление.- 2003. – Т.2, №3. – С. 20-36.
38. Долгина, Е.Н. Рецепторная (цитокин-опосредованная) и нерецепторная (лазер-индуцированная) активация эффекторных функций фагоцитов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / Е.Н. Долгина. – М., 2001. – 21 с.
39. Долгушин, И.И. Роль нейтрофилов в регуляции иммунной реактивности и репаративных реакций поврежденной ткани [Текст] / И.И. Долгушин, А.В. Зурочка, А.В. Чукичев // Вестн. Рос. Ак. наук. - 2000. - №2. – С. 14-19.
40. Ермоленко, П.Л. Местная иммунокоррекция при лечении воспалительных заболеваний гениталий [Текст] / П.Л. Ермоленко // Гнойно-септические заболевания и осложнения в клинической практике. - М., 1995. - с. 28.
41. Ефимова, М.Р. Общая теория статистики [Текст]: учеб. / М.Р. Ефимова, Е.В. Петрова, В.Н. Румянцева. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ИНФРА, 1999. – 416 с.
42. Жданов, А.В. Уровень экспрессии генов цитокинов в спайках маточных труб [Текст] / А.В. Жданов, М.П. Давыдова, Т.Г. Габуния [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002.- Т.134, № 11. - С. 543 – 546.
43. Жданов, А.В. Экспрессия генов цитокинов мононуклеарными клетками крови женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки

[Текст] / А.В. Жданов, Л.Ю. Сосулина, Д.Ф. Курбанова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002.- Т. 134, №11. – С. 555-559.

44. Жданов, А.В. Апоптоз в фимбриальном отделе маточных труб и эндометрии при гнойно – воспалительных заболеваниях придатков матки [Текст] / А.В. Жданов, Д.Ф. Курбанова, М.П. Давыдова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т.135, №2. – С.173-177.

45. Жданов, А.В. Локальная экспрессия генов цитокинов в придатках матки и эндометрии женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки [Текст] / А.В. Жданов, М.П. Давыдова, Д.Ф. Курбанова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т.135, №2. – С. 201-204.

46. Жданов, А.В. Локализация и интенсивность продукции МРНК ИЛ-8 и ТРФ- β_2 в фимбриальном отделе маточных труб и ИЛ-10 в эндометрии при гнойно–воспалительных заболеваниях придатков матки [Текст] / А.В. Жданов, Д.Ф. Курбанова, Л.Ю. Сосулина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т.135, №3. – С. 314-318.

47. Женчевский, Р.А. Спаечная болезнь [Текст] / Р.А. Женчевский. - М.: Медицина, 1989. – 186 с.

48. Жеребина, М.Ю. Цитологические критерии оценки репаративных процессов после гинекологических операций: Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребёнка – 2003» [Текст] / М.Ю. Жеребина. – М.: МОРАГ Экспо, 2003. – С. 95-96.

49. Жеребина, М.Ю. Опыт применения препарата «Суперлимф» у гинекологических больных пожилого возраста: Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребёнка – 2003» [Текст] / М.Ю. Жеребина, М.М. Дамиров, В.Ф. Михальский. – М.: МОРАГ Экспо, 2003. – С. 94-95.

50. Жибурт, Е.Б. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении [Текст] / Е.Б. Жибурт, Н.Б. Серебряная, И.В. Каткова [и др.]. – СПб.: Военно-медицинская академия, Терра Медика Нова. – 1996. – №3.
51. Ермоленко, П.Л. Местная иммунокоррекция при лечении воспалительных заболеваний гениталий [Текст] / П.Л. Ермоленко // Гнойно-септические заболевания и осложнения в клинической практике. – М., 1995. – С. 28.
52. Зараева, З.Ф. Предстимуляция рекомбинантными иммуноциокинами нейтрофилов больных стафилококковыми инфекциями [Текст] / З.Ф. Зараева // International J. Immunorehabilitation. – 2002. – Т.4, №1. – С. 64.
53. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика [Текст] / Зайцев В.М., Лифляндский В.Г. – СПб: Издательство СПб Гос. мед. академ., 2000. – 299 с.
54. Захаров, Ю.С. Динамика показателей иммунитета у больных гнойно – септическими заболеваниями. Науч конф. «Актуальные проблемы иммунологии. Иммунодефициты и иммунокоррекция» (22-23 сент. 1987 г., г. Владивосток) [Текст] / Ю.С. Захаров, В.А. Смирнов. - Владивосток, 1987. – С. 65-66.
55. Земсков, А.М. Клиническая иммунология [Текст] / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – М.: МИА, 1999. – 608 с.
56. Казначеев, К.С. Механизмы развития цитокининдуцированного апоптоза [Текст] / К.С. Казначеев // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т.4, №1. – С. 40-43.
57. Кашкин, К.П. Иммунная реактивность организма и антибактериальная терапия [Текст] / К.П. Кашкин, З.О. Караев - Л.: Медицина, 1984. - 200 с.
58. Кетлинский, С.А. Современные аспекты изучения цитокинов [Текст] / С.А. Кетлинский // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 46-52.
59. Кетлинский, С.А. Цитокины и их антагонисты: теория и практика [Текст] / С.А. Кетлинский, А.М. Ищенко // Медицинская иммунология. – 1999. – Т.1, №3-4. – С. 16.

60. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы [Текст] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев.- СПб.: Гиппократ, 1992. – 254с.
61. Клиническая иммунология [Текст] / под ред. А.В. Караулова. - М., 1999.
62. Клиническая иммунология и аллергология [текст] / под ред. Л.Йегера. - Т.1-3. - М.: Мед., 1990.
63. Клиническая иммунология [Текст] / под ред. Е. И. Соколова. М.: Медицина, 1998.
64. Ковальчук, Л.В. Иммунокоррекция цитокинами [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, В.А. Левченко // Вестник РГМУ. – 2002. - №3. – С. 6-12.
65. Ковальчук, Л.В. Локальная иммунокоррекция цитокинами [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Аллергология и клин. иммунология. - 1999. - №1. – С. 64-71.
66. Ковальчук, Л.В. Локальная иммуноцитокинотерапия в лечении воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Т.П. Иванюшко // Иммунология. – 2000. - №1. – С. 46–49.
67. Ковальчук, Л.В. Природная композиция цитокинов (Суперлимф) в топической иммунокоррекции [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Аллергия, астма и клин. иммунология. - 2000. - №7. - С. 25-27.
68. Ковальчук, Л.В. Клинико-иммунологический анализ эффективности нового иммуномодулятора Суперлимф при различных заболеваниях органа зрения [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Е.Н. Долгина [и др.] // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2003. – Т. 3, № 3. - С. 41 – 48.
69. Ковальчук, Л.В. Иммунокорригирующая терапия препаратом Суперлимф патологий органа зрения [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Е.Н. Долгина [и др.]. – М.: Центр иммунотерапии «Иммунохелп», 2004. – 36 с.
70. Ковальчук, Л.В. Опыт клинического применения комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В.

Ганковская, Е.Н. Долгина [и др.] // Аллергология и иммунопатология. Материалы 2 Всемирного Конгресса по иммунопатологии и аллергии. – Т.5, №3. – С. 43.

71. Ковальчук, Л.В. Механизмы цитокин-опосредованной активации фагоцитов [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Г.И. Клебанов [и др.]. – International J. Immunorehabilitation, 1997. – №11 – С. 36.

72. Ковальчук, Л.В. Иммунокоррекция цитокинами [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, В.А. Левченко. – Москва: Вестник РГМУ. – 2002, №3 (24). – С. 6.

73. Ковальчук, Л.В. Система цитокинов [Текст]: учебное пособие / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рубакова. – М., 2000.

74. Ковальчук, Л.В. Суперлимф в комплексном лечении осложнённого раневого процесса [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Н.В. Ярыгин [и др.]. – М.: Центр иммунотерапии «Имунохелп», 2004. – 53 с.

75. Ковальчук, Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: препараты, патология, перспективы [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Иммунология. – 1996, №2. – С. 67.

76. Ковальчук, Л.В. Медиаторы иммунной системы [Текст] / Л.В. Ковальчук, В.В. Галактионов. – М.: Медицина, 1981. – 109 с.

77. Козлов, В.К. Цитокиноterapia в комплексном лечении тяжёлой хирургической и инфекционной патологии [Текст] / В.К. Козлов; под ред. А.В. Караулова // Успехи клинической иммунологии и аллергологии; – Т. 3– М.: Издательство регионального отделения РАЕН, 2002. – С. 242-262.

78. Костинов, М.П. Иммунокоррекция в педиатрии [Текст] / под ред. М.П. Костинова. – М.: Медицина для всех, 2001. – 240 с.

79. Краснова, И.А. Место гидросонографии в диагностике бесплодия [Текст] / И.А. Краснова, В.Г. Бреусенко, Н.В. Калмыкова [и др.]; под ред. В.И. Кулакова // Новые технологии в гинекологии. – М.: «Пантори», 2003 - С. 27– 28.

80. Краснова, И.А. Эхографическая диагностика спаечного процесса перед лапароскопией у пациенток с оперативными вмешательствами в анамнезе [Текст] / И.А. Краснова, Н.В. Головкина, И.В. Бабкова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, №2. – С. 30-33.
81. Крестинин, В.О. Комплексная оценка эффективности топической иммунотерапии у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.О. Крестинин. – Курск, 2003. – 22 с.
82. Куземина, С.В. Комплексная реабилитация пациенток с бесплодием, имевших чревосечение в анамнезе [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Куземина. – М., 1999. – 22 с.
83. Кузин, М.И. Патогенез раневого процесса и общие принципы лечения ран [Текст] / М.И. Кузин // Современные методы активного хирургического лечения гнойных ран и острых гнойных хирургических заболеваний. – Ярославль, 1980. - С. 1-6.
84. Кузнецов, В.П. Интерфероны как средство иммуномодуляции [Текст] / В.П. Кузнецов // Иммунология. – 1987, №4. – С. 30-33.
85. Кузнецов, В.П. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях [Текст] / В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев, А.А. Бабаянц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. - №5. – С. 104-108.
86. Кулаков, В.И. Особенности лапароскопической хирургии спаечного процесса в брюшной полости и малом тазе [Текст] / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян // Эндоскопия в гинекологии. – М.: «Медицина», 2000. - С. 348-362.
87. Кулаков, В.И. Послеоперационные спайки: этиология, патогенез, профилактика [Текст] / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, О.А. Мынбаев. – М.: «Медицина», 1998. – 527 с.

88. Кулаков, В.И. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщин [Текст] / В.И. Кулаков, Н.И. Волков, Ф.А. Маргиани // Сб. науч. тезисов пленума РААГ. - М.: Academia, 2000. - С. 121-124.
89. Кулаков, В.И. Эндоскопическое лечение трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / В.И. Кулаков, А.С. Гаспаров, Н.И. Волков [и др.] // Эндоскопия в гинекологии. - Москва, 1999. - С. 452-454.
90. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы лечения в бесплодном браке [Текст] / В.И. Кулаков, Т.В. Овсянникова // Акуш. и гинекол. - 1997. - № 3. - С. 5-9.
91. Курцер, М.А. Лапароскопия и ЭКО в терапии трубно-перитонеального бесплодия – новые технологии в гинекологии [Текст] / М.А. Курцер, К.В. Краснопольская, С.В. Штыров; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - М.: «Пантори», 2003 – С. 114-115.
92. Лачинский, В.И. Патогенетические механизмы развития спаечного процесса у гинекологических больных и его послеоперационная профилактика на основе анализа фенотипа ацетилирования [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Лачинский. - М., 1995. - 28 с.
93. Липатов, В.А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Липатов. - Курск, 2004. - 25 с.
94. Лятошинская, П.В. Оптимизация хирургических методов лечения трубно-перитонеального бесплодия [Текст]: автореф. дис...канд. мед. наук / П.В. Лятошинская. - СПб., 2004 – 21 с.
95. Малашенкова, И.К. Интерфероны и индукторы их синтеза [Текст] / И.К. Малашенкова, Э.Б. Тазулахова, Н.А. Дидковский // Тер. архив. - 1998. - №11. - С. 35-39.
96. Манько, В.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы [Текст] / В.М. Манько, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов // Иммунология. - 2002. - Т.23, №3. - С. 132-137.

97. Маргиани, Ф.А. Роль эндоскопической хирургии в диагностике и лечении различных форм женского бесплодия / Ф.А. Маргиани // Проблемы репродукции. – 2003. - №1.- С. 61-64.
98. Махмудова, Г.М. Показатели цитокинового статуса перитонеальной жидкости при генитальном эндометриозе [Текст] / Г.М. Махмудова; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян // Новые технологии в гинекологии. – М.: «Пантори», 2003. – С. 62-63.
99. Маянский, А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия [Текст]: метод. рекомендации / А.Н. Маянский, М.К. Вискман. – Казань, 1979. - 22 с.
100. Маянский, А. Н. Клинические аспекты фагоцитоза [Текст] / А.Н. Маянский, О.И. Пикуза. – Казань: «Магариф», 1993. – 192 с.
101. Маянский, А. Н. Лекции по клинической патологии [Текст]: руководство для врачей / А. Н. Маянский. – Новосибирск, 1997. - 249 с.
102. Медведева, И.Н. Использование иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии при лечении больных хроническим сальпингоофоритом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / И.Н. Медведева. - Курск, 2002. – 25 с.
103. Медуницын, Н.В. Медиаторы иммунного ответа [Текст] / Н.В. Медуницын // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 43-46.
104. Метельская, В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови [Текст] / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. - №6. – С. 15–18.
105. Миелопептиды [Текст] / Р.В. Петров, А.А. Михайлова, Л.А. Фолоня [и др.] – М.: Наука, 2000. – 182 с.
106. Минаев, С.В. Влияние системной энзимотерапии на течение моделированного спаечного процесса в брюшной полости у крыс [Текст] / С.В. Минаев // Детская хирургия. – 2003. - №2. – С. 28-31.

107. Минаев, С.В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости [Текст] / С.В. Минаев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №2. – С. 41-45.
108. Минаев, С.В. Использование ферментных препаратов в детской абдоминальной хирургии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. ... докт. мед. наук / С.В. Минаев. – СПб., 2004. – 42 с.
109. Михайлова, А.А. Индивидуальные миелопептиды – лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации [Текст] / А.А. Михайлова // Russian J. Immunorehabilitation. – 1996. - №2. – С. 27-31.
110. Михайлова, А.А. Медиаторы взаимодействия клеток в продуктивную фазу иммунного ответа [Текст] / А.А. Михайлова, В.И. Новиков, С.В. Сорокин // Иммунология. – 1987. - №2-3. – С. 12-14.
111. Мустафина, Г.Т. Эндоскопическая профилактика брюшинных спаек при гинекологических операциях [Текст] / Г.Т. Мустафина, В.А. Кулавский; под ред. В.И. Кулакова // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя». - Москва, 2003. – С. 404-405.
112. Мынбаев, О.А. Послеоперационные спайки у гинекологических больных: этиология, патогенез и принципы хирургического лечения и профилактики [Текст] / О.А. Мынбаев // Эндоскопия в гинекологии. – М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 163-166.
113. Мынбаев, О.А. Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / О.А. Мынбаев. – М., 1997. – 365 с.
114. Мынбаев, О.А. Оценка противоспаечной эффективности гиалуронидазы на экспериментальных моделях гинекологических лапароскопических операций [Текст] / О.А. Мынбаев, Л.В. Адамян, Г.В. Андреев [и др.] // Эндоскопия в гинекологии. – М.: «Виктория-пресс». - 1999. – С. 202-206.
115. Мынбаев, О.А. Профилактика образования спаек в оперативной гинекологии [Текст] / О.А. Мынбаев, К.И. Рубльова, Н.И. Кондриков [и др.] // Акушерство и гинекология. - 1995.- С. 37-40.

116. Нестерова, И.В. Современные представления о роли системы нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 22-29.
117. Никанкина, Л.В. Особенности цитокин - зависимой регуляции кислородного метаболизма фагоцитов [Текст]: автореф. дис...канд. мед. наук / Л.В. Никанкина. - Москва, 2001. – 22 с.
118. Новиков, Д.К. Иммунологический статус как фенокопия болезни и критерий целенаправленной иммунокоррекции [Текст]: Иммунодиагностика и иммунотерапия; сб. научн. трудов / Д.К. Новиков. – Ленинград, 1986. – с. 3-13.
119. Новиков, Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии [Текст] / Д.К. Новиков. - Беларусь, 1987.
120. Новиков, Д.К. Оценка иммунного статуса [Текст] / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. - М., 1996.
121. Новиков, Д.К. Основы иммунокоррекции [Текст] / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, П.Д. Новиков. – Витебск, 1998.
122. Новикова, Н.В. Роль системы полиморфного ацетилирования в формировании трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / Н.В. Новикова, Г.В. Чиждова; под ред. В.И. Кулакова // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя». - Москва, 2003. – С. 409-410.
123. Ордиянц, И.М. Ген GR 3A. Возможности прогнозирования лечения трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / И.М. Ордиянц, Л.Я. Салимова, С.В. Апресян; под ред. В.И. Кулакова // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя». - Москва, 2003. – С. 410-411.
124. Пальцев, М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях [Текст] / М.А. Пальцев // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, №6. – С. 3-7.
125. Патологическая физиология [Текст] / под ред. акад. РАМН Адо А.Д. – Томск: издательство Томского университета, 1994. – с.50 – 82, 101 – 114, 135 – 147, 152 – 178, 241 – 244, 245 – 268.

126. Пауков, В.С. Иммунопатология и морфология хронического воспаления [Текст] / В.С. Пауков, В.К. Гостищев, Н.Г. Ермакова // Арх. Патологии. – 1996. - №1. – С. 28-30.
127. Петров, Р.В. Контроль и регуляция иммунного ответа [Текст] / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.М. Манько [и др.]. – Л., 1981.
128. Петров, Р.В. Иммунология [Текст]. - М., 1982.
129. Петров, Р.В. Иммунофармакологические подходы к оценке иммуномодуляторов [Текст] / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.Н. Череев // Иммуномодуляторы. – М., 1987. – С. 3-25.
130. Петрович, Е.А. Безопасность и эффективность препарата Лонгидаза у больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу [Текст] / Е.А. Петрович, А.А. Колесов, И.Б. Манухин // Фарматека. Акушерство, гинекология/Педиатрия. - 2006. - №2 (117). - С. 15-16.
131. Пехото, О.К. Оптимизация периоперационного ведения больных со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.К. Пехото. – Смоленск, 2005. - 21 с.
132. Пинегин, Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения [Текст] / Б.В. Пинегин, Р.М. Хаитов // Клиническая медицина. – 1996. - №8. — С. 43.
133. Полунин, А.И. Железосодержащий белок лактоферрин при острых и хронических воспалительных заболеваниях легких у пожилых граждан / А.И. Полунин, М.К. Яценко, О.С. Полунина // Микроэлементы в медицине. – 2001. - №2. – С. 37-39.
134. Попов, А.А. Противоспаечные барьеры в эндоскопической хирургии [Текст] / А.А. Попов, Т.Н. Мананникова, О.В. Мачанские [и др.]; под ред. В.И. Кулакова // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя». - Москва, 2003. – С. 422-423.

135. Попова, Т.В. Клинико-иммунологические аспекты хронического эндометрита [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Попова. - Москва, 1990. – 103 с.
136. Потапнев, М.П. Влияние цитокинов воспаления на фагоцитоз и бактерицидную активность нейтрофилов человека [Текст] / П.М. Потапнев, Д.В. Пучковский // Иммунология. – 1992. - №3. – С. 34-36.
137. Пучков, К.В. Популяционный состав и функциональная активность иммунокомпетентных клеток у женщин с опухолевидными образованиями яичников в процессе комплексного хирургического лечения [Текст] / К.В. Пучков, В.В. Иванов, А.А.Тюрина; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян // Новые технологии в гинекологии. – Москва: «Пантори», 2003. – С. 89-90.
138. Радыгина, Т.В. Цитокиноterapia: роль естественного комплекса цитокинов в постожоговой регенерации глаза [Текст]: автореф. ... канд. мед. наук / Т.В. Радыгина. – Москва, 1999.
139. Растегаева, И.Н. Клинико-патогенетическое обоснование применения системной энзимотерапии и комбинации естественных цитокинов в комплексном лечении хронических сальпингоофоритов [Текст]: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / И.Н. Растегаева. - Москва, 2001. – 119 с.
140. Ройт, А. Иммунология [Текст]: [пер. с англ.] / А. Ройт [и др.]. - М., 2000.
141. Ройт, А. Основы иммунологии [Текст]: [пер. с англ.] / А. Ройт. – М.: «Мир», 1991. – 328 с.
142. Рымашевский, В.К. Патоморфоз воспалительных заболеваний маточных труб [Текст] / В.К. Рымашевский, К.Л. Волченко // Науч. тр. Моск. обл. научн. исслед. ин-та акуш. и гин. - М., 1981. - С. 63-65.
143. Савельева, Г.М. Динамическая лапароскопия у гинекологических больных [Текст] / Г.М. Савельева, Л.Н. Богинская, С.В. Штыров [и др.] // Акуш. и гин.— 1990. - №2. – С. 10-13.
144. Савельева, Г.М. Профилактика спаечного процесса после хирургических вмешательств у гинекологических больных в репродуктивном периоде

- [Текст] / Г.М. Савельева, Л.Н. Богинская, В.Г. Бреусенко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. - 1995. - №2. - С. 36-39.
145. Салов, И.А. Прогноз эффективности эндохирургического лечения трубно-перитонеального фактора бесплодия [Текст] / И.А. Салов, М.Б. Захарова // *Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя»*; под ред. В.И. Кулакова. - Москва, 2003. - С. 440-441.
146. Самсыгин, С.А. Иммунокоррекция и иммунореабилитация больных с вторичным иммунодефицитным состоянием [Текст] / С.А. Самсыгин // *Детская хирургия*. - 2000. - №2. - С. 35-44.
147. Свонцова, Т.Н. Иммунологические характеристики процесса заживления гнойных ран у детей [Текст] / Т.Н. Свонцова // *Современные методы активного хирургического лечения гнойных ран и острых гнойных хирургических заболеваний*. - Ярославль, 1980. - С. 23-26.
148. Сидорова, И.С. Лапароскопия в лечении трубно-перитонеального бесплодия [Текст] / И.С. Сидорова, Т.Д. Гуриев // *Эндоскопия в гинекологии*. - 1999. - С. 454-455.
149. Симбирцев, А.С. Иммунотерапия препаратами рекомбинантного интерлейкина – 1 бета [Текст] / А.С. Симбирцев, А.М. Попович, Е.А. Варюшина // *Russian Journal of Immunology*. - 1999. - Т.4, №1. - С. 248.
150. Симбирцев, А.С. Интерлейкин – 1. Биологические свойства и перспективы применения в клинике [Текст] / А.С. Симбирцев // *Новости оториноларингологии и логопатологии*. - 1997. - №4 (12). - С. 10-16.
151. Симбирцев, А.С. Интерлейкин – 8 и другие хемокины [Текст] / А.С. Симбирцев // *Иммунология*. - 1999. - №4. - С. 9-13.
152. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции [Текст] / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. - 2004. - Т.3, №2. - С. 16-21.
153. Симонян, К.С. Спаечная болезнь [Текст] / К.С. Симонян. - М.: Медицина, 1966. - 274 с.

154. Синельникова, Е.Ю. Спонтанная продукция цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-1RA, ИЛ-4, ФНО-а нейтрофильными гранулоцитами здоровых доноров [Текст] / Е.Ю. Синельникова // Аллергология и иммунология. - 2004. - Т. 5, №1. - С. 31.
155. Славянская, Т.А. Роль цитокинов в иммунопатологии [Текст] / Т.А. Славянская, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунопатология. - 2005.- Т. 5, №3. - С. 42.
156. Снимщикова, И.А. Иммунопатологическая и клиническая характеристика эффективности локальной иммунокоррекции при некоторых гнойно – воспалительных заболеваниях [Текст]: автореф. дис. ... д.м.н. (14.00.36) / И.А. Снимщикова. - Курск, 2001. - 42 с.
157. Снимщикова, И.А. Профилактика образования спаек в оперативной гинекологии [Текст] / И.А. Снимщикова, А.И. Медведев, И.А. Ререкин [и др.] // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т.6, №2. - С. 189.
158. Соколов, Д.И. Исследование цитокинового профиля и ангиогенного потенциала перитонеальной жидкости больных с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / Д.И. Соколов, Н.Г. Солодовникова, О.В. Павлов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2005. - Т.140, №11. - С. 552-555.
159. Состояние иммунной системы при гнойной хирургической инфекции [Текст] / А.П. Редькин, Г.Ф. Шипилов // Всесоюз. Конф. «Профилактика, диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний и вопросы иммунодефицитов» (1985 г., г. Новосибирск). Новосибирск, 1985. - С. 32-33.
160. Сравнительная характеристика иммунореактивности больных с различными формами острой гнойной хирургической инфекции [Текст] / Б.Г. Девятьяров, А.В. Зурочка // Всесоюз. Конф. «Профилактика, диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний и вопросы иммунодефицитов» (1985 г., г. Новосибирск). Новосибирск, 1985. - С. 8-10.
161. Старков, Ю.Г. Ультразвуковое картирование висцеро-париетальных сращений брюшины перед лапароскопическими операциями [Текст] / Ю.Г.

Старков, Л.В. Домарев, К.В. Шишин [и др.] // Медицинская визуализация. - 2002. - №4. - С. 22-26.

162. Стрижаков, А.Н. Оперативная лапароскопия в гинекологии [Текст] / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – М.: «Медицина», 1995. – 177 с.

163. Стрижаков, А.Н. Современные аспекты применения ультразвукового сканирования в гинекологии [Текст] / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Акуш. и гинекол. – 1990. - № 2. - С. 3-7.

164. Стрижаков, А.Н. Динамическая лапароскопия [Текст] / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Д.Ф. Курбанова // Эндоскопия в гинекологии. – М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 424-427.

165. Суперлимф в комплексном лечении заболеваний урогенитального тракта [Текст] / под ред. акад. Л.В. Ковальчука, проф. Л.В. Ганковской, проф. С.М. Юдиной, к.м.н. Е.Н. Долгиной. – М.: Центр иммунотерапии «Иммунохелп», 2003. – 42 с.

166. Сухих, Г.Т. Иммунология беременности [Текст] / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // М.: издательство РАМН, 2003. – С. 9–123.

167. Сухих, Г.Т. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / Г.Т. Сухих, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т.137, №6. - С. 646-649.

168. Сухих, Г.Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы [Текст] / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. - № Приложение. - С. 17-24.

169. Толстых, П.И. Фибринолитическая активность тканей и заживление ран [Текст] / П.И. Толстых, В.К. Гостищев, И.Н. Потапов // Экспериментально - клинические аспекты репаративных процессов и методы их стимуляции. – М., 1977. – С. 76-79.

170. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы [Текст] / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.

171. Тотолян, А.А. Место цитокинов в лабораторной диагностике иммунопатологических состояний [Текст] / А.А. Тотолян // Лаборатория. – 1999. - №1. – С. 20-22.
172. Тотолян, А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний / А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 1999. – Т.1, №1-2. – С. 75-108.
173. Третьякова, И.Е. Влияние секреторных продуктов активированных нейтрофилов на морфологический состав и функциональную активность клеток перитонеального экссудата в динамике воспаления стафилококковой этиологии [Текст] / И.Е. Третьякова, И.И. Долгушин, А.В. Зурочка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т.137, №2. – С. 199-201.
174. Трунов, А.Н. К вопросу о диагностической значимости лактоферрина [Текст] / А.Н. Трунов, И.В. Кудоявцева // Новости «Вектор-Бест». – 2006. - №2. – С. 4-6.
175. Федосеева, В.Н. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях [Текст] / В.Н. Федосеева, Г.В. Порядин, Л.В. Ковальчук. – М.: Промедэк, 1993. – 320 с.
176. Фрейдлин, И.С. Система мононуклеарных фагоцитов [Текст] / И.С. Фрейдлин. - М.: Медицина, 1984. – 272 с.
177. Фрейдлин, И.С. Дигностическая и прогностическая значимость иммуноцитоклиновых тестов [Текст] / И.С. Фрейдлин // Аллергология и клин. иммунология. – 1994. - №1. – С. 58-63.
178. Фрейдлин, И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противоинфекционной защите организма [Текст] / И.С. Фрейдлин // Статьи соровского образовательного журнала, 1996.
179. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторные функции [Текст] / И.С. Фрейдлин // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol.4, №1. – С. 9-15.

180. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы. III-IV [Текст] / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян . - С.Петербург: Наука, 2001.
181. Фрейдлин, И.С. Иммунные комплексы и цитокины [Текст] / И.С. Фрейдлин, С.А. Кузнецова // Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, №1–2. – С. 27–36.
182. Фрейдлин, И.С. Кинетика воспаления и иммунного ответа [Текст] / И.С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, №3–4. – С. 25–26.
183. Фримель, М. Иммунологические методы [Текст] / М. Фримель – М.: Медицина, 1980. – 340 с.
184. Фукс, Б.Б. Биохимия и гистохимия ран кожи. Очерки по проблеме регенерации [Текст] / Б.Б. Фукс. – М.: Медицина, 1986. – С. 56-74.
185. Хаитов, Р. М. Иммунология [Текст] / Р. М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. - М., 2000.
186. Хайруллина, Р.М. Опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в педиатрической и хирургической практике [Текст] / Р.М. Хайруллина, Р.Ш. Хасанов, Т.М. Коценко // Иммунология. – 1999. - №3. – С. 55-59.
187. Хамошина, М.Б. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза как фактор риска репродуктивного здоровья девушек-подростков [Текст] / М.Б. Хамошина, Ф.Ф. Антоненко, Л.А. Кайгородова [и др.] // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя»; под ред. В.И. Кулакова. - Москва, 2003. – С. 486.
188. Хмельницкий, О.К. Патология маточных труб [Текст] / О.К. Хмельницкий. - Л., 1982.
189. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний [Текст] / О.К. Хмельницкий. - СПб., 1994. - 408 с.
190. Хусаинова, В.Х. Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазе у женщин с трубно-перитонеальной формой

бесплодия [Текст] / В.Х. Хусаинова, Т.А. Федорова, Н.И. Волков // Гинекология. – 2004. – Т.5, №2. – С. 58-62.

191. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления. Роль цитокинов [Текст] / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев. – Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3, №3 – С. 361-368.

192. Черешнев, В.А. Иммунофизиология [Текст] / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Клитин. – Екатеринбург, 2002.

193. Чернух, А.М. Воспаление [Текст] / А.М. Чернух. – М., 1979. – 448 с.

194. Черных, Е.Р. Апоптоз и анергия периферических Т-лимфоцитов при гнойно – септической патологии [Текст] / Е.Р. Черных, М.Н. Норкин, О.Ю. Леплина // Мед. Иммунология. – 1999. – Т.1, №5. – С. 45-51.

195. Черных, Е.Р. Провоспалительные цитокины в лечении хирургических инфекций: от эксперимента к клинике [Текст] / Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина, Ю.А. Сенникова // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol.4, №1. – С. 187.

196. Чуриков, А.Н. Влияние острой местной гнойной хирургической инфекции на Т- и В- системы иммунитета [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.35) / А.Н. Чуриков. – М., 1984. – 32 с.

197. Чухриенко, Д.П. Спаечная болезнь [Текст] / Д.П. Чухриенко, И.С. Белый, В.А. Бондаренко. – Киев: Здоровье, 1972. – 215 с.

198. Шапошников, Ю.Г. Иммунобиологические факторы заживления ран [Текст] / Ю.Г. Шапошников, И.В. Кондратьева // Хирургия. – 1981. – №5. – С. 25-28.

199. Шатии, О.А. Комплексная немедикаментозная терапия больных с функциональным трубным бесплодием [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Шатии. – М., 1994. – 22 с.

200. Шварцман, Я.С. Местный иммунитет [Текст] / Я.С. Шварцман, Л.Б. Хазенсон. – Л.: Медицина, 1978. – 224 с.

201. Шичкин, В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии [Текст] / В.П. Шичкин // Иммунология. – 1998. - №2. – С. 9–12.
202. Штыров, С.В. Органосохраняющие операции на маточных трубах при лапароскопии [Текст] / С.В. Штыров, Л.Н. Богинская, Р.С. Карапетян // Эндоскопия в гинекологии. - Москва, 1999. – С. 456-458.
203. Штыров, С.В. - Эхографическая диагностика спаечного процесса перед лапароскопией у пациенток с оперативными вмешательствами в анамнезе [Текст] / С.В. Штыров, В.Г. Бреусенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, №2. - С. 30-33.
204. Шубич, М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса [Текст] / М.Г. Шубич, М.Г. Авдеева // Арх. патологии. – 1997. - Т. 59, №2. – С. 3-8.
205. Щепеткин, И.А. Регуляция функциональной активности нейтрофилов цитокинами [Текст] / И.А. Щепеткин, Н.В. Чердынцева, Н.В. Васильев // Иммунология. – 1994. - №1. – С. 4-6.
206. Юдина, С.М. Иммуномодулирующее влияние препарата Суперлимф на функциональную активность нейтрофилов [Текст] / С.М. Юдина, И.А. Снимщикова, В.В. Баранова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Т.4, №2. – С. 347.
207. Ярема, И.В. Профилактика образования послеоперационных спаек [Текст] / И.В. Ярема, М.А. Магомедов // Российские медицинские вести. – 2003. - №2. – С. 34-38.
208. Ярилин, А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах [Текст] / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1996. - №6. – С. 10-23.
209. Ярилин, А.А. Основы иммунологии [Текст] / А.А. Ярилин. – М.: «Медицина», 1999. – 607 с.
210. Яроцкая, Е.Л. Диагностика и лечение тазовых болей в клинике оперативной гинекологии с помощью эндоскопических методов [Текст] / Е.Л. Яроцкая // Новые технологии в гинекологии; под ред. В.И. Кулакова. Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003. – С. 77-78.

211. Abbas, A.S. Cellular and molecular immunology [Text] / A.S. Abbas, A.H. Lichtman, J.S. Pober. – New York, 1991. – 580 p.
212. Abbas, A.S. Cellular and molecular immunology [Text] / A.S. Abbas, A.H. Lichtman, J.S. Pober. – Cellular and molecular immunology. 2-nd ed. Saunders Company, 1994, Philadelphia.
213. Abe, Y. Therapeutic application of intravenous human natural immunoglobulin preparation [Text] / Y. Abe // *Frontiers in Bioscience* 1. - 1996. - P. 26-33.
214. Aggarwal, B. Cytokines from clone to clinic [Text] / B. Aggarwal, E. Pocsik // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2000. – Vol.292. – P. 335-345.
215. Amenta, J.S. Proteolysis and cell death [Text] / J.S. Amenta, F.M. Baccino // *Rev. Biol. Cell.* – 1989. – Vol. 21. – P. 401-422.
216. Arends, M.J. Apoptosis. Mechanism and role in pathology [Text] / M.J. Arends, A.H. Willie // *Intern. Rev. Exp. Pathol.* – 1991. – Vol. 32. – P. 223-254.
217. Azuma, Y. Molecular mechanisms of apoptosis in the immune system [Text] / Y. Azuma, H. Kizaki // *Nippon. Rinsho.* – 1995. – Vol. 53, №3. – P. 753-760.
218. Bacon, K. Chemokines in disease models and Pathogenesis [Text] / K. Bacon, J. Oppenheim // *Cytokine and Growth Factor Reviews.* – 1998. – Vol.9. – P. 167-173.
219. Ballieuh, R.E. Immune Regulation in man [Text] // *Otoimmunology* / Ed. J.E. Veldman, 1987. – P. 9–14.
220. Bellamy, C.O.C. Cell death in health disease: the biology and regulation of apoptosis [Text] / C.O.C. Bellamy, R.D.G. Malcomso, D.J. Harrison // *Semin. Cancer Biol.* – 1995. – Vol.6, №1. – P. 3.
221. Bene, M. Zes immunoglobulinis A [Text] / M. Bene, J. Fause, J. Duheille-Consours. *Med.* – 1984. – Vol. 106, №27. – P. 2541-2547.
222. Bevilacqua, M. Endothelial cell-leukocyte adhesion molecules [Text] / M. Bevilacqua // *Annu. Rev Immunol.* – 1993. – Vol.11. – P. 767-773.
223. Bice, P. Immune interferon enhances functional properties of human granulocytes: role of the Fc receptors and granulocyte-macrophage colony-

stimulating factor [Text] / P. Bice, M. Kobayashi, M.E. Rossi [et al.] // J. Immunol. – 1987. – Vol. 138, №5. – P. 765-774.

224. Borish, L. Activation of neutrophils by recombinant interleukin-6 [Text] / L. Borish, R. Rosenbaum, L. Albury // Cell Immunol. – 1989. – Vol. 121. – P. 208-289.

225. Brandizaeg, P. Molecular and cellular aspects of secretory immunoglobulin system [Text] / P. Brandizaeg // Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1996. – Suppl. 103. – P. 1-9.

226. Brill, A.I. The incidence of adhesions after prior laparotomy: A laparoscopic appraisal [Text] / A.I. Brill, F. Nezhat, C.H. Nezhat [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1995. - №6. - P. 269-272.

227. Bronson, R.A. Lysis of periadnexal adhesions for correction of infertility [Text] / R.A. Bronson, E.E. Wallach // Fertil. Steril. - 1977. -Vol. 28. - P. 613-619.

228. By Tao Fan. Inhibition of apoptosis in Chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation [Text] / By Tao Fan, L. Hang, He Hu // The J. of experimental medicine. – 1998. – Vol. 187, №4. – P. 487-496.

229. Carroll M.C. CD21/CD35 in B cell activation [Text] / M.C. Carroll // Semin Immunol. – 1998. - №10 (4). – P. 279-286.

230. Cassatella, M.A. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils [Text] / M.A. Cassatella // Immunol. Today. – 1995. – Vol. 16. – P. 21-26.

231. Catalano, G. F., Muzii, Marana R. Rays [Text] / G. F. Catalano, Muzii, R. Marana. – 1998. - №23(4). – P. 673–682.

232. Chegini, N. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion [Text] / N. Chegini, H. Rong, B. Bennett // Journal Soc. Gynecol. Invest. - 1999. - №6.- P.153-157.

233. Cheong, Y.C. The concentration of IL-1, Il-6 and TNF-alpha in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions [Text] / Y.C. Cheong, S.M. Laird, J.B.Shelton // Human Reproductive. – 2001. - №17. - P. 69-75.
234. Cheong, Y.C. The concentration of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot 'study [Text] / Y.C. Cheong, S.M. Laird, J.B.Shelton // Human Reproductive. – 2002. - №17. - P.1039-1045.
235. Choaib, S. The mechanism of inhibition of IL – 2 production [Text] / S. Choaib, K. Welte, R. Mertelsmann // J. Immunol. – 1985. – Vol. 135, №6. – P. 2464–2468.
236. Chryssicopoulos, A. Peritoneal fluid volume parameters in infertile patients [Text] / A. Chryssicopoulos, T. Mantravinos, A. Vontorvodis [et al.] // Clin. exp. Obst. Gynecol - 1991. - Vol.18, №30. - P. 175-179.
237. Cleveland, J.L. Contenders in Fas/TNF death signaling [Text] / J.L. Cleveland, J.N. Ihle // Cell. – 1995. – Vol.81. – P. 479-482.
238. Clinical diagnosis of immune innerear disease [Text] / G.B. Hug-Lus, B.R. Borna, S.E. Kinney // Laryngoscope. – 1988. – Vol.98, №3. – P. 251-253.
239. Decker, D. Surgical stress induce a shift in the type T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cellmediated and upregulation of antibodymediated immunity commensurate to the trauma [Text] / D. Decker, J.M. Schondor, F. Bidlmngmaier et al. // Surgery. – 1996. - №119. – P. 316-325.
240. Delogu, G. Neopterin and interleukin 2 soluble receptors as biochemical markers of cellular immune response to surgical trauma [Text] / G. Delogu, G. Reale, J. Marchebei et al. // Ann. Ital. Chir. – 1992. - №63. – P. 359-362.
241. Diamond, M.P. Phatogenesis of adhesion formation. Reformation: Application to reproductive pelvic surgery [Text] / M.P. Diamond, A.H. De Cherney // Microsurgery - 1997. - Vol.8. - P. 103-107.
242. Dinarello, C. The role of interleukin-1 in disease [Text] / C. Dinarello, S. Wolff // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 106-115.
243. Doherty, T.M. T-cell regulation of macrophage function [Text] / T.M. Doherty // Current Opinion in Immunol. – 1995. – Vol. 7. – P. 400-404.

244. Earnshaw, W.C. Nuclear changes in apoptosis [Text] / W.C. Earnshaw // Curr. Opin. Cell. Biol. – Vol. 7. – P. 337-343.
245. Earnshaw, W.C. Apoptosis [Text] / W.C. Earnshaw // Curr. Opin. Cell. Biol. – Vol. 1. – P. 154-163.
246. Elkins, T.E. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: II the interaction of oxygen free radicals and adhesion preventing solution [Text] / T.E. Elkins, J. Warren, D. Port // Int. Fertil. - 1991.-Vol.36, №4. - P. 231-237.
247. Faist, E. Update in the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation [Text] / E. Faist, C. Schinkel, S.W. Zimmer // World J. Surg., 1996. - №20. – P. 454-459.
248. Fantone, J.C. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions [Text] / J.C. Fantone, P.A. Ward // Am. J. Pathol. – 1982. – Vol. 107. – P. 397-418.
249. Fiers, W. Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level [Text] / W. Fiers // FEBS Letters. – 1991. – Vol.285, №2. – P. 199-211.
250. Figari, S. Regulation of neutrophil migration and superoxide by recombinant tumor necrosis factor – a and b – comparison to recombinant interferon – g and interleukin-1 a [Text] / S. Figari, V.A. Mori, M.A. Palladino // Blood. – 1987. – Vol. 70, №4. – P. 979-984.
251. Fischer, A. Leucocyte adhesion deficiency: Molecular basis and functional consequences [Text] / A. Fischer, B. Lisowska-Grospierre, D. C. Anderson // Immunodef. Rev. -1988. - Vol. 1. - P. 39—54.
252. Fukasawa, M. Superoxide anion production by postsurgical macrophages [Text] / M. Fukasawa, S.M. Bryant, G.S. diZerega // J. Surg. Res.-1988. - Vol.45. - P. 3-8.
253. Gallin, J.I. Inflammation: basic principles and clinical correlates [Text] / J.I. Gallin, I.M. Goldstein, R. Snyderman. – N.Y.: Raven Press, 1992. – 231 p.
254. Gearing, A. Circulating adhesion molecules in disease [Text] / A. Gearing, W. Newman // Immunol. Today. - 1993.- Vol.14. – P. 506—511.

255. Ghassan, M. Saed Modulation of the expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts [Text] / Ghassan M. Saed, Ph. D., and Michael P. Diamond, M.D. // Fertility and Sterility. – 2003. - №1. - Vol.79. – P. 164 – 168.
256. Ghassan, M. Saed Effect of glucose on the expression of type 1 collagen and transforming growth factor - β 1 in cultured human peritoneal fibroblasts [Text] / Michael P. Diamond // Fertility and Sterility. – 2003. - №1. - Vol.79. - P.158 – 163.
257. Ghassan, M. Saed Cyclooxygenase-2 is expressed in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions but not from normal peritoneal tissues [Text] / Adnan R. Munkarah, Michael P. Diamond // Fertility and Sterility.-2003. - №6. - Vol.79. - P. 1404 – 1408.
258. Griffith, T.S. The role of Fas L induct apoptosis in immune privilege [Text] / T.S. Griffith, T.A. Ferguson // Smm. Today. – 1997. – V.18 (5). – P. 240-244.
259. Guerriero, S. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of pelvic adhesions [Text] / S. Guerriero, S. Ajossa et al. // Hum. Reprod.-1997. - №12 (12). - P. 2649-2653.
260. Hale, A.J. Apoptosis: molecular regulation of cell death [Text] / A.J. Hale, C.A. Smith, L.C. Sutherland // Eur. J. Biochem. – 1996. – Vol. 236, №1. – P. 1-26.
261. Hamilton, J. Colony stimulating factors, cytokines and monocyte-macrophages – some controversies [Text] / J. Hamilton // Immunol. Today. – 1993. – Vol.14. – P. 18-23.
262. Harlan, J. M. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro. Mechanisms of cell detachment [Text] / J. M. Harlan, P. D. Killen, L. A. Harker // J. Clin. Invest. - 1981. - Vol. 68. - P. 1394—1404.
263. Havell, E.A. Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance [Text] / E.A. Havell // Ibid. – 1989. – Vol. 143. – P. 2894-2899.
264. Heinrich, P. Interleukin-6 and the acute phase response [Text] / P. Heinrich, J. Castell, T. Andus // Biochem. J. – 1990. – Vol. 265. – P. 621-629.

265. Hershman, M.J. Protective effects recombinant human tumor necrosis factor α and interferon γ against surgically simulated wound infection in mice [Text] / M.J. Hershman, J.D. Pietsch, L. Trachtenberg // *Brit. J. Surg.* – 1989. – Vol. 76. – P. 1282.
266. Hulka, J. F. Classification of adhesions a proposal and evaluation of its prognostic value [Text] / J. F. Hulka, K. Omran, G.S. Berger // *Fertil. Steril.* – 1978. – Vol. 30, №6. – P. 254-262.
267. Jagels, M.A. Mechanisms and mediators of neutrophilic leukocytosis [Text] / M.A. Jagels, T.E. Hugli // *Immunopharmacology.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1-18.
268. Jansen, R.P.S. Prevention of peritoneal adhesions [Text] // *Curr. Opin. Obst. Gyn.* – 1991. – Vol. 13. – P. 369-374.
269. Kishimoto, T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines [Text] / T. Kishimoto, S. Akira, T. Taga // *Science.* – 1992. – Vol. 258. – P. 593-597.
270. Kroemer, G. Pharmacology of T cell apoptosis [Text] / G. Kroemer // *Adv. Immunol.* – 1995. – Vol. 58. – P. 211-296.
271. Kuby, J. Immunology [Text] / J. Kuby. – Freeman and Co., N.Y., 1994.
272. Labro, M.T. Antibacterial agents – phagocytes: new concepts forbid in immunomodulation [Text] / M.T. Labro // *Int. J. Antimicrobial Agents.* – 1998. – Vol. 10. – P. 11-21.
273. Lahat, N. Early IL-2/sIL-2R surge following surgery leads to temporary immune refractoriness [Text] / N. Lahat, R. Shtiller, A.Y. Ziotnick // *Clin. Exp. Immunol.* – 1993. – №92. – P. 482-486.
274. Laparoscopic adhesiolysis. Operative Gynecologic laparoscopy [Text] // McGraw-Hill, INC, USA, 1995. – P. 97 – 105.
275. Lennard, T.W. The influence of surgical operation on components of the human immune system [Text] / T.W. Lennard, B.K. Shenton, A. Borzotta et al. // *Br. J. Surg.* – 1985. – №72. – P. 771-776.
276. Lucas, P.A. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor-beta1 [Text] / P.A. Lucas, D.J. Warejcka, H.E. Young // *Journal Surg. Res.* – 1996. – №38. – P. 135-138.

277. Mackay, C. Cell adhesion in the immune system [Text] / C. Mackay, B. Imhof // Immunol. Today. - 1993. - Vol. 14. - P. 99—104.
278. Marana, R. Postoperative adhesion formation and reproductive outcome using Interceed after ovarian surgery: A randomized trial in the rabbit model [Text] / R. Marana, G.F. Catalano, P. Caruana // World Congress of Gynaecologic Endoscopy - Abstracts book- Rome, 1997. - P.14.
279. Menzies, D. Peritoneal adhesions: incidence, cause and prevention [Text] / D. Menzies // Surg. Annu. - 1992. - №24. - P. 27-45.
280. Michael, P. Diamond Use of the PROACT tm System for reduction of postsurgical peritoneal adhesions [Text] / P. Diamond Michael, Stecco Kathy, J. Paulson Amelia // Fertility and Sterility. - 2003. - Vol.79, №1. - P. 198 - 202.
281. Michael, P. Diamond Regulation of transforming growth factor-beta, type III collagen, and fibronectin by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions [Text] / P. Diamond Michael, E. El-Hammady, R. Wang // Fertility and sterility. - 2003. - Vol.79, №5. - P. 1161-1167.
282. Michael, P. Diamond Regulation of matrix metalloproteinase - 1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase -1 by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions [Text] / P. Diamond Michael, Eslam El-Hammady, Rona Wang // Fertility and Sterility. - 2004. - Vol.81, №1. - P. 185 - 190.
283. Mosman, T.R. Specific assays for cytokine production [Text] / T.R. Mosman, T.A. Fong. - J. Immunol. Meth. - 1989. - Vol. 116, №2. - P. 151-158.
284. Nasser Chegini Matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in peritoneal fluids and sera and correlation with peritoneal adhesions [Text] / Nasser Chegini, Ph.D., Kristina Kotseos, B.Sc., Barbara Bennett, M.D. // Fertility and Sterility. - 2001. - Vol.76, №6. - P. 1207 - 1211.
285. Nasser, Chegini Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions [Text] / Nasser Chegini, Ph.D., Kristina Kotseos, B.Sc., Yong Zhao, M.D. // Fertility and Sterility. - 2001. - Vol.76, №6. - P. 1212 - 1219.

286. Nauseef, W. M. Myeloperoxidase deficiency [Text] // Hematol. Pathol. – 1990. - Vol. 4. - P. 165-178.
287. Nicola, N.A. Guidebook to Cytokines and their Receptors [Text] / N.A. Nicola. – Oxford, 1994.
288. Roge, H.N. Lymphocyte function in anergic patients [Text] / H.N. Roge, N.V. Christou, O. Bubenick [et al.] // Clin. Exp. Immunol. - 1982. - №47. – P. 151-161.
289. Roitt, I. Immunology [Text] / I. Roitt, J. Brostoff, D. Male. – Mosby, 1997.
290. Roitt, I.M. Essential Immunology [Text] / I.M. Roitt. – Oxford, 1997. – 458 p.
291. Rothbard, J. Interaction between immunogenic peptides and MHC proteins [Text] / J. Rothbard, M. Geftter // Annu. Rev. Immunol. – 1991. – Vol. 9. – P. 527-535.
292. Ryhanen, P. Decreased expression of class II major histocompatibility complex (MHC) molecules on monocytes is found in openheart surgery related immunosuppression [Text] / P. Ryhanen, H.M. Surcel, I. Tionen // Ada Anaesthesiol. Scand. - 1991. - №35. – P. 453 - 456.
293. Saed, GM. Alteration of type I and III collagen expression in human peritoneal mesothelial cells in response to hypoxia and transforming growth factor-beta1 [Text] / Saed GM., W. Zang, N. Chegini // Wound Rep Regen. – 1999. - №7. - P. 504-510.
294. Saed, GM. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions [Text] / Saed GM., W. Zang, MP. Diamond // Fertility and sterility. – 2001. - № 75. - P. 763-768.
295. Savage, N. Cytokines: role in inflammation and therapeutic possibilities [Text] / N. Savage, P.H. Howrth // Lung & Respiration. – 1994. – Vol. 11, №2. – P. 9-11.
296. Sexe, A. Pulstile lavage in the management of postoperative wound infections / A. Sexe, E. Goldstein et al. // Amer. Surg. – 1980. – Vol. 46, №7. – P. 391-397.
297. Shalev, J. Sonographic diagnosis of pelvic adhesions in patients after ovum pickup [Text] / J. Shalev, R. Mashiach, B. Fisch [et al.] // Ultrasound Med. - 2001. - 20(8). - P. 869-875.

298. Slade, M. Immunodepression after major surgery in normal patients [Text] / M. Slade, R.L. Simmcis, E. Yinis [et al.] // Greenbtr. J. Surgery. – 1975. - №78. – P. 363-372.
299. The mechanism of inhibition of IL-2 production [Text] / S. Choaib, K. Welte, R. Mertelsmann, B. Dupont // J. Immunol. – 1985. – Vol. 135, №6. – P. 2464-2468.
300. Thomson, A.W. The Cytokine Handbook [Text] / A.W. Thomson // London: Academic Press, 1995. – 615 p.
301. Tiku, M. L. Interleukin-1 production by normal human polymorphonuclear neutrophils [Text] / M. L. Tiku, K. Tiku, J. L. Skosey // J. Immunol. - 1986. - Vol. 136. - P. 3677-3685.
302. Wierusz-Wysocka, B. The influence of increasing glucose concentration on selected functions of polymorphonuclear neutrophils [Text] / B. Wierusz-Wysocka, H. Wysocki, A. Wykretowicz [et al.]. - 1988. – V. 25, №4. – P. 283-288.
303. Ying, C. Cheong Peritoneal Fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions / Ying C. Cheong, Jenny B. Shelton, Susan M. Laird // Fertility and Sterility. – 2003. - Vol.79, №5. – P. 1168 – 1175.
304. Yoldemir, T. Comparison of the reduction of postoperative adhesions by two barriers, one solution, and two pharmacologic agents in the rat uterine model / T. Yoldemir, S. Sagol, S. Adakan // Fertility and sterility. – 2002. - V.78, №2. - P. 335-339.