

ГОУ ВПО «ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ОБРАЗОВАНИЮ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

04.200.6 02209 -

На правах рукописи

ПЕХОТО

Ольга Кимовна

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
СО СПАЕЧНЫМ ПРОЦЕССОМ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА
И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

14.00.01 – акушерство и гинекология

14.00.36 – аллергология и иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



Научные руководители:

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, профессор

ИВАНЯН Александр Николаевич

доктор медицинских наук, профессор

СНИМЩИКОВА Ирина Анатольевна

Смоленск – 2005

ОГЛАВЛЕНИЕ:

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗЛЯДЫ НА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СПАЕЧНЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12- 49
1.1. Определение, значимость и основные проблемы лечения.....	12
1.2. Послеоперационные спайки в гинекологии, история учения.....	14
1.3. Этиопатогенетические факторы спайкообразования.....	19
1.4. Патогенетическая роль иммунологических механизмов	25
1.5. Современные методы профилактики и лечения.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Методы лабораторного обследования.....	48
2.2. Методы иммунологического обследования.....	48
2.3. Оперативная лапароскопия.....	50
2.4. Критерии оценки спаечного процесса и эффективности лечения.....	52
2.5. Ультразвуковое исследование органов малого таза, гидросонография.....	57
2.6. Цитологическое исследование перитонеального секрета.....	57
2.7. Гистологическое исследование операционного материала.....	58
2.8. Методика пролонгированной локальной цитокинотерапии препаратом Суперлимф.....	58
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ.....	61-82
3.1. Динамика заболеваемости трубно-перитонеальным бесплодием по материалам ретроспективного анализа.....	61
3.2. Клиническая характеристика исследуемых групп.....	64

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ СУПЕРЛИМФ.....	81
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ СУПЕРЛИМФ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

Список сокращений

БАВ – биологически активные вещества

ГК-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГСГ – гидросонография

ДТК – диатермокоагуляция

ИКК - иммунокомпетентные клетки

ИЛ – интерлейкин

ИФА - иммуноферментный анализ

ИФН - интерферон

КГ – контрольная группа больных

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛИ - локальная иммунокоррекция

ЛС – лапароскопия

ЛТ – лапаротомия

ЛФ – лимфоциты

ЛЦ - лейкоциты

ЛЦТ – локальная цитокиноterapia

МП - миелопероксидаза

МСГ – метросальпингография

МТ – маточные трубы

МФ – макрофаги

ОГ – основная группа больных

ОГУЗ ОРД – Орловский областной родильный дом

ПЖ – перитонеальная жидкость

ПЛЦТ - пролонгированная локальная цитокиноterapia

ПС – перитонеальные спайки

ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты

СП – спаечный процесс

СТЗ – сексуально-трансмиссивные заболевания

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТАП - тканевой активатор плазминогена

ТПБ – трубно-перитонеальное бесплодие

ТПС – тазовые перитонеальные спайки

ТФР - трансформирующий фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАТ – фактор активации тромбоцитов

ФБ – фибробласты

ФГА - фитогемагглютинин

ФНО - фактор некроза опухоли

ХВЗОМТ – хронические воспалительные заболевания органов малого таза

ХВПМ – хроническое воспаление придатков матки

ЦК - цитокин

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭФ - эозинофилы

Ig - иммуноглобулин

НК - натуральные киллеры

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Проблема фертильности является одной из важнейших медицинских и социально-экономических вопросов современного общества. Частота бесплодных браков по данным литературы составляет от 8-15% до 19-20% в различных регионах России и имеет тенденцию к увеличению [12, 26, 43, 63, 69, 103, 113, 156]. Уменьшение частоты бесплодных браков можно рассматривать как один из резервов повышения рождаемости, что делает актуальной проблему разработки современных подходов к диагностике и лечению бесплодия [69, 70].

По мнению большинства авторов, среди причин женской инфертильности в 40 – 74% случаев преобладает трубно-перитонеальный фактор, что практически всегда обусловлено анатомо-функциональным поражением маточных труб и тазовой брюшины с формированием спаечных процессов органов малого таза различной степени тяжести [7, 26, 27, 43, 63, 77, 103, 191].

Несмотря на множество существующих методов лечения трубно-перитонеального бесплодия, их эффективность колеблется от 17% до 37% [12, 68, 69, 70, 86, 125, 129, 151]. В настоящее время самым распространённым в лечении этой патологии является лапароскопический хирургический метод, как высокоинформативный в диагностике, наиболее щадящий и наименее травматичный. Частота наступления беременности после эндохирургической коррекции бесплодия спаечного генеза колеблется в широких пределах (от 6 до 57%), что в значительной степени связано с наличием множества различных факторов, влияющих на результаты эндоскопического лечения [1, 6, 8, 70, 115].

Несмотря на значительно меньшую интенсивность спайкообразования после лапароскопических операций, патофизиологические последствия напряжённого карбоксиперитонеума, нефизиологического положения тела, наличие обширных ожоговых поверхностей, множественные дефекты

серозного покрова, интраоперационная ишемия органов малого таза являются почвой для образования послеоперационных спаек, реокклюзии маточных труб [2, 6, 7, 64, 77, 112, 117, 124, 156, 175, 226, 227, 304].

Недостаточная эффективность существующих способов профилактики развития спаечного процесса, необходимость его наиболее ранней диагностики и коррекции делают актуальной проблему оптимизации периоперационного ведения больных трубно-перитонеальным бесплодием.

В настоящее время показано, что прогресс в лечении бесплодия адгезивного генеза будет определяться не столько совершенствованием хирургических технологий, сколько эффективностью периоперационной восстановительной терапии, направленной на предупреждение рецидива спаечного процесса органов малого таза и коррекцию нарушенной функции маточных труб [7, 12, 87, 94, 112, 128, 129, 160, 176, 203, 247].

Известно, что операционная травма является одним из факторов развития системного и местного иммунодефицита, нарушение гомеостатических механизмов на разных уровнях регуляции может вести к нарушению и извращению стереотипной динамики процесса, разобщению воспаления и регенерации, неадекватному фиброзу, провоцирующими факторами для которого являются травма, воспаление и ишемия [86, 116, 153]. Развитие и исход репаративного процесса после операционной травмы зависит от локальной реакции клеток воспаления и состояния местного звена иммунитета, контролирующего дифференцировку клеток-предшественников в фибробласты и регулирующего их активность [22, 104, 116, 153].

Универсальными медиаторами межклеточных взаимодействий являются цитокины, биологическая роль которых в процессах репарации и регенерации делает весьма перспективным локальное применение иммуномодулирующих препаратов из группы цитокинов в терапии патологических процессов, связанных с повреждением различных тканей [40, 42, 48, 56, 59]. Локальный способ подведения препаратов обеспечивает создание их высокой

концентрации в зоне операционной травмы, запуск каскадной активации клеток-эффекторов, участвующих в воспалительных и репаративных процессах [10, 24, 46, 48, 49, 59, 83, 123]. В настоящее время закономерности дисрегуляции иммунной системы в процессе формирования спаек остаются практически не исследованными.

В связи с этим, особую актуальность приобретает возможность эффективной эндохирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия и профилактики послеоперационных спаечных процессов органов малого таза посредством влияния на состояние локального иммунитета, модуляции местного цитокинового статуса, эффективной ликвидации ишемии тканей при помощи локальной цитокинотерапии.

Цель работы

Повышение эффективности эндохирургического лечения спаечного процесса органов малого таза и трубно-перитонеального бесплодия путём применения в периоперационном периоде пролонгированной локальной цитокинотерапии.

Для достижения намеченной цели поставлены следующие задачи исследования:

1. Определить особенности структуры женского бесплодия в Орловском регионе по материалам ОГУЗ «Орловский родильный дом» за период с 1998 по 2004 г.
2. Изучить некоторые механизмы развития вторичного иммунодефицита у женщин со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием.
3. Разработать и внедрить в гинекологическую практику способ пролонгированной локальной цитокинотерапии бесплодия спаечного генеза.
4. Исследовать влияние пролонгированного локального применения препарата Суперлимф на динамику показателей иммунного статуса женщин со

спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием

5. Оценить клиническую эффективность пролонгированной локальной цитокинотерапии препаратом Суперлимф в комплексном лечении больных со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием.

Научная новизна

В работе впервые:

- проведен анализ структуры женского бесплодия в Орловском регионе по материалам ОГУЗ Орловский родильный дом за период 1998 - 2004 гг.;
- установлено, что одним из факторов развития вторичной иммунологической недостаточности у больных со спаечным процессом органов малого таза является нарушение продукции цитокинов и функциональной активности перитонеальных макрофагов;
- разработан и внедрён в гинекологическую практику способ пролонгированной локальной цитокинотерапии спаечных процессов органов малого таза и трубно-перитонеального бесплодия; проведена оценка его эффективности в сравнении с традиционным лечением;
- выявлено положительное влияние пролонгированной локальной цитокинотерапии на динамику показателей системного и локального иммунитета женщин с трубно-перитонеальным бесплодием спаечного генеза;
- разработана балльная система оценки спаечного процесса органов малого таза и эффективности лечения в раннем и отдалённом послеоперационном периоде, на основании которой определены прогностические критерии восстановления генеративной функции пациенток после эндохирургической коррекции.

Практическая значимость работы

Данными ретроспективного анализа показано, что в Орловском регионе в структуре женского бесплодия преобладает трубно-перитонеальный фактор.

Результатами проведенного исследования установлено, что одним из факторов избыточного адгезиогенеза является дисбаланс продукции цитокинов и нарушение функциональной активности перитонеальных макрофагов.

Разработанный способ пролонгированной локальной цитокинотерапии позволяет улучшить результаты лечения спаечных процессов органов малого таза, осложнённых трубно-перитонеальным бесплодием, снизить частоту и интенсивность спайкообразования, сохранить анатомическую проходимость маточных труб, восстановить генеративную функцию женщин.

Определены прогностические критерии восстановления фертильности пациенток с бесплодием спаечного генеза в соответствии с предложенной шкалой балльной оценки степени тяжести спаечного процесса и эффективности лечения в раннем и отдалённом послеоперационном периоде.

Положения, выносимые на защиту

1. Наибольший удельный вес (55%) в структуре женской инфертильности Орловского региона занимает трубно-перитонеальное бесплодие в сочетании со спаечным процессом органов малого таза.
2. Одним из факторов развития вторичной иммунологической недостаточности у больных со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием является дисбаланс цитокинов и нарушение функциональной активности перитонеальных макрофагов.
3. Применение в комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия спаечного генеза пролонгированной локальной цитокинотерапии препаратом Суперлимф предотвращает избыточный адгезиогенез в области малого таза, сокращает на 3-4 дня сроки пребывания больных в стационаре, способствует наступлению маточной беременности у 40,2% женщин.

Внедрения в клиническую практику

Предложенный способ пролонгированной локальной цитокинотерапии в периоперационном периоде у больных бесплодием адгезивного генеза внедрён

в практику лечебной работы ОГУЗ Орловский родильный дом, МЛПУЗ Городской родильный дом, г. Орёл.

Апробация работы, публикации

Основные положения работы доложены и обсуждены на XVIII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2005); Первой Республиканской конференции «Иммунология репродукции» (Иваново, 2005); итоговой научной конференции ОГУ (Орёл, 2004, 2005); I Всероссийской конференции «Актуальные проблемы педиатрии и дерматологии» (Орёл, 2005); совместном заседании кафедр иммунологии, внутренних и хирургических болезней МИ ОГУ и кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС СГМА (Орёл, 2005).

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

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ (15 – в центральной и 2 – в местной печати).

Объём и структура диссертации Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 17 рисунками, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 306 источников информации, из них 162 - отечественных и 144 - зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗЛЯДЫ НА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СПАЕЧНЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Определение, значимость и основные проблемы лечения

На фоне выраженного демографического неблагополучия в стране проблемы женского бесплодия, его причины, диагностика и лечение составляют одну из актуальных проблем гинекологии. Среди основных причин развития бесплодия наибольшее значение сегодня имеет трубно-перитонеальный фактор, связанный с развитием спаечных процессов органов малого таза, удельный вес которого в общей структуре женской инфертильности составляет 40–74% [12, 26, 63, 65, 68, 94, 113, 117, 156, 291].

Трубно-перитонеальное бесплодие принято подразделять следующим образом: ТПБ при наличии органических поражений маточных труб (сопровождается нарушением проходимости МТ), ТПБ с функциональными нарушениями МТ. Бесплодие, обусловленное спаечным процессом в области органов малого таза при наличии рентгенологически проходимых МТ, определяется как "перитонеальное" [6, 12, 27, 68, 70]. Определение понятия "перитонеальное" бесплодие впервые в отечественной литературе появилось в работах М.Н. Побединского в 1949г. Согласно рекомендации ВОЗ, диагноз перитонеального бесплодия может быть достоверно установлен лишь с помощью лапароскопического исследования.

Патология маточных труб является, пожалуй, самой распространенной причиной инфертильности у женщин. Причинами анатомических нарушений МТ могут быть:

1. Воспалительные заболевания гениталий специфической и неспецифической этиологии
2. Перенесенные оперативные вмешательства на внутренних

половых органах 3. Спаечные процессы эндометриоидной природы 4. Аномалии развития органов малого таза, врождённые спайки [63, 70, 117].

Выделяют три основных вида патологических органических изменений МТ: 1) полная или частичная окклюзия; 2) резкое нарушение функций трубы по перемещению яйцеклетки на фоне дисфункции системы гипоталамус-гипофиз-яичники или в результате перитубарных изменений 3) сочетание различных видов анатомических изменений. Эта патология МТ, определяющая трубно-перитонеальное бесплодие, выявляется в 55 – 85% случаев [7, 26, 27, 63]. В практической гинекологии общепринятым является понятие «трубно-перитонеальное бесплодие», объединяющее по сути вышеуказанные представления о трубном и перитонеальном факторах infertility.

Проблема эффективности лечения трубно-перитонеальной формы бесплодия является одной из приоритетных в современной гинекологии, что связано с динамическим увеличением его удельного веса в общей структуре женской infertility.

Лечение ТПБ до недавнего времени сводилось к многократным курсам противовоспалительного лечения, физиотерапии и гидротубациям. Сейчас общепризнанно, что эффективность подобной терапии очень низка. Частота наступления беременности повышается при применении хирургического лечения — оперативной лапароскопии, в том числе, с использованием микрохирургической техники. Однако даже при использовании всех этих методов средняя частота наступления беременности не превышает 17–37% [7, 12, 27, 112, 117, 129, 160, 175, 181, 218, 228, 283, 301].

Эндоскопическая хирургическая техника является сегодня самым современным методом лечения спаечных процессов органов малого таза и ТПБ, обеспечивает незначительную травматизацию тканей, позволяет сохранить маточные трубы, дает хороший косметический эффект, но в связи с формированием и рецидивом спаечных процессов, реокклюзией и функциональной несостоятельностью оперированных МТ не позволяет

избежать бесплодия в 70–80% и внематочной беременности в 2-21% случаев [73, 88, 94, 115, 130, 175, 203, 246].

По словам В.И. Кулакова и Л.В.Адамян (2002), «несмотря на достижения эндоскопических технологий и микрохирургии в оперативной гинекологии, результаты реконструктивных операций на маточных трубах не оправдывают не только надежд пациенток, но и затраченных средств, времени и стараний хирургов-гинекологов».

В настоящее время показано, что прогресс в лечении трубно-перитонеального бесплодия будет определяться не столько совершенствованием хирургических технологий, сколько эффективностью послеоперационной восстановительной терапии [7, 65, 67, 85, 113, 129].

В связи с этим, особенно актуально для хирургов-гинекологов, занимающихся проблемами женского бесплодия адгезивной этиологии высказывание В.И. Кулакова и Л.В. Адамян (2002): «...для повышения эффективности реконструктивно-пластических операций на маточных трубах большое значение имеют выявление этиологических факторов и патогенетических механизмов развития послеоперационных спаек, а так же разработка оптимальных методов их профилактики».

1.2. Послеоперационные спайки в гинекологии, история учения

Профилактика и эффективное лечение спаечных процессов органов малого таза у женщин репродуктивного возраста являются одной из наиболее важных проблем современной гинекологии. Адгезивные процессы гениталий наиболее ярко проявляются трубно-перитонеальным бесплодием и тазовыми болями, при этом только один метод лечения таких пациенток – хирургический – является продуктивным. По сути проблемы трубно-перитонеального бесплодия и спаечных процессов органов малого таза являются двумя сторонами одной медали.

Образование спаек после операций на органах брюшной полости является одним из частых осложнений в хирургической практике и составляет по данным разных авторов 55 - 99% [1, 20, 66, 74, 78, 88, 119, 150, 175, 198, 226]. По мнению некоторых авторов до 30% трубно – перитонеального бесплодия являются последствиями аппендэктомии [88, 156].

Несомненно, эндоскопическая хирургия даёт лучшие результаты, чем вмешательства традиционным доступом и способствует снижению частоты образования послеоперационных спаек. Однако, и такие малоинвазивные операции, особенно на неблагоприятном преморбидном фоне, приводят к образованию спаечных процессов различной интенсивности [77, 100, 117, 218, 238, 279, 286, 296, 303, 306]. Последние, являясь результатом нарушения процессов репаративной регенерации в послеоперационном периоде, ведут к рубцово-склеротическим изменениям оперированного органа, приводят к нарушению проходимости маточных труб или их функциональной активности, вызывают трубно-перитонеальное бесплодие, диспареунию, синдром тазовых болей, нарушения вегетативной и центральной нервной системы, а так же дисфункцию соседних органов [87, 112, 124, 218, 200, 278]. Нередко эффективность операций по коррекции эндокринного бесплодия нивелируется возникновением после них в области придатков матки спаечного процесса. В таких случаях, даже при восстановлении в результате операции овуляторных менструальных циклов, создаются условия для трансформации эндокринной формы бесплодия в трубно-перитонеальную [11, 34, 66, 175, 198, 258, 291].

Профилактика послеоперационных воспалительных заболеваний и, как следствие их развития, образования послеоперационных спаек являются проблемами, с которыми более ста лет ведут упорную борьбу хирурги разных специальностей во всем мире. В результате изучения этой проблемы выдвинуто множество теорий о причинах и патогенезе образования послеоперационных спаек. Выдающимся специалистам в области борьбы с послеоперационными спайками М.Р. Diamond и А.Н. De Cherney (1997) принадлежат следующие

слова: «тазовые спайки являются камнем преткновения для хирургов, которые производят реконструктивно - пластические операции на гениталиях».

Согласно классификации ВОЗ, брюшинные спайки подразделяются на: спайки брюшной полости (стенки), диафрагмы, кишечника, сальника, желудка и мужского таза. В отдельном пункте выделены тазовые спайки у женщин, что подчеркивает особую важность этого заболевания. Кроме того, выделены кишечные спайки с непроходимостью и бесплодие, связанное с перитубарными спайками [13, 86, 289].

Исторически сложилось, что послеоперационные спайки впервые были описаны хирургами, так в 1793 году Hunter описал случаи внутрибрюшинных сращений после огнестрельных ранений. В 1849 году Пирогов Н.И. описал спаечную кишечную непроходимость и произвел операцию для ее устранения.

Все последующие годы ученые всего мира описывали, создавали теории этиопатогенеза, классифицировали спайки. Среди наиболее важных следует отметить следующие:

- В 1919 году Hertzler A.E. сделал вывод о том, что спайки формируются за счет фиброза;
- В 1969 году L.E. Raft сообщил, что у 86% пациенток со спайками брюшины в анамнезе отмечены операции в брюшной полости. По мнению автора, аппендэктомия и гинекологические операции являются наиболее частыми причинами, приводящими к образованию клинически значимых послеоперационных спаек. В другой работе M.A. Weibel и G. Majno, проводя патоморфологическое исследование, в 67% случаев обнаружили спайки в брюшной полости у лиц, перенесших однократную лапаротомию, а у тех, кто перенес несколько абдоминальных операций, этот показатель увеличивался до 93%. По данным С.Н. Хунафина, причиной спаечной болезни в 99% случаев являются ранее перенесенные операции в брюшной полости, а по мнению Р.А. Женчевского - в 86,5% .

- В 1967 году Swolin K. впервые ввел повторную лапароскопию “photolaparoscopy” для изучения послеоперационных спаек, подробно описал свою методику и результаты исследования. Так возник новый вид оперативного вмешательства под названием контрольной, или повторной, лапароскопии (в англоязычной литературе эта процедура описывается под названием “second-look laparoscopy”), а K. Semm (1990) назвал ее “second-look pelviscopic surgery” [279, 285, 286].
- В 1982 году M.V. Surrey и S. Friedman производили контрольную лапароскопию через 6-8 недель и через 6 месяцев после операции, при этом они обнаружили перитонеальные спайки в 71% и 83% случаев, соответственно. Позже J.F. Daniel и D.E. Pittaway сообщили о 96% и 100% частоте тазовых спаек, что было выявлено при контрольной лапароскопии через 4-6 недель после операции [13, 86].
- Holtz G. (1984) опубликовал крупные обзоры по послеоперационному образованию спаек у гинекологических больных.
- Женчевский Р.А. сформулировал теорию патогенеза образования послеоперационных спаек, связанную с повышенной склонностью к «спайкообразованию».

В научную литературу термин "спаечная болезнь" впервые введен Е. Рауг, который все спайки брюшной полости делил на физиологические (бессимптомные) и патологические (безудержно растущие).

Наибольший интерес для оперативной гинекологии в настоящее время представляют работы О.А. Мынбаева (1997), который выявил, что патофизиологические механизмы образования послеоперационных спаек обусловлены действием факторов трех групп: 1. Механические факторы (чужеродные материалы, узлы ниток, а также «шероховатость» поверхности оперированного органа) вызывают локальное замедление перистальтики органов брюшной полости. 2. Адгезивные факторы (выпотевание и коагуляция серозно-геморрагического экссудата, кровотечение и наличие сгустков крови, локальное снижение фибринолитической активности ткани и перитонеальной

жидкости, повышение свертывающего и антифибринолитического потенциала перитонеальной жидкости) создают условия в брюшной полости для образования и персистирования фибринозных сращений. 3. Гуморальные и клеточные факторы, к которым относятся иммунокомпетентные клетки, белки, медиаторы воспаления и биологически активные вещества. Происходит длительная активация перитонеальных фагоцитов и избыточное накопление свободных радикалов кислорода в перитонеальной жидкости с высоким содержанием полиморфноядерных лейкоцитов в течение длительного времени, низком содержании макрофагов, что наблюдалось в случаях образования грубых послеоперационных спаек. В результате взаимодействия клеточных и гуморальных факторов происходит преобразование фибринозных сращений в фиброзные соединительнотканые спайки.

В литературных данных и опубликованных результатах многоцентровых исследований показана высокая частота образования послеоперационных спаек после реконструктивных операций по восстановлению репродуктивной функции женщин [27, 66, 76, 77, 103, 117, 195, 204, 259, 282, 289, 297, 301, 306].

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что процент образования послеоперационных спаек колеблется от 55 до 95 и зависит от заболевания, характера оперативного вмешательства, операционного доступа, использованных методов профилактики и технических средств. Так, результаты контролируемых исследований в эксперименте показали, что спайки значительно чаще образуются после операций путем лапаротомии, чем при лапароскопических операциях [87, 88, 160, 218, 262, 285, 289, 296].

Лапароскопическая хирургия внесла стремительные перемены в повседневную хирургическую практику, которые без преувеличения можно назвать революцией. Появление лапароскопической хирургии по значимости

можно сравнить с внедрением оперативных микроскопов, обеспечивших развитие микрохирургических техник [2, 64, 65, 88, 117, 126, 169, 181, 246].

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. Поэтому основные вопросы лечения и предупреждения послеоперационного спаечного процесса являются весьма актуальными для всех эндохирургов в клинике женского бесплодия [1, 6, 7, 8, 68, 88, 100, 169, 180, 226, 232].

1.3. Этиопатогенетические факторы спайкообразования

Формирование спаечных процессов органов малого таза с нарушением функции маточных труб чаще всего бывают связаны с перенесенными воспалительными заболеваниями органов малого таза и оперативными вмешательствами в анамнезе (особенно органоуносящими, выполненными традиционным доступом), но могут быть сопряжены с изменениями соотношения половых гормонов, аноргазмией, изменениями в системе простагландины – простациклины – тромбоксан А₂, гиперандрогенией, хроническим стрессом, генитальным эндометриозом, возможно существование врождённых спаек [103, 122, 145, 193, 291]. Наиболее значимую причинно-следственную связь спаечные процессы органов малого таза и трубно-перитонеальное бесплодие имеют, безусловно, с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий и перенесенными оперативными вмешательствами [1, 11, 34, 74, 75, 150, 160, 176, 185, 191, 226, 227, 274, 301].

Основными клиническими проявлениями послеоперационных спаек в оперативной гинекологии являются трубно-перитонеальное бесплодие, боли в

нижних отделах живота и пояснице, или «тазовые боли» и диспареуния [122, 138, 162, 304, 306].

Этиологические факторы, способствующие образованию послеоперационных спаек, весьма разнообразны, существует мнение о полиэтиологичности формирования послеоперационных спаек [20, 74, 75, 88, 160, 191, 199, 204, 259, 288]. Ряд авторов считает, что повышенная склонность к возникновению спаек связана с наследственной предрасположенностью у лиц с фенотипом быстрого ацетилирования, конституциональными особенностями организма и индивидуальной склонностью к спайкообразованию из-за аутоиммунной сенсibilизации брюшины [64, 78, 150, 160, 192, 227]. При проведении оперативных вмешательств органы брюшной полости подвергаются разнообразным повреждающим воздействиям, вызывающим деструктивные изменения с последующей воспалительной реакцией брюшины и ткани оперированного органа. Изучению различных интраоперационных факторов, способствующих образованию спаечного процесса, посвящены многочисленные исследования как отечественных, так и иностранных авторов.

М. Гринберг и Н.Х. Лоэрсон (1986), выделили следующие интраоперационные факторы спайкообразования: 1) ишемия; 2) высыхание поверхности брюшины; 3) наложение швов; 4) кетгутовые или хромированные швы; 5) заплатки из сальника; 6) натяжение брюшины; 7) сгустки крови, оставшиеся в брюшной полости; 8) продолжительная операция; 9) использование грубых инструментов при операциях на придатках матки.

Все перечисленные факторы вызывают сначала ишемию и некроз тканей, а затем - воспалительный процесс. Инфекция, чужеродное тело, реактивный шовный материал и химические вещества также вызывают воспалительную реакцию брюшины, а комбинация или последовательное воздействие нескольких факторов, усиливают друг друга [169, 176, 186, 193, 204, 259, 268, 282, 288, 301, 304].

Мынбаев О.А., 1997, в результате обследования 1115 пациенток после гинекологических операций, установил, что применение эндоскопического метода сокращает образование послеоперационных спаек в среднем на 13%, со степенью снижения частоты спаек на 16,3% и выраженности их соответственно – на 19,3% и 26% по сравнению с традиционными доступами. Автор также показал, что среди основных принципов профилактики образования послеоперационных спаек важное значение имеет техника операций: максимальное снижение травматичности операции; тщательный гемостаз; применение точечной биполярной коагуляции; увлажнение открытых серозных поверхностей; предупреждение ишемии тканей; тщательное промывание брюшной полости после операции; применение средств, препятствующих развитию спаек.

В результате проведенных операций на органах малого таза все органы женской репродукции могут быть вовлечены в спаечный процесс. По данным трех исследовательских групп – группы по изучению спаек (ASG, 1983), группы по изучению барьера «интерсид» (ABSG, 1989) и группы оперативной лапароскопии (OLSG, 1991) после реконструктивных операций на органах малого таза наиболее частым местом локализации спаек являются яичники – 59 – 77 % клинических наблюдений. Маточные трубы – в 16 – 20% случаев, тело матки – в 0 – 8%, позадиматочное пространство – в 2 – 7% вовлекаются в спаечный процесс. В связи с этим, хирургами и гинекологами изыскивались различные методики, с помощью которых предполагалось снизить частоту послеоперационного образования спаек. В настоящее время ведущее место среди хирургических методик в гинекологии по праву занимает оперативная лапароскопия. С внедрением в практику эндоскопической методики оценки спаечного процесса другие методы потеряли в этом плане свою актуальность [18, 65, 73, 110, 111, 126, 127, 148, 279, 282, 285, 287].

В хирургии и гинекологии одним из противопоказаний к лапароскопии до недавнего времени считалась спаечная болезнь органов брюшной полости,

что обосновывалось опасностью повреждения фиксированных петель кишечника к передней брюшной стенке и ограниченностью осмотра брюшной полости из-за спаек. Однако, в связи с постоянным совершенствованием эндоскопических технологий, сегодня это противопоказание считается весьма относительным, требующим лишь применения дополнительных мер предосторожности от хирурга [8, 65, 73].

Заболеванием, которое в последнее время встречается все чаще и сопровождается развитием выраженного спаечного процесса в малом тазу является эндометриоз. Японское общество акушеров - гинекологов по профилактике спаечного процесса в 1992 г. опубликовало исследования, в которых показано, что при контрольной лапароскопии спаечный процесс после операций по поводу эндометриоза обнаружен в 50% случаев при применении противоспаечных барьеров и в 82% наблюдений без их использования. Исследования ведущих эндометриологов России Л.В. Адамян, Э.Р. Ткаченко, Е.Л. Яроцкой доказывают колоссальную роль генитального эндометриоза в развитии обширных спаечных процессов органов малого таза.

Многолетние клинические наблюдения показали, что бесплодие адгезивной этиологии у женщин в значительной степени связано и с перенесенными воспалительными заболеваниями [15, 32, 61, 99, 106, 138, 146, 205, 212]. Органические поражения маточных труб связаны чаще всего с последствиями острых и в большей степени хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. При этом более чем у 36,6 % женщин, страдающих хроническими заболеваниями репродуктивных органов, установлены изменения в иммунной системе [172, 196, 213, 225, 305].

К развитию спаечного процесса в малом тазу приводят множество факторов, но воспалительные заболевания, являющиеся следствием сексуально-трансмиссивного инфицирования, занимают одно из первых мест [114, 138, 146, 218]. По данным литературы, у половины больных с воспалительными

заболеваниями органов малого таза и нижних отделов половых путей обнаруживается хламидийная инфекция [15, 61, 114, 122].

Доказана высокая частота сочетания наличия хламидийных антител в сыворотке крови и нарушения проходимости маточных труб. Из этого следует, что включение антибиотиков в комплекс послеоперационной реабилитационной терапии при трубно-перитонеальном бесплодии является весьма желательным, при этом необходимо учитывать данные о СТЗ в анамнезе у пациенток.

Воспаление придатков матки – наиболее частое гинекологическое заболевание среди женщин. За последние 5 лет заболеваемость воспалением внутренних половых органов возросла на 30,5% [99, 122, 232].

Важная роль в патогенезе воспалительных заболеваний придатков матки отведена состоянию интерфероновой системы и продукции эндогенных цитокинов [10, 82, 99, 106, 109, 164, 206, 225, 236, 261].

Преобладающая форма воспалительных заболеваний внутренних половых органов – хроническое воспаление придатков матки. Для него характерна не только высокая частота, но и многообразие осложнений: стойкий болевой синдром у 21-80 % больных; непроходимость маточных труб и бесплодие у 15-85 % женщин [82, 106, 138, 162, 304, 306].

Хотя воспаление придатков матки обычно является местным процессом, в нем участвует сердечно-сосудистая, нервная и другие системы, развиваются иммунные дисфункции. В результате изменений, возникших в этих системах, появляются новые элементы в патогенезе ХВПМ, не имеющие отношения к первичному очагу. ХВПМ, продолжаясь годами, приобретает характер полисистемного заболевания [21, 62, 142, 200, 208].

Макроскопически изменения МТ при хроническом воспалении проявляются деформацией трубы, наличием изгибов, утолщением, укорочением, уплотнением, происходят изменения в фимбриях вплоть до

полной облитерации и непроходимости воронки трубы, образование гидро- и сактосальпинксов [77, 80, 99, 115, 136, 175, 176, 246, 291].

Общеизвестным признаком хронического сальпингита является наличие спаечного процесса в области придатков матки. Сращения, обнаруживаемые после первого проявления сальпингита, как правило, нежные, мембранозного или тяжистого типа. Плотные околотубарные складки, чаще наблюдаемые после рецидивов заболевания, искажают очертания трубы, вызывая ее перегибы и скручивания, тем самым деформируя просвет [61, 82, 99, 106].

Хроническому сальпингиту часто сопутствует хронический эндометрит, в воспалительный процесс вовлекается и яичник. Он фиксируется, окутывается спайками, что приводит к нарушению овуляции и транспорта яйцеклетки [32, 77, 82, 99, 116, 122, 133, 198].

Описанные анатомические изменения маточных труб даже без нарушения проходимости могут приводить к нарушению их сократительной активности и рецепции гормонов, неполноценности ресничного эпителия трубы [162, 304, 306]. Спаечный процесс еще более затрудняет механизм захвата яйцеклетки, мешая сокращениям трубы или создавая препятствия на пути транспорта яйцеклетки.

Кардинальным патогенетическим признаком воспалительной реакции является расстройство кровообращения. Изменения гемоциркуляции наиболее выражены на уровне микроциркуляторного и венозного русла [38, 39, 40, 80, 136, 175, 176]. При ХВПМ формируется длительная ишемия органов, прогрессируют дистрофические изменения в стенке МТ [62, 157, 212].

В настоящее время приоритет в диагностике ХВПМ принадлежит лапароскопии, позволяющей визуально оценить степень нарушений и своевременно произвести хирургическую коррекцию выявленных изменений органов малого таза [1, 65, 77, 88, 92, 115, 127, 137, 147, 169, 178, 179, 188, 220, 227, 230].

Несомненно, следует отнести к врачебным ошибкам чрезмерно длительное обследование, необоснованное многократное и многолетнее безуспешное лечение больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза без верификации диагноза. Подобная недальновидная тактика ведения больных фертильного возраста самым неблагоприятным образом влияет на их репродуктивный потенциал, увеличивая многочисленные ряды бесплодных женщин с глубокими, порой необратимыми изменениями гениталий на фоне обширного спаечного процесса органов малого таза.

1.4. Патогенетическая роль иммунологических механизмов

Иммунная система является одним из важнейших факторов, регулирующих постоянство внутренней среды организма. Однако, ее нормальное функционирование невозможно без обширного комплекса приспособлений, обеспечивающих устойчивость покровных тканей (кожи, слизистых) и целостность гистогематических барьеров [41, 81, 95, 96, 135, 141, 173, 188, 201, 239, 285]. Системе локального иммунитета нередко принадлежит определяющая роль в предупреждении различных заболеваний, в том числе и спаечных процессов органов малого таза.

Значительный прогресс в изучении клеточных и молекулярных основ развития и функционирования иммунной системы позволил существенно изменить представления о роли иммунных механизмов в патогенезе многих заболеваний, в том числе генитального тракта. Поэтому изучение состояния местных факторов защиты имеет большое значение для усовершенствования диагностики, лечения и профилактики заболеваний половой системы, в том числе адгезивных процессов органов малого таза [209, 221, 302].

Закономерности регуляции иммунной системы в процессе формирования спаечных процессов в настоящее время остаются практически не исследованными.

Брюшина, покрывающая органы брюшной полости и малого таза,

участвует в поддержании гомеостаза путем участия в процессах водно – электролитного обмена. Кроме того, она выполняет защитную функцию, отграничивая воспалительные очаги. Одним из компонентов, обеспечивающих защитные свойства брюшины, являются макрофаги [81, 107, 108, 135, 211, 214, 220, 299].

Различают резидентные макрофаги (долгоживущие клетки монобластного генеза) и перитонеальные макрофаги (стимулированные). Резидентные макрофаги являются сигнальными клетками, которые первыми улавливают нарушения внутритканевого гомеостаза и транслируют информацию об этом другим клеточным системам.

Стимулированные макрофаги – производные моноцитов, образуются в брюшной полости после введения чужеродных веществ (крахмал, глюкоза, микробные агенты) и входят в состав перитонеального экссудата [211, 220].

В брюшной полости человека обычно содержится от 5-20 до 40 мл серозного экссудата, объём которого подвержен значительным колебаниям в зависимости от физиологического состояния организма. На первый взгляд, ПЖ является как бы смазочным материалом между париетальным и висцеральным листками брюшины, предупреждающим их слипание, но присутствие в нем клеточных элементов и различных биологически активных веществ превращает ПЖ в одну из важнейших динамических функционально активных сред организма; в ней содержится большое количество плазматических белков в концентрациях, составляющих примерно 50 % от их концентрации в плазме [95, 96, 107, 144, 161, 186, 210].

В ПЖ присутствуют различные свободно флотирующие клетки: макрофаги, слущенные мезотелиальные клетки, лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, а в воспалительном экссудате - большое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов. Источниками свободных МФ являются млечные пятна сальника, откуда они мигрируют в брюшную полость. Из сосудов сальника мигрируют в ПЖ лимфоциты.

При воспалительной реакции или после операции из кровеносных сосудов в ПЖ поступает большое количество ПЯЛ, а слущенные мезотелиальные клетки превращаются в фибробласты [64, 88, 95, 97, 98]. При физиологическом состоянии в ПЖ содержатся в основном резидентные МФ, лейкоциты, ПЯЛ и другие клетки, но клеточный состав ПЖ постоянно меняется. Точных исследований, регламентирующих содержание тех или иных клеток в ПЖ, в литературе не найдено.

В периоде послеоперационного заживления раны иммунная система реагирует острой экссудативной воспалительной реакцией с последующим развитием репаративной регенерации тканей, что зависит от объема операционной раны и наличия в ней инфекционного агента [22, 31, 36, 96, 97, 104, 116, 153, 158, 205, 212].

По мнению В.А. Липатова и соавт. (2002), при повреждении брюшины можно выделить пять фаз адгезиогенеза:

1. Реактивная фаза (первые 12 часов) - клинически и морфологически проявляется признаками шока, определяется повреждение брюшины.
2. Фаза экссудации (1-3 сутки). Процессы экссудации превалируют над другими процессами воспаления. Повышается проницаемость сосудистого русла, что способствует выходу в свободную брюшную полость перитонеальных малодифференцированных полипотентных клеток, клеток воспаления и жидкой части крови, содержащей фибриноген.
3. Фаза адгезии (3 сутки). Выпадение фибрина на поврежденных поверхностях, их склеивание. Полипотентные клетки брюшинного экссудата дифференцируются в фибробласты, которые продуцируют коллаген.
4. Фаза молодых сращений (7-14 сутки). Образуются рыхлые, содержащие недостаточное количество коллагена, спайки. Происходит новообразование сосудов в спайке и миграция в нее гладкомышечных клеток.
5. Фаза зрелых сращений (14-30 суток). Образуются плотные соединительно-

тканые спайки за счет продукции и уплотнения коллагена, редукция капиллярного русла, перикалибровка сосудов [20].

Пусковым моментом образования послеоперационных спаек является повреждение (механическое, термическое, химическое и др.) брюшины, которое приводит к ишемии, способствующей снижению местной фибринолитической активности ткани с последующей воспалительной реакцией.

Существует множество факторов, способных произвести или усугубить повреждение брюшины. К ним относятся длительность, травматичность операции, чрезмерная коагуляция тканей, попадание инородных тел в рану и др.

Однако при этом необходимо наличие одного из следующих предрасполагающих факторов: ишемия тканей, которая может быть обусловлена избыточным наложением швов, сосудистой недостаточностью при натяжении брюшины: некроза тканей из-за деваскуляризации, чрезмерной коагуляции или вследствие ишемии; наличия сгустков крови в брюшной полости или кровотечения из раны; воспалительного процесса, вызванного инфекцией или однородным материалом [20, 27, 65, 67, 75, 88, 126, 175, 193, 218, 246, 247, 286].

Воспалительная реакция после травмы брюшины регулируется при участии эндогенных химических медиаторов с активацией систем кининов, компонентов комплемента, простагландинов и систем свертывания крови под контролем иммунокомпетентных клеток.

При этом происходят выпотевание серозно-геморрагического экссудата через поврежденную поверхность брюшины, коагуляция белковых компонентов и образование фибринозных сращений между органами брюшной полости.

Подобная трактовка патофизиологии образования ПС была обоснована Н. Ellis (1963), A.S. Gervin и соавт. (1973), R.F. Vakmann и соавт. (1976), которые установили связь между травмой брюшины, ишемией, снижением фибринолитической активности ткани и образованием ТПС.

На ранних фазах воспаления важнейшую роль играют тучные клетки, ПЯЛ и МФ, которые взаимодействуют друг с другом не только через клеточные медиаторы, но и посредством прямых межклеточных контактов.

Клеточные взаимодействия регулируют (индуцируют или ингибируют) хемотаксис, размножение и функцию клеток инфильтрата. При этом обнаруживается активация как секреторной, так и фагоцитарной функции клеток [36, 81, 95, 96, 97, 104, 116, 153, 158, 205, 212]. В фазу микроциркуляторной реакции ведущую роль играют, по-видимому, тучные клетки и тромбоциты. Они являются источниками и генераторами фактора, активирующего тромбоциты (PAF), который воздействует на ПЯЛ, МФ, эозинофилы и сами тромбоциты (активируя их хемотаксис, агрегацию, продукцию супероксидных анионов, лейкотриенов, монокинов др.).

В нейтрофильной фазе воспаления особое значение приобретает популяция ПЯЛ (иногда эозинофилов), которые устремляются в область первичного повреждения. Продукты этих клеток активируют систему комплемента, хемотаксис, взаимодействуют с иммуноглобулинами G и A, калликреин-кининовой системой, системами свертывания и фибринолиза, фактором Хагемана, с МФ, ЛЦ, ФБ и тучными клетками. Появлению эозинофилов способствуют тучные клетки, которые выделяют фактор хемотаксиса ЭФ в результате происходит скопление эозинофилов, которые инактивируют БАВ, а также выделяют ТАП и плазмин [22, 81, 95, 104, 116, 153, 158, 205, 212].

Начиная с макрофагальной фазы воспаления, ведущую роль в процессах репаративной регенерации раны при патологическом адгезиогенезе играют перитонеальные МФ и продуцируемые ими медиаторы. Участие макрофагов в воспалительных реакциях многогранно. Активность послеоперационных МФ значительно выше по сравнению с оседлыми макрофагами: повышена фагоцитарная активность, дыхательная деятельность, они выделяют большое количество медиаторов воспаления и ферментов

(циклооксигеназу, липооксигеназу, активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, коллагеназу, эластазу, II-1, II-6, фактор некроза опухоли и т.д.) [20]. По мнению К.Е. Rodgers (1993), кинетика, с которой происходят эти изменения в функциях макрофагов отличается для каждого вида деятельности, показывая очень сложное межурегулирование.

Взаимодействие МФ с другими клеточными популяциями и межклеточным матриксом реализуется благодаря большому числу секретируемых макрофагами медиаторов - монокинов. В кооперации с ПЯЛ МФ осуществляют бактерицидную функцию и функцию детоксикации, очищают ткань от продуктов распада клеток и межклеточного матрикса путем фагоцитоза и внеклеточного лизиса с помощью секреции ферментов. МФ отграничивают очаг повреждения от окружающих тканей, последовательно формируя нейтрофильно-макрофагальный, макрофагальный и макрофагально-фибробластический барьеры, предшествующие образованию грануляционной ткани. Сопряжение воспаления, регенерации и фиброза реализуется, благодаря макрофагально-фибробластическому взаимодействию, играющему ключевую роль в регуляции роста и инволюции соединительной ткани, основанной на обратной связи между распадом и продукцией коллагена [81, 95, 96, 98, 104, 116, 153, 158, 205, 212].

Так, 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 [61, 98, 109, 138, 161, 205, 212].

В развитии фибробластической реакции регуляторную роль играют ЛЦ путем взаимодействия с МФ. При этом монокины активируют ЛЦ, лимфокины — МФ, стимулируя в обеих популяциях клеток выработку соответствующих факторов для ФБ. Последние сами секретируют ряд веществ (фиброкинов), оказывающих стимулирующее или ингибирующее

влияние на другие клетки, особенно на МФ. В кооперации с другими продуцируют компоненты межклеточного матрикса: коллагены I, III, V типов, гликозаминогликаны, фибронектин [95, 116, 153, 205, 212]. Кроме того, существуют доказательства того, что фенотип ФБ в патологических рубцах отличается от фенотипа фибробластов кожи и в нормальных рубцах. Такое предположение было высказано S.B. Russell и соавт. (1988) на основании зависимости пролиферативной активности келоидных и нормальных ФБ от присутствия ростовых факторов. J.D. Russell и соавт. (1978) также обнаружили, что изменение в ФБ синтеза коллагена происходит в ответ на воздействие гидрокортизона. По этой теории в процессе формирования келоидных и гипертрофических рубцов играют роль как общие, так и частные нарушения метаболизма и структуры коллагена. Изменения метаболизма и структуры коллагена в патологических рубцах в зависимости от их возраста могут быть обусловлены сменой в них популяционного состава фибробластов, имеющих различный фенотип.

Развитие и исход репаративного процесса зависит от локальной реакции клеток воспаления и состояния местного звена иммунитета, контролирующего дифференцировку клеток-предшественников в ФБ и регулирующего их активность [104, 116, 153, 212].

Экспериментальными исследованиями доказано, что ишемия является главным патогенетическим звеном в развитии послеоперационных спаек.

Любой дефект брюшины, независимо от площади, реэпителизируется достаточно быстро. При этом любая травма вызывает воспалительную реакцию брюшины, что сопровождается чаще всего образованием посттравматических спаек. Коагуляция и наложение швов на рану брюшины вызывают некроз ткани вследствие ишемии, реакцию на инородное тело и усиливают воспалительную реакцию, что является дополнительным фактором, участвующим в образовании послеоперационных спаек [64, 88, 116, 153, 205, 212, 215, 225, 236].

Ишемия ткани в большей степени, чем потеря мезотелия, препятствует абсорбции фибрина. Брюшина вследствие ишемии теряет свою фибринолитическую активность, что приводит к образованию фибриновых спаек. Установлено, что развитию перитонеальных спаек способствует ишемия тканей с последующей реперфузией сосудов кишечника даже при отсутствии операционной раны в брюшной полости [20, 75, 78, 150, 160].

Данные литературы свидетельствуют о том, что повышенное образование более массивных спаек сопровождается сочетанием следующих критериев: ростом популяции нейтрофилов и уменьшением популяции МФ на ранних сроках, а также ростом популяции МФ на более поздних сроках послеоперационного периода [211, 214, 215, 220, 238, 294].

Таким образом, в литературе отмечено, что содержание клеток в ПЖ в норме весьма вариабельно, что обусловлено постоянной сменой клеток. Это является адаптационным механизмом защиты, чутко реагирующим на внешние факторы и зависящим от общего состояния макроорганизма.

Известно, что действие любого повреждающего фактора вызывает активацию фагоцитов. Начальным звеном, выполняющим экстренные задачи, а именно очищение зоны повреждения от инфекции и продуктов распада аутологичных клеток, являются ПЯЛ. Эти клетки на начальной стадии заживления раны создают почву для прихода следующего звена клеток, участвующих в раневом процессе. Регуляция фагоцитарной функции ПЯЛ несовершенна, они в какой-то степени могут вызвать повреждение нормальной ткани, которое затем ликвидируется макрофагами. Более сложную роль в процессе заживления раны играет следующее звено фагоцитарных клеток — МФ, которые контролируют «генетически детерминированную программу репаративной регенерации» [22, 31, 36, 81, 95, 104, 116, 153]. Лц являются модуляторами функции фагоцитов в заживлении раны или в воспалительном процессе. Они продуцируют лимфокины, меняющие

подвижность ПЯЛ и МФ, а также регулируют многообразие других функций этих клеток.

Существуют и другие теории патогенеза послеоперационных спаек. Так, Р.А. Женчевский (1989) видит причину в повышенной склонности к «спайкообразованию». По мнению автора, к образованию спаек приводит наличие аутоиммунного компонента при воспалении брюшины или сенсibilизация организма антигенами (гаптенами), попадающими извне. При хроническом воспалительном процессе вследствие гипоксии возникает дистрофия ткани брюшины. Видоизмененный белок приобретает свойства антигена, к которому организм вырабатывает аутоантитела. Развитие фиброзных сращений является результатом явления патоиммунного компонента в воспалении брюшины. Образование послеоперационных спаек автор считает проявлением реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Несмотря на существующее множество мнений, остается открытым вопрос об индивидуальной предрасположенности к избыточному спайкообразованию. Некоторые исследователи отводят не последнюю роль аллергическому фону и наследственно детерминированному типу ацетилирования [74, 78, 135, 144, 222, 249].

Как известно дисбаланс локальной и системной продукции про- и противовоспалительных цитокинов имеет место при различных патологических состояниях. Однако закономерности цитокиновой регуляции адгезиогенеза практически не изучены.

Среди цитокинов следует выделить семейство интерлейкинов, которые способствуют кооперации иммунекомпетентных клеток, обеспечивая их взаимосвязь в иммунном ответе. Интерлейкины секретируются клетками различных типов: МФ, ПЯЛ, ФБ, моноцитами, эндотелиальными, дендритными клетками и воздействуют на различные виды клеток и системы организма. Секреция ИЛ-1 повышается при остром

и хроническом воспалении, что обуславливает острые симптомы воспалительного процесса. ИЛ-1 вызывает синтез белков острой фазы воспаления, компонентов комплемента, некоторых факторов коагуляции и ингибиторов протеазы, а также изменения в эндотелиальных клетках и ФБ, играющих важнейшую роль в процессе заживления ран [205, 212, 216, 217, 242, 253, 299].

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. Под действием ИЛ-1 в эндотелиальных клетках повышается синтез и выделение простагландинов, ингибиторов фибринолиза. Как известно последние являются посредниками воспалительных реакций. ИЛ-1 стимулирует выделение эндотелиальными клетками фактора активации тромбоцитов, который может вызывать острые аллергические и воспалительные реакции. ФАТ вызывает хемотаксис, агрегацию, секрецию и «респираторный взрыв» ПЯЛ, дифференцировку и обмен арахидоновой кислоты, а также способствует «респираторному взрыву» МФ. Кроме того, ИЛ-1 вместе с ИЛ-6 усиливают в клетках печени продукцию факторов свертывания, ингибиторов фибринолиза и некоторых белков острой фазы воспаления. ИЛ-6 также способствует усилению синтеза тканевого прокоагулянта [120, 136, 140, 148, 164, 167, 202, 206, 294, 305] .

Таким образом, ИЛ-1 как прямо, так и опосредованно через стимуляцию и синтез других различных факторов воздействует на различные стадии процесса заживления раны, играет важную роль в перестройке регенерированной ткани за счет активации синтеза фибробластами гликозаминогликанов, регулирует секрецию некоторыми видами клеток компонентов внеклеточного матрикса и протеаз, расщепляющих и перестраивающих эти компоненты. Наконец, ИЛ-1 индуцирует секрецию многих других цитокинов, участвующих в иммунном ответе [120, 121, 136, 140,

142, 148, 165, 210, 225, 234, 290]. Исследования 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.

В ПЖ, кроме интерлейкинов содержится множество других БАВ, которые участвуют во всех процессах, протекающих в рамках как локальной реакции брюшины на повреждение, так и реакции всего организма. Особенное место среди них принадлежит фактору некроза опухоли, секретируемому стимулированными МФ. Важная роль в иммунном ответе принадлежит цитокинам, получившим название интерферонов, которые не только обеспечивают взаимосвязь иммунокомпетентных клеток, но и действуют непосредственно на чужеродные объекты [163, 166, 187, 213, 271, 293].

В формировании перитонеальных спаек считается очевидным участие провоспалительных цитокинов. 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 [186, 206, 216, 241].

Фибробласты из спаек продуцируют противовоспалительный цитокин ИЛ-10 активнее, чем нормальные перитонеальные фибробласты. В ответ на воздействие провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α мезотелиальные перитонеальные клетки, в свою очередь, продуцируют хемокин ИЛ-8. Концентрация ИЛ-8 в перитонеальной жидкости возрастает многократно, привлекая в очаг воспалительного спайкообразования нейтрофилы.

В наибольшей степени исследована роль в спайкообразовании готовых факторов семейства 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. 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 [208, 209, 216, 217, 223, 229, 305].

Активация цитокинового каскада является ответом иммунной системы на повреждение различной этиологии, а повышение продукции ростовых факторов необходимо для репарации поврежденной ткани. Поэтому для своевременной оценки угрозы формирования спаек актуальны исследования, направленные на поиск соответствующих маркеров.

Значительно меньше известно о роли в процессе спайкообразования ИЛ-12 и ИФН- γ , однако усиление продукции этих цитокинов одновременно с усилением экспрессии генов ИЛ-1 β и ФНО- α , а также наличие корреляции между уровнем экспрессии гена ФНО- α и количеством ИЛ-12 и ИФН- γ согласуется с традиционным представлением об ИЛ-12 и ИФН- γ как активаторах продукции цитокинов Th1-типа, к которым относятся ИЛ-1, ФНО- α и ИФН- γ . ИЛ-12 и ИФН- γ одновременно с активацией Th1-лимфоцитов способны ингибировать продукцию цитокинов Th2-типа, к которым относятся ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10.

ФНО- α и ИЛ-1 являются стимуляторами продукции ИЛ-10, а ИЛ-10 – ингибитором экспрессии генов ФНО- α , ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов. Именно благодаря этой функции ИЛ-10 считается основным фактором, препятствующим развитию воспалительной реакции. 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 . Таким образом, одновременно осуществляется позитивная и негативная регуляция воспаления [33, 34, 120, 136, 141, 144, 182, 224, 235, 252, 253, 290, 300] .

Известно, что цитокины группы ТФР- β , являющиеся многофункциональными медиаторами роста и пролиферации клеток, воздействуют на интенсивность синтеза и гидролиза коллагена и фибрина. Таким образом осуществляется репаративная функция ТФР- β при повреждении тканей, и образование спаек является ее негативным последствием. Имеющиеся в литературе данные о тесной прямой корреляции между уровнями продукции ТФР- β_2 и ФНО- α , а также ТФР- β_2 и ИЛ-12 указывают на возможность взаимной экспрессии их генов, а также на взаимосвязь между индукцией воспалительной реакции и активацией роста соединительной ткани при образовании спаек в малом тазу [33, 34, 208, 209, 216, 217, 223, 229, 305].

Принимая во внимание данные об ингибирующем воздействии ТФР- β_1 на продукцию ИЛ-8 в эпителиоцитах, можно предположить, что ТФР- β_2 препятствует привлечению ИЛ-8 нейтрофилов в зону спайкообразования.

Активация экспрессии генов провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИФН- γ и ФНО- α может служить прогностическим критерием повышенной угрозы формирования спаек. Корреляционная зависимость между уровнями продукции цитокинов, активирующих или подавляющих воспалительную реакцию, либо трансформирующих рост клеток, указывает на наличие взаимообратной регуляции экспрессии генов при формировании спаек. Этот факт свидетельствует о потенциальной возможности снижения риска спайкообразования и регуляции процесса адгезиогенеза благодаря вмешательству в него на молекулярном уровне, в частности путем модулирования продукции цитокинов [33, 34, 217, 238, 260, 273].

К числу медиаторов воспаления следует отнести тканевой активатор плазминогена, секретируемый МФ и превращающий плазминоген в плазмин. Последний не только лизирует фибрин, но и активирует систему комплемента. Выделение ТАП тормозится глюкокортикоидами. Секреция ТАП сопряжена с процессом фагоцитоза [207, 215, 264]. Нестимулированные моноциты и МФ

обладают сравнительно низкой прокоагулянтной активностью, но при активации они усиленно синтезируют тканевой прокоагулянт, обладающий свойствами тромбопластина.

Такая реакция появляется при фагоцитозе или при стимуляции МФ [14, 29, 40, 107, 108, 221, 231, 293]. Особенно резко усиливается продукция макрофагами прокоагулянта в присутствии интактных Т-лимфоцитов и тромбоцитов. Из этого следует, что при иммунном ответе возрастает синтез прокоагулянта и ускоряется процесс свертывания крови. МФ и моноциты играют важную роль также и в регуляции фибринолитической активности крови. В мононуклеарах содержатся как активаторы (ТАП и др.), так и ингибиторы плазминогена. В нормальных условиях действие активаторов плазминогена преобладает над действием ингибиторов фибринолиза [96, 107, 161, 133, 139, 166, 182, 244, 252, 273].

Под влиянием антигенной стимуляции МФ происходит усиленный синтез и выброс в среду активаторов плазминогена и в процессе иммунного ответа, как правило, наступает депрессия фибринолиза, что, с одной стороны, объясняется быстрым расходом плазминогена и его активаторов, а, с другой, — выбросом из МФ дополнительных порций ингибиторов фибринолиза. ПЯЛ, ЭФ, базофилы и тучные клетки являются также источниками естественных антикоагулянтов, активаторов и ингибиторов фибринолиза [9, 21, 81, 95, 107, 134, 144, 161, 167, 202, 214, 216, 238, 242, 261].

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

Таким образом, изучение показателей системного и местного иммунитета у больных со спаечным процессом имеет важное значение для понимания природы адгезивного процесса, разработки и применения иммунокорректирующей терапии, адекватной выявленным нарушениям.

1.5. Современные методы лечения

Интенсивная терапия с использованием различных методов хирургии составляет основу лечения большинства пациентов с трубно-перитонеальным бесплодием спаечного генеза. Помимо использования традиционных методов, лечебная тактика у данной группы больных определяется превалированием тех или иных патологических изменений в организме (возникшие осложнения, нарушения иммунологического статуса и др.) [33, 34, 65, 115, 126].

Известно, что для успешного лечения необходимо создание достаточной концентрации лекарственного средства в патологическом очаге, которое достигается локальным применением препаратов. Однако большинство лекарственных препаратов при местном применении в терапевтических концентрациях без дополнительных методик, облегчающих проникновение препаратов в патологический очаг, обладают рядом существенных недостатков, среди которых наиболее значимым может быть быстрая элиминация препарата из очага воспаления и недостаточность терапевтического воздействия непосредственно в зоне поражения [24, 47, 59, 72, 83, 105, 123, 124, 212, 246].

С учетом этиологических факторов и патофизиологических механизмов формирования послеоперационных спаек для их предупреждения были предложены самые разнообразные методы. При этом механизм действия противовоспалительных препаратов и средств направлен в первую очередь на уменьшение воспаления и экссудации из раны, временное отграничение поверхности раны, предотвращение накопления фибрина в брюшной полости, ингибирование пролиферации фибробластов, лизилоксидазы и понижение

активности N-ацетилтрансферазы, а также на ферментативную защиту ткани от повреждения при гипоксии [160].

Мероприятия по предупреждению послеоперационных спаек условно разделяются на три группы: предохранительные меры во время операции, введение лекарственных препаратов и растворов в конце операции и в последующие дни с целью предупреждения послеоперационного спаечного процесса, своевременное восстановление перистальтики в послеоперационном периоде [1, 11, 20, 64, 88, 100, 160, 246].

Основными факторами профилактики послеоперационных спаек являются максимальное снижение травматичности операции, тщательный гемостаз, применение точечной коагуляции, 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 [20, 27, 64, 88, 112, 115, 226, 230, 262].

В настоящее время в литературе описаны многочисленные методы лечения и профилактики процесса адгезиогенеза, однако невысокая их эффективность стимулирует поиск всё новых и новых способов профилактики спайкообразования. Традиционное лечение включает санацию брюшной полости и малого таза от патологического содержимого, антибактериальную терапию, применение кортикостероидов, антигистаминных, сосудосуживающих, ферментных препаратов [71, 110, 163, 165, 186, 118, 89, 106]. Недостатками такой терапии часто являются аллергические реакции, рецидивирование, затяжное течение и хронизация воспаления, низкая эффективность лечения.

В течение последних 20 лет интенсивно проводятся исследования по разработке и изучению эффективности различных противоспаечных средств барьерного типа, которые действуют благодаря трём основным механизмам:

гидрофлотации, скольжению и механическому разделению поверхностей [20, 100, 233, 243, 282, 284, 287, 291].

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. По принципу гидрофлотации действуют декстраны, впитывающие воду. Однако неблагоприятные эффекты, связанные с побочным действием декстранов (анафилактический шок, возможность образования асцита, развития отёка лёгких), значительно сузили показания к использованию этих средств [20, 64, 88, 193, 195, 200].

По принципу “скользящих жидкостей” действуют раствор целлюлозы, гиалуроновой кислоты. Вследствие вязкости этих жидкостей происходят “расслоение” и скольжение относительно друг друга участков повреждённой ткани, что предупреждает их слипание на время реэпителизации. Эти препараты находятся в стадии разработки, имеются лишь единичные данные об их эффективности в эксперименте при операции на маточных рогах у лабораторных животных [190, 230, 269, 297].

Эффективным способом предупреждения спаек является физический барьер, который помещают между двумя соседними поверхностями. Противоспаечная эффективность подтверждена в клинике для барьерных материалов, таких как интерсид, фибриновый клей и плёнки из фибрина [192, 204, 233]. Интерсид является рассасывающимся противоспаечным барьером. В литературе имеются многочисленные данные, касающиеся его использования с целью предупреждения образования спаек [192, 199, 233, 243].

В настоящее время на основании клинико-экспериментальных исследований разработаны способы применения фибринового клея при операциях на матке, маточных трубах, яичниках, а также при закрытии дефектов брюшины после коагуляции очагов эндометриоза [64, 88, 160, 230].

Для предотвращения возникновения спаек было предложено введение антикоагулянтов, новокаина, преднизолона, фибринолизина с гидрокортизоном. Однако все эти методы не надежны и имеют массу нежелательных побочных эффектов, что делает их неприемлемыми для широкого использования. Протопорфирин, папаин и папаза, гиалуронидаза, нестероидные противовоспалительные средства, гепарин, 5-фторурацил, пентоксил и метилурацил были использованы также без особого успеха и не нашли достаточно широкого применения в хирургии [64, 74, 75, 78, 88, 119, 150, 160].

Эффективность применения препаратов с возможным противовоспалительным действием значительно ограничена вследствие труднодоступности участков с пониженным кровообращением, в которых и возникают спайки.

Внедрение эндоскопической техники в хирургию произвело революционные изменения в изучении этой проблемы. Возник новый вид оперативного вмешательства под названием контрольной, или повторной, лапароскопии, которая производится на разных сроках послеоперационного периода. Контрольная лапароскопия позволила объективно оценивать спаечный процесс, измерять площадь пораженного органа, четко провести учет и классификацию спаек в брюшной полости и малом тазу. Особое значение лапароскопия имеет при операциях по поводу трубно-перитонеального бесплодия.

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 [257, 268, 416, 435].

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 [248, 97, 90, 91, 388, 426, 324, 421, 472].

Явления иммунодефицита усугубляют антибактериальные, противовоспалительные препараты, анестетики и некоторые другие лекарственные средства. Нарушения в системе иммунитета создают благоприятные условия для активации условно-патогенной флоры, снижают эффективность проводимой терапии, что способствует затяжному течению болезни и развитию осложнений [44, 52, 59, 31, 223, 481, 428, 435].

В связи с этим, восстановление функциональной полноценности иммунной системы является важной частью комплексной терапии спаечного процесса различной степени тяжести. Решение проблемы зависит от ключевых направлений иммунологии: иммунодиагностики, иммунопрофилактики и иммунореабилитации и должно базироваться на современных представлениях о механизмах иммунорегуляции, в которых главная роль отводится межклеточным взаимодействиям и продукции короткодистантных медиаторов иммуногенеза.

Наличие активной системы местного иммунитета брюшной полости и перитонеальной жидкости обуславливает возможность местного применения иммуномодулирующих средств [374, 261, 351]. Использование иммуностропных средств, а также локального применения физических методов лечения приводит к улучшению показателей течения спаечного процесса, иммунологической резистентности, 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, ведущую роль в обеспечении которого играют перитонеальные макрофаги и продуцируемые ими медиаторы [33, 34, 124].

Муромский Ю.А., Медвенский Б.В. (1982, 1987 гг.) приводят данные об эффективности применения в комплексной терапии Т-активина, левамизола, продигозана, миелопида 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 [141, 142, 143].

Так, с целью восстановления нарушенных функций иммунной системы и ускорения процессов репарации в клинике успешно используются ликолипид, миелопид, полиоксидоний и другие препараты для системного введения.

В последние годы в центре внимания современной клинической иммунологии находятся и другие регуляторные пептиды - цитокины. Установление природы, структуры, механизмов действия многих цитокинов открыло возможности для их широкого применения в практической медицине для лечения различных заболеваний и осложнённого раневого процесса [73, 90, 234, 101, 446, 255].

Однако, регуляторные пептиды, как короткоживущие продукты короткодистантного действия, оказывают желаемый эффект при условии их высокой локальной концентрации, а их системное назначение может сопровождаться развитием побочных эффектов [73, 114, 190, 350, 457, 422, 255]. Поэтому одним их наиболее перспективных методов лечения является локальное применение цитокинов [10, 24, 25, 47, 48, 59, 83, 123].

В этих процессах экзогенно введенные пептиды могут выполнять двойственную функцию. С одной стороны, инициировать миграцию клеток крови в послеоперационную рану, стимулировать кислородный метаболизм и фагоцитоз, с другой, способствовать ускорению наступления фазы

регенерации. В литературе описаны случаи местного применения индивидуальных цитокинов с целью регуляции заживления ран. Так, ускорение заживления ран (трофических, инфицированных, ожоговых и др.) отмечалось при лечении мазями, содержащими интерфероны, Беталейкин [53, 73, 43, 100, 193].

Однако, согласно данным Ковальчука Л.В., Ганковской Л.В. (1998, 2000, 2002), локальное использование комплекса цитокинов заданной специфичности, а не отдельных пептидов, дает возможность более разносторонне корректировать спектр репаративных процессов.

В данном случае эффекты ЦК направлены не только на ИКК (макрофаги, Т-лимфоциты и др.), но и на клетки, непосредственно участвующие в процессах регенерации поврежденной поверхности: эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты и др. Использование цитокинов при оптимальном их соотношении позволяет уменьшить, а в ряде случаев избежать развития тяжелых осложнений, сопровождающих патологические процессы, создать достаточно высокую концентрацию их в очаге деструкции, направлено воздействовать на определенные стадии воспаления [49, 99, 193, 101].

Будущее локальной иммунотерапии связывают с комбинированным применением пептидов в физиологических дозах, т.к. в организме их регулирующее действие на клетки-мишени определяется не индивидуальным пептидом, а их композицией.

На кафедре иммунологии РГМУ был разработан новый лечебный принцип аутоцитокинотерапии, основанный на местном применении комплекса цитокинов, полученного при культивировании лейкоцитов периферической крови пациента. Однако у людей с компрометированной иммунной системой наблюдается изменение выработки ряда цитокинов, что делает неэффективным применение аутолимфокинотерапии.

Одним из препаратов, позволяющим избежать этих негативных эффектов является Суперлимф, разработанный на кафедре иммунологии РГМУ и

являющийся естественным комплексом природных цитокинов, секретируемых при культивировании ФГА – стимулированных лейкоцитов периферической крови человека или свиньи, включающий ИЛ-1, ФНО- α , МИФ, ИЛ-6, ТФР β_1 , ТФР β_2 и др. в их естественном соотношении [24, 25, 46, 47, 48, 49, 51].

Изучение иммунобиологических эффектов Суперлимфа подтвердило, что действие препарата имунотропно и связано с модуляцией реакций, управляемых цитокинами первой фазы воспаления. При этом иммунорегуляторное действие Суперлимфа реализуется путем влияния на пролиферацию и дифференцировку, а также на функциональную активность Т-лимфоцитов [24, 25, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56]. В большинстве клинических наблюдений отмечена тенденция к повышению числа дифференцированных В-лимфоцитов, нарастание уровня IgA, IgM и IgG, а также нормализация цитокинового статуса (снижение уровня циркулирующего ИФН и восстановление ИФН- α и γ продуцирующей способности лейкоцитов). Таким образом, важным аспектом действия комплекса цитокинов является регуляция иммунных и репаративных процессов [46, 47].

Большие возможности в улучшении результатов терапии спаечного процесса органов брюшной полости и малого таза открывает использование в программах хирургического лечения локальной иммунокоррекции.

В доступной литературе нет данных о применении препаратов иммунорегуляторных пептидов и эндоскопических методов лечения, в том числе лапароскопии в сочетании с гидросонографией, что обосновывает актуальность изучения механизмов и эффективности данного способа при лечении спаечного процесса органов брюшной полости и малого таза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из поставленных задач, был проведен ретроспективный анализ 2798 клинических наблюдений пациенток с бесплодием, состоящих на диспансерном учете в Центре планирования семьи и репродукции и получавших лечение в отделении гинекологии ОГУЗ ОРД за период с 1998 по 2004 год.

В клинической части работы оценена эффективность лечения 157 пациенток со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием. Все больные слепым рандомизированным методом были разделены на 2 группы: I - контрольную группу составили 55 пациенток, получавших традиционное лечение; во II группу (основную) вошли 102 пациентки, которым в периоперационном периоде на фоне традиционного лечения проводилась пролонгированная локальная цитокиноterapia препаратом Суперлимф (комплекс цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ТФР- $\beta_1, 2$, МИФ и антимикробных пептидов, «Иммунохелп», Россия).

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

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

Лечебно-профилактические мероприятия проводились на базе отделения гинекологии ОГУЗ Орловский родильный дом в 2002-2004 г.

На каждую пациентку заполнялась разработанная нами унифицированная карта клинко-иммунологического обследования, которая позволяла учитывать данные анамнеза, объективных и дополнительных методов исследования в динамике периоперационного наблюдения. Традиционное лечение включало

хирургическую лапароскопию с восстановлением нормальной анатомии органов малого таза, симптоматическую и антибактериальную терапию (цефалоспорины в течение 3 суток) в раннем послеоперационном периоде, гидросонографию (ГСГ) на третьи сутки после операции, низкоинтенсивное лазерное излучение («УЛФ – 01», Россия) на область проекции органов малого таза на 2-5 сутки и спустя 1 месяц после лапароскопии.

Результаты исследования подвергались статистической обработке при помощи пакета статистических программ STATGRAPHICS PLUS v 6,0 Microsoft Excel 2000 с определением критерия Фишера-Стьюдента.

2.1. Методы лабораторного обследования

Кроме клинического наблюдения, у пациенток контрольной, основных и группы практически здоровых изучались в динамике клинико-биохимические показатели крови: общий анализ периферической крови, биохимический анализ крови. Определение клинико-биохимических показателей крови проводили унифицированными методами, подробно описанными в книге "Лабораторные методы исследования в клинике" (В.В. Меньшиков и соавт., 1987).

Диагностику сексуально - трансмиссивных и других инфекций проводили иммунофлюоресцентным и иммуноферментным методами.

Общеклинические лабораторные исследования проводились с использованием стандартных методов на базе клинической лаборатории Областного родильного дома г. Орла.

2.2. Методы иммунологического обследования

Иммунологические исследования выполнялись на кафедре иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института ОГУ.

С целью оценки показателей системного иммунитета обследуемых групп больных осуществлялся забор периферической крови накануне лапароскопии, через 1-3 суток, 1 и 15 - 24 месяца после операции, при этом изучали субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, экспрессию ими

активационных маркеров, уровень иммуноглобулинов А, М, G и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ТФР- β_1 в сыворотке крови. Лимфоциты выделяли в градиенте плотности фиколл-верографина (Фримель Г., 1987).

Фенотип лимфоцитов определяли непрямим иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител (ТОО «Сорбент», Москва).

Для изучения факторов иммунной защиты брюшины в области малого таза исследовали перитонеальную жидкость, взятую до хирургического вмешательства на диагностическом этапе лапароскопии, в раннем послеоперационном периоде (1, 2, 3 сутки) и при выполнении повторной лапароскопии.

Перитонеальную жидкость центрифугировали при 1500 об./мин. в течение 10 мин. Осадок использовали для цитологического исследования и определения функциональной активности входящих в него перитонеальных макрофагов (НСТ-теста, продукции миелопероксидазы). В надосадочной фракции определяли уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8; ФНО- α ; ТФР- β_1) и иммуноглобулинов А, М, G, sIgA.

Концентрацию иммуноглобулинов оценивали методом радиальной иммунодиффузии с помощью стандартных планшетов «Реафарм» (Москва). Количественная оценка уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ТФР- β_1 в сыворотке крови больных и перитонеальной жидкости проводилась с помощью набора реагентов ООО «Протеиновый Контур», ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и DRG (Germany) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Для определения иммунологических показателей, принимаемых за физиологическую норму, были обследованы 20 здоровых женщин, подвергнутых добровольной хирургической стерилизации.

Иммунологические исследования выполнялись на кафедре иммунологии медицинского института ОГУ.

2.3. Оперативная лапароскопии

При проведении лапароскопических операций мы использовали стандартный хирургический комплект оборудования для гинекологической эндоскопической хирургии фирм «Karl Storz» (Германия) и «Аксиома» (Россия), лапароскопию производили по общепринятой методике под эндотрахеальным наркозом [8, 65, 73, 126].

Предоперационное обследование включало в себя беседу врача - эндоскописта с пациенткой, в которой разъяснялись показания к операции, объем оперативного вмешательства, желаемый результат, возможные интра - и послеоперационные осложнения и методы их профилактики и лечения. Получали принципиальное согласие пациентки на проведение оперативной лапароскопии, а так же на использование разработанного способа пролонгированного введения препарата Суперлимф в зону оперативного вмешательства через модифицированный микроирригатор.

В перечень необходимых предоперационных исследований включались: клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, определение группы крови и Rh – фактора, обследование на RW, ВИЧ, HBs Ag, HBC Ag, определение степени чистоты содержимого влагалища, обследование на наличие сексуально-трансмиссивных заболеваний, ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием как трансабдоминального, так и трансвагинального датчиков, консультации врача - терапевта (а так же ЛОР, стоматолога), электрокардиография.

Кроме этого, перед выполнением лапароскопической операции на органах малого таза у всех пациенток было проведено комплексное обследование по единому модифицированному алгоритму П.В.Лятошинской (2004), направленное на выявление сочетанных и комбинированных форм бесплодия. В результате проведенного предоперационного обследования было выявлено, что у всех пациенток трубно-перитонеальный фактор бесплодия явился ведущим. Оперативная лапароскопия проводилась по общепринятой

методике. После введения инструментов и тщательного осмотра и макроскопической оценки состояния органов брюшной полости и малого таза проводились хирургические манипуляции с использованием классических для эндохирургии методов.

На диагностическом этапе лапароскопической операции всем больным для оценки наличия и уровня окклюзии маточных труб проводилась хромогидротубация с введением раствора метиленового синего трансцервикально. Во время хирургического вмешательства в зависимости от интраоперационно выявленной патологии органов малого таза, производили её коррекцию.

Для проведения в послеоперационном периоде локальной цитокинотерапии и получения перитонеальной жидкости через левый вспомогательный троакар вводили модифицированный микроирригатор с перфорационными отверстиями и obturating системой, концевой участок которого выводился через правый боковой троакар и фиксировался к передней брюшной стенке. Описанный способ введения предотвращает механическую травматизацию органов малого таза самим микроирригатором, свободно находящимся в брюшной полости, способствует оптимальному орошению зоны оперативного вмешательства лекарственными препаратами в послеоперационном периоде. Микроирригатор удаляли к началу третьих суток после операции.

В послеоперационном периоде проводилась противовоспалительная терапия с применением антибактериальных препаратов в терапевтических дозировках (преимущественно, цефалоспоринов 2-3 поколения в течение трёх суток).

Через 15-24 месяца 35,7% пациенток, участвующих в настоящем исследовании, были подвергнуты повторному эндохирургическому лечению по следующим показаниям: киста яичника, апоплексия яичника, трубная беременность, синдром тазовых болей, серозоцеле, ТПБ и рецидив спаечного процесса органов малого таза (при отказе пациентки от ЭКО), хирургическая санация органов малого таза перед ЭКО.

2.4. Критерии оценки изменений органов малого таза и эффективности лечения

При проведении оперативной лапароскопии и повторной лапароскопии через 15 – 24 месяца после первой операции после наложения пневмоперитонеума и введения в брюшную полость эндоскопических инструментов оценивалось состояние органов малого таза и брюшной полости.

При проведении оперативной лапароскопии оценивали: наличие спаечного процесса между органами малого таза и брюшной полости; патологические визуально регистрируемые другие изменения органов малого таза, характер, количество и цвет перитонеальной жидкости, отсутствие или наличие воспалительных изменений органов малого таза (гиперемия, отечность маточных труб, матки, яичников, брюшины, расширение сосудов). При повторной операции, которая в данном случае выполняла так же роль контрольной ЛС, оценивалось наличие и степень выраженности СП в сравнении с первым вмешательством, характер поражения МТ, наличие другой патологии органов малого таза.

Степень выраженности спаечного процесса оценивалась по нескольким классификациям.

1- По наиболее распространённой классификации J. F. Hulka и соавт. (1978) и Американского общества фертильности (AFS, 1988):

1 степень: спайки минимальные, трубы проходимы, видна большая часть яичника; 2 степень: более 50% поверхности яичника свободно, ампулярная окклюзия с сохранением складок; 3 степень: свободно менее 50% поверхности яичника, ампулярная окклюзия с разрушением складок; 4 степень: поверхности яичника не видно, двусторонний гидросальпинкс.

Кроме того, по этой классификации выделялись ещё два типа спаек: А – плоскостные бессосудистые; В – плотные васкуляризированные спайки.

2 - По морфологическим особенностям спаечного процесса выделялись:

1) Спайки с сальником, имеющие характерный цвет, широко фиксированные к матке и придаткам. 2) Вновь сформированные спайки, образующиеся в связи с особенностями эндотелия брюшины, прозрачные или маловаскуляризированные, перивариальные или перитубарные, в виде капсул или пластин. 3) Сращения между поверхностями соседних органов или анатомическими структурами. В последнем случае различались 4 варианта: а) сращения между наружной поверхностью яичника и задним листком широкой или крестцово-маточной связки, что является препятствием для нормальной овуляции; б) сращения между мезосальпинксом, трубой и внутренней поверхностью яичника с захватыванием 2/3 его поверхности; в) сращения придатков с кишечником; г) частичное сращение находящейся в ретрофлексии матки с придатками с одной или с двух сторон.

Для оценки степени тяжести характерных для бесплодия адгезивной этиологии изменений органов малого таза и возможного прогнозирования последующего восстановления фертильности мы использовали специально разработанную на основе классификаций J. Hulka (1978), AFS (1988), шкалы Мынбаева О.А. (1997), критериев Лятошинской П.В. (2004) шкалу балльной оценки (табл. 1).

Эффективность лечения оценивали в 5-балльной системе по разработанным нами критериям как в раннем послеоперационном периоде (через 6-12 часов, 1-3 суток), так и в отдалённые сроки (через 15-24 мес.) после операции. 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, показатели клеточного состава и цитокинового статуса перитонеальной жидкости, результаты гидросонографии (табл. 2, 3). Основными критериями эффективности лечения пациенток с бесплодием адгезивной этиологии в отдалённом послеоперационном периоде являлись: восстановление

репродуктивной функции, наступление маточной беременности, сохранение восстановленной проходимости маточных труб, отсутствие или слабая выраженность признаков спаечного процесса органов малого таза.

При первой и повторной лапароскопии оценивалась в баллах степень выраженности спаечного процесса органов малого таза и состояние маточных труб (см. табл. 1).

Таблица 1.

Шкала балльной оценки спаечного процесса органов малого таза

№	Характер выявленной патологии	Степень выраженности процесса	Количество баллов
1.	Спаечный процесс органов малого таза	отсутствует	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	2
		с обеих сторон	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

Таблица 2.

Критерии эффективности лечения в раннем послеоперационном периоде

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	0	0	0	0
		37,0-37,5	1	1	1	3
		37,6-37,9	2	3	4	5
		Свыше 38,0	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 100 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

8.	Рез-ты гидро-соно-графии	-МТ проходимы, эвакуаторная функция не нарушена	-	-	-	0
		-МТ проходимы, но продвижение жидкости замедлено	-	-	-	2
		-непроходима МТ с одной стороны	-	-	-	4
		двусторонняя обструкция МТ	-	-	-	5

Таблица 3.

Цитокиновый статус и клеточный состав перитонеальной жидкости

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
ИЛ-1 β	50-75 пг/мл	65-300пг/мл	300-500 пг/мл	>500 пг/мл
ФНО α	35-50 пг/мл	50-100пг/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 – 60%	30 – 50%	< 30%
Нейтрофилы	15 – 25%	25 – 40%	30 – 50%	>50%
Лимфоциты	10%	10 – 5%	5 - 0%	5 - 0%

Минимальное количество баллов по оцениваемым параметрам соответствовало отсутствию или минимальным изменениям органов малого таза спаечной природы, а так же наиболее гладкому течению послеоперационного периода.

Для объективизации оценки эффективности лечения производили сравнение количества баллов (по табл.1 и табл. 2, 3) для больных основной и

контрольной групп обследования как в раннем так и в отдалённом послеоперационном периоде.

2.5. Ультразвуковое исследование органов малого таза, гидросонография

Эхографическое обследование органов малого таза проводили аппаратом фирмы «Medisson» (Южная Корея) конвексным трансабдоминальным и трансвагинальным датчиком с частотой 2,5-7 МГц. Обследование проводилось общепринятой методике [4, 17, 23, 28, 60, 93, 111, 118, 125, 128, 157].

УЗИ проводили до операции, на 3 - 5 сутки, через 1 и 15-24 месяца после оперативной лапароскопии, при этом традиционное ультразвуковое исследование сочетали с проведением гидросонографии на 3 сутки послеоперационного периода [23, 60, 219, 280].

Метод основан на эхографической оценке состояния маточных труб при введении жидкости (мы использовали физиологический раствор), позволяет оценить не только проходимость труб посредством визуализации ампулярного отдела, но и определить функциональное состояние трубы на основании неравномерного утолщения стенки более 1-2 мм и наличия пристеночных компонентов, а так же даёт возможность контролируемого подведения лекарственных сред в очаг хирургического вмешательства.

2.6. Цитологическое исследование перитонеального секрета

Для контроля за течением и скоростью репаративных процессов в послеоперационной ране и объективной оценки эффективности применения ЛЦТ был использован цитологический анализ клеточного состава перитонеальной жидкости. Исследование мазков из осадка перитонеального содержимого проводили по методике М. П. Покровской и М. Г. Макарова (1942). Методика забора перитонеального содержимого проводилась следующим образом: при лапароскопии до основного этапа оперативного вмешательства и на 1 - 3 сутки послеоперационного периода через

микроирригатор, а при повторной лапароскопии - по пункционной игле получали перитонеальный секрет, материал наносился на покрывное стекло.

Для цитологического анализа течения спаечного процесса использовали мазки – отпечатки отделяемого брюшной полости. Мазки-отпечатки высушивали при 25-30° С, фиксировали в метиловом спирте и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Обзорная микроскопия, подсчет клеток раневого отделяемого производилась с помощью иммерсионной системы светового микроскопа с 600-900 кратным увеличением. После подсчета 100-200 клеточных элементов определялось процентное соотношение их в мазках-отпечатках.

Цитологические исследования выполнялись на базе иммунологической лаборатории кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института Орловского государственного университета.

2.7. Гистологическое исследование операционного материала.

Для изучения морфологической структуры полученного во время операции материала проводилось гистологическое исследование по общепринятой классической методике. Материалом для морфологического исследования служили фрагменты иссеченных тканей измененных яичников, миоматозных узлов, капсулы кист, фрагменты иссечённых эндометриоидных гетеротопий и т.п. Материал фиксировали в 10% формалине, парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван - Гизону.

Гистологическое исследование проводилось на базе Городской больницы им. Боткина г. Орла.

2.8. Методика периоперационного применения препарата Суперлимф

Разработанный на кафедре иммунологии РГМУ новый иммуномодулирующий препарат Суперлимф представляет собой

стандартизированный комплекс иммунопептидов, среди которых определена активность цитокинов: ИЛ-1,-2,-6, ФНО, МИФ, ТФР.

Основные биологические эффекты препарата связаны с активацией клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилением взаимодействий между этими клеточными элементами. В экспериментальных моделях инфицированных ран, проникающих ранений роговицы, щёлочного ожога роговицы глаза кролика выявлены основные эффекты препарата, заключающиеся в быстрой ликвидации воспаления, активации репаративных процессов, предупреждению грубого рубцевания, стимуляции локальных клеточных и гуморальных механизмов [24, 25, 35, 46, 49, 50, 51, 56, 72, 83, 105, 123, 132].

Суперлимф является лекарственной формой комплекса природных цитокинов, включающих факторы роста, про- и противовоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ТФР, МИФ). Препарат не содержит консервантов и антибиотиков. В качестве наполнителя используется полиглокин. Суперлимф обладает достаточно широким спектром действия на клетки, участвующие в иммунном ответе, воспалении и регенерации.

Препарат стимулирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, вызывает гибель внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию макрофагов и лейкоцитов. Вследствие стимуляции клеток макрофагально-моноцитарного ряда активируются механизмы как клеточного, так и гуморального иммунного ответа.

Механизм действия Суперлимфа на фагоциты связан с повышением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , с индукцией экспрессии NO-синтазы, с активацией НАДФН-оксидазы в лейкоцитах. Суперлимф регулирует синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и пародонта, стимулирует регенерацию, предупреждает образование грубых рубцов. Препарат обладает антиоксидантной активностью, прямым

противовирусным и противобактериальным действием, снижает развитие воспалительных реакций.

Методика локальной цитокинотерапии

Пациенткам основной группы на фоне традиционного лечения интраоперационно с целью ингибирования перитонеального воспаления, реокоррекции и иммуномодулирующего влияния после тщательного туалета брюшной полости органы малого таза орошались раствором комплекса природных цитокинов – Суперлимфа в дозе 5 мкг/мл (0,1 мг на 20,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия). Повторно локальную цитокинотерапию проводили через модифицированный микроирригатор через 24 и 48 часов после операции, когда капельно вводился раствор Суперлимфа в дозе 1 мкг/мл (0,1 мг на 100,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия).

На третьи сутки после операции с лечебно-диагностической целью выполнялась гидросонография с оценкой состояния полости матки, проходимости маточных труб, при этом под контролем УЗИ трансцервикально через полость матки и маточные трубы вновь вводили Суперлимф в дозе 5 мкг/мл (0,1 мг на 20,0 мл 0,9% хлорида натрия). Суперлимф, содержащийся в ампуле в виде лиофилизированного порошка, в дозе 100 мкг растворяли в необходимом объёме физиологического раствора непосредственно перед введением.

Восстановительное лечение, проводимое через месяц после операции, включало цитокинотерапию суппозиториями Суперлимфа 25 мкг/сут. в течение 10 дней.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1. Динамика заболеваемости трубно-перитонеальным бесплодием по данным ретроспективного анализа

С 1998 по 2004 гг. в ОГУЗ ОРД на обследовании и лечении находилось 2798 женщин с бесплодием в возрасте от 21 до 40 лет. Все больные прошли обследование в соответствии со стандартизованным протоколом ВОЗ по обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар, рекомендациями МЗ РФ (N 2510/3797-03-32, 2003 г).

В результате тесного сотрудничества с «Центром планирования семьи и репродукции», являющимся одним из подразделений ОРД, отделение гинекологии ОГУЗ ОРД является основным коллектором в области пациенток с нарушениями репродуктивной функции, а показатели бесплодия, в том числе и трубно-перитонеального, в целом отражают состояние проблемы по Орловскому региону. Значимость проблемы трубно-перитонеального бесплодия в регионе становится очевидной при анализе показателей встречаемости этой патологии за период 1998 – 2004 г. (рис. 1).



Рис. 1. Показатели женского бесплодия в Орловской области (1998-2004 г.)

2798 больных с бесплодием, пролеченных в гинекологическом отделении ОГУЗ ОРД за период 1998 – 2004 г. составили 15,04% от общего количества пролеченных больных, в основном эти пациентки поступили для плановой лечебно-диагностической лапароскопии (табл.4).

В результате комплексного клинико-лабораторного обследования с обязательным проведением лапароскопии трубно-перитонеальный фактор бесплодия диагностирован у 55% больных (1539 пациенток). Длительность бесплодия в этой группе женщин в среднем составила $7,1 \pm 2,1$ года. Частота первичного и вторичного бесплодия была практически одинаковой (47 и 53% соответственно). Удельный вес трубно-перитонеального бесплодия среди общего количества бесплодных женщин ежегодно увеличивался – от 32 до 59%; удельный вес эндокринного бесплодия за исследуемый период времени составил 32,9% (920 больных); в 12,1% (у 339 женщин) - причиной бесплодия явились аномалии развития гениталий и др. факторы. При этом сочетание нескольких причин infertility, ведущими из которых были адгезивные процессы органов малого таза, наблюдалось в 41,9% случаев (1175 больных).

Очевидно, что наиболее частой причиной infertility в Орловской области является патология маточных труб; по данным нашего ретроспективного анализа у 1539 (55%) больных диагностирован трубно-перитонеальный фактор бесплодия (табл. 4, рис. 2, рис. 3).

В 57% случаев трубное бесплодие являлось следствием воспалительных заболеваний женских половых органов неспецифической и специфической этиологии. При вовлечении в патологический процесс яичников заболевание осложнялось недостаточностью одной или обеих фаз менструального цикла. В 43% случаев причиной трубного бесплодия были перенесенные операции на органах малого таза, эндометриоз гениталий, а так же вторичное поражение маточных труб при различных воспалительных процессах органов брюшной полости. Необходимо отметить, что у большинства пациенток спаечный процесс органов малого таза развился вследствие сочетания нескольких указанных причин.

Динамика заболеваемости бесплодием по материалам ОГУЗ ОРД

год	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	ВСЕГО:
Количество больных с бесплодием	95	197	256	347	455	723	725	2798
Из них трубно-перитонеальное: абс. кол-во	30	81	137	195	249	419	428	1539
%	32	41,1	53,5	56,2	54,7	57,9	59	55

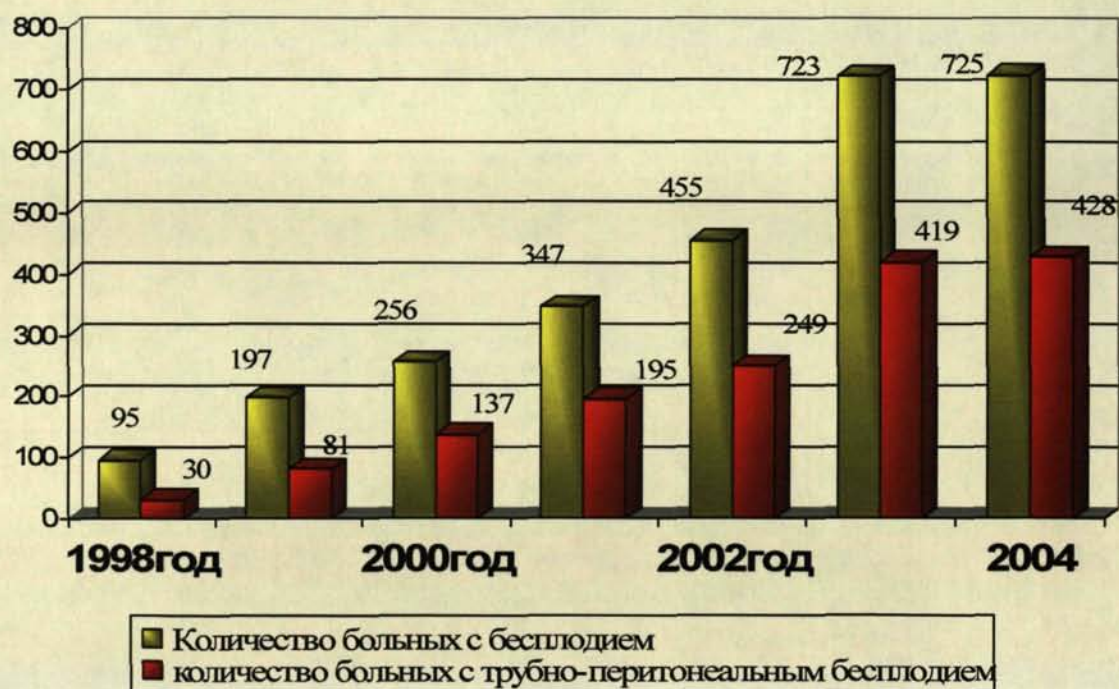


Рис. 2. Динамика заболеваемости бесплодием по материалам ОГУЗ ОРД (1998 – 2004 гг.)

Динамическое ежегодное увеличение этой группы больных объясняется не только повышением их удельного веса среди всей гинекологической

патологии, но и изменением тактики ведения этой категории больных, сокращения сроков амбулаторного обследования, всё более активного привлечения с лечебно-диагностической целью стационарных эндоскопических технологий.



Рис. 3. Удельный вес трубно-перитонеального фактора в структуре бесплодия по данным ОГУЗ ОРД за 1998-2004 гг.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ показал, что в Орловском регионе трубно-перитонеальное бесплодие не имеет тенденции к снижению (прирост 27% с 1998 по 2004 гг.), составляет 55% в общей структуре инфертильности, является не только медицинской, но и социально значимой патологией для области, что требует разработки новых подходов к тактике ведения этой категории пациенток.

3.2. Клиническая характеристика исследуемых групп

Клиническая часть работы охватывает анализ результатов комплексного обследования 157 пациенток, подвергшихся лапароскопическому оперативному вмешательству по поводу трубно-перитонеального бесплодия.

Исследования проводились на базе отделения гинекологии ОГУЗ Орловский родильный дом в 2002 - 2004г.

На каждую пациентку заполнялась разработанная нами карта клинико-иммунологического обследования, которая позволяла учитывать данные анамнеза, объективного и дополнительных методов исследования.

Все больные были разделены на 2 группы слепым рандомизированным методом:

I - контрольную группу составили 55 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и традиционным ведением в периоперационном периоде;

во II группу (основную) вошли 102 пациентки, которым в периоперационном периоде на фоне традиционного лечения проводилась пролонгированная локальная цитокинотерапия препаратом Суперлимф.

Пациенткам основной группы интраоперационно органы малого таза орошались раствором Суперлимфа 5 мкг/мл. Повторно локальную цитокинотерапию проводили в дозе 1 мкг/мл через модифицированный микроирригатор на 1 и 2 сутки после операции. На третьи сутки послеоперационного периода с лечебно-диагностической целью выполнялась гидросонография с трансцервикальным введением Суперлимфа в дозе 5 мкг/мл. Суперлимф, содержащийся в ампуле в виде лиофилизированного порошка, в дозе 100 мкг растворяли в необходимом объёме физиологического раствора непосредственно перед введением. Восстановительное лечение, проводимое через месяц после операции, включало цитокинотерапию суппозиториями Суперлимфа 25 мкг/сут. в течение 10 дней.

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 заболеваний.

Возраст обследованных больных находился в пределах от 21 до 40 лет. Средний возраст пациенток в ОГ составил $28,0 \pm 0,1$ лет и в КГ – $27,5 \pm 0,9$ лет ($p > 0,05$). В обеих группах большинство пациенток были в возрасте до 34 лет (90,2% в основной и 90,9% в контрольной группе; 92 и 50 женщин соответственно). По возрастному составу между исследуемыми группами существенного различия не было ($p > 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5.

Распределение пациенток по возрастным группам

№	Возраст	ОГ n = 102		КГ n = 55	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	до 23 лет	9	8,8	4	7,3
2.	24 – 25 лет	15	14,7	10	18,2
3.	26 – 28 лет	32	31,4	17	30,9
4.	29 – 30 лет	24	23,5	11	20
5.	31 – 34 года	12	11,8	8	14,5
6.	35 – 38 лет	8	7,8	4	7,3
7.	Свыше 38 лет	2	2	1	1,8

Среди оперированных женщин количество пациенток, проживающих в городе и в сельской местности было приблизительно одинаковым: в группе контроля – 56,4% и 43,6% (31 и 24 пациентки), в основной группе – 52% и 48% (53 и 49 больных). По социальному статусу в структуре оперированных женщин наибольшее количество составили служащие - 62% в I группе, 55% во II группе.

Обращает на себя внимание указание в анамнезе на раннее (до 18 лет) начало половой жизни и наличие более 3-4 половых партнёров у значительной части обследованных больных (табл. 6, 7). Начало половой жизни до 18 лет отмечали 41,2% (42 пациентки) женщин основной группы и 36,4% (20 пациенток) женщин контрольной группы. Более 4 половых партнёров имели 41 пациентка в ОГ (40,2%) и 20 пациенток в КГ (36,4%). У 53% женщин в основной и у 54,5% - в группе контроля настоящий брак был повторным (соответственно, у 54 и 30 пациенток). 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 и, как следствие, бесплодия трубно-перитонеального генеза.

Таблица 6.

Возраст дебюта половой жизни

возраст	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
До 16 лет	10	9,8	4	7,2
17 - 18 лет	32	31,4	16	29,1
19 – 20 лет	34	33,3	20	36,4
Свыше 20 лет	26	25,5	15	27,3

Таблица 7.

Количество половых партнёров у обследованных больных

Количество половых партнёров	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
1	17	16,7	11	20
2 - 3	44	43,1	24	43,6
4 и более	41	40,2	20	36,4

Среди обследованных пациенток у 70 в ОГ и у 35 в КГ не были выявлены нарушения менструальной функции, что составило 68,6% и 63,6% соответственно. Имели НМЦ в анамнезе 31,4% больных основной и 36,4% - в контрольной группе. Данная ситуация, по-видимому, связана в первую очередь с особенностями подбора больных для настоящего исследования, когда пациенток с ведущим эндокринным фактором бесплодия не включали в разработку в связи с основной целью исследования. Особенности становления менструальной функции анализируемых групп больных представлены в таблице 8.

На течение послеоперационного периода оказывают большое влияние перенесенные соматические заболевания, особенно инфекционной этиологии (табл. 9). Экстрагенитальные заболевания отмечали у себя 79,4% женщин (81 пациентка) основной и 76,4% (42 пациентки) контрольной групп. При этом длительность хронических заболеваний свыше трёх лет наблюдалось у 22,5% женщин в ОГ и у 25,5% в КГ (соответственно, у 23 и 14 женщин). У пациенток исследованных групп выявлен довольно высокий процент

перенесенных экстрагенитальных заболеваний, среди которых наибольший вес имеют острые респираторные вирусные инфекции, воспалительные заболевания мочевыводящей системы и органов дыхания. Как известно, частые острые инфекционные заболевания и обострения хронических очагов инфекции в организме женщин приводят к иммунодефицитным состояниям, что может способствовать развитию 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 (21,6% в ОГ и 27,3% в КГ), что косвенно может указывать на возможную роль извращённых иммунологических механизмов в развитии адгезивных процессов органов малого таза.

Таблица 8.

Менструальная функция пациенток

Менструальная функция		ОГ n = 102		КГ n = 55	
		Абс.	%	Абс.	%
Менархе	до 12 лет	7	6,9	2	3,6
	12-15 лет	83	81,4	46	83,6
	>15 лет	12	11,7	7	12,7
Установление регулярного менструального цикла	В течение 1-6 мес.	33	32,4	19	34,5
	в течение 1 года	48	47,6	29	52,7
	более чем за 1 год	21	20,6	7	12,7
Особенности менструального цикла	Полименорея	4	3,9	4	7,3
	Олигоменорея	8	7,8	4	7,3
	Опсоменорея	10	9,8	7	12,7
	Аменорея	1	0,98	-	-
	Дисменорея	9	8,8	5	9,1
Не имели НМЦ в анамнезе		70	68,6	35	63,6
Имели НМЦ в анамнезе		32	31,4	20	36,4

Экстрагенитальные заболевания

№	Экстрагенитальные заболевания	ОГ n = 102		КГ n = 55	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	ОРЗ (1-2 и более раз в году)	41	40,2	20	36,4
2.	Хронические заболевания органов дыхания	17	16,7	5	9,1
3.	Хронические заболевания органов мочевыделительной системы	21	20,6	12	21,8
4.	Хронические заболевания органов пищеварения	16	15,7	8	14,5
5.	Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	2	1,9	-	-
6.	Патология щитовидной железы	32	31,4	17	30,9
7.	Варикозная болезнь	6	5,9	4	7,2
8.	Отягощённый аллергологический анамнез	22	21,6	15	27,3
9.	Сочетание двух и более видов патологии	48	47,06	20	36,4
10.	Давность хр. заболевания более трёх лет	23	22,5	14	25,5

Перед выполнением лапароскопической операции на органах малого таза у всех пациенток было проведено комплексное обследование по единому модифицированному алгоритму (Лятошинская П.В., 2004), направленное на

выявление сочетанных и комбинированных форм бесплодия. В результате проведенного предоперационного обследования было выявлено, что у всех пациенток трубно-перитонеальный фактор бесплодия явился ведущим.

Основной жалобой при поступлении у всех женщин было отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение от 1,5 до 12 лет. На момент обследования 41 ($40,2 \pm 3,5\%$) пациентка из ОГ и 27 ($49,1 \pm 2,7\%$) пациенток из КГ предъявляли жалобы на боли внизу живота ($p > 0,05$). Жалобы на боли при половом контакте (диспареуния) предъявляли 10 ($9,8 \pm 1,6\%$) пациенток из ОГ и 6 ($10,9 \pm 3,2\%$) пациенток из КГ ($p > 0,05$).

Первичное бесплодие отмечалось у 43 пациенток ($42,2\%$) основной и 26 пациенток ($47,3\%$) контрольной группы; вторичное бесплодие соответственно у 59 ($57,8\%$) и 29 ($52,7\%$) женщин обследуемых групп.

Длительность заболевания более двух лет отмечают $89,2\%$ женщин основной и 80% контрольной групп (91 и 44 пациентки соответственно); наблюдались и лечились по поводу бесплодия свыше двух лет $59,8\%$ и $45,5\%$ (61 и 25 пациенток соответственно) основной и контрольной групп больных (табл. 10).

Таблица 10.

Длительность бесплодия у пациенток обследуемых групп

Длительность бесплодия	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
До 1,5 лет включительно	11	10,8	11	20%
2 – 3 года	46	45,1	26	47,3
4 – 5 лет	37	36,3	15	27,3
Свыше 5 лет	8	7,8	3	5,5

Исход предыдущих беременностей

№	Исход беременности	ОГ n = 102		КГ n = 55	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	Роды:	19	18,6	9	16,4
	- физиологические	9	8,8	5	9,1
	- осложнённые	7	6,9	3	5,5
	- ручное обследование полости матки	2	2	-	-
	- субинволюция матки	3	2,9	2	3,6
	- эндометрит	2	2	1	1,8
	- кесарево сечение	3	2,9	1	1,8
2.	Аборты медицинские	31	30,4	18	32,7
	- до 12 нед.	29	28,4	18	32,7
	- 14 – 22 нед.	2	2	-	-
	- один аборт в анамнезе	19	18,6	11	20
	- более двух абортов	12	11,8	7	12,7
	- осложнения после прерывания беременности	11	10,8	5	9,1
3.	Самопроизвольное прерывание беременности:	6	5,9	3	5,5
	- до 12 недель	5	4,9	2	3,6
	- свыше 15 недель	1	0,98	1	1,8
	- один эпизод в анамнезе	4	3,9	3	5,5
	- два и более	2	2	-	-
	- осложнения после самопроизвольного прерывания беременности	2	2	1	1,8
4.	- Неразвивающаяся беременность в сроке до 12 нед.	2	2	1	1,8
	- Антенатальная гибель плода в сроке 29 нед.	1	0,98	-	-
5.	Внематочная беременность	10	9,8	6	10,9

Анализ репродуктивной функции у пациенток исследуемых групп выявил в анамнезе большое количество аборт, самопроизвольных выкидышей, осложненных родов. Необходимо так же отметить достаточно высокий удельный вес больных, прервавших первую беременность и имевших осложнения после медицинского аборта, что негативно сказалось впоследствии на состоянии репродуктивной функции (табл.11).

У обследованных женщин роды в анамнезе встречались у 18,6% основной группы и у 16,4% - группы контроля, причем осложненные роды выявлены у 6,9% и 5,5% пациенток соответственно. Среди осложнений послеродового периода преобладают вмешательства с ручным или инструментальным вхождением в полость матки, что косвенно может указывать на спровоцированность эндометрия обследуемых групп больных.

Характеризуя данные репродуктивной функции пациенток, необходимо отметить, что сочетание родов и абортов в анамнезе было у 4 пациенток (3,9%) основной группы и 4 (7,3%) – контрольной, сочетание аборт + внематочная беременность – соответственно у 4 (3,9%) и 3 (5,5%) женщин, роды + внематочная беременность – по 1 пациентке каждой группы (0,98% и 1,8%), аборт + неразвивающаяся беременность – у 1 пациентки основной группы (0,98%). Наличие в анамнезе абортов, самопроизвольных выкидышей, осложненных родов повышает риск развития воспалительных заболеваний половой сферы, способствует развитию хронических очагов инфекции во внутренних половых органах, ведет к нарушению гормональной функции яичников, что в последующем может привести к формированию спаечного процесса вокруг органов малого таза, кистозному перерождению яичников и другим патологическим изменениям в женских половых органах.

У обследованных женщин изучены методы контрацепции, которыми часть пациенток ранее предохранялись от нежелательной беременности. Среди наиболее популярных методов предохранения от нежелательной беременности первое место занимает гормональный с применением комбинированных

оральных контрацептивов: в контрольной группе им пользовались 36,4% пациенток, в основной группе 33,3%. Вместе с тем, достаточно много женщин использовали внутриматочную контрацепцию: 17,6% в ОГ и 20% в КГ, при этом в 5 и 3% случаев этот метод был избран нерожавшими женщинами после прерывания первой беременности медицинским абортom.

Гормональными и внутриматочными контрацептивами пользовались преимущественно женщины молодого возраста, ведущие активную половую жизнь, но ни гормональная ни внутриматочная контрацепция не предохраняет женщин от риска возникновения инфекций, передающихся преимущественно половым путем. Более того, использование внутриматочной контрацепции способствует проникновению инфекции трансцервикально с поражением органов малого таза и способствует формированию хронических воспалительных процессов не только в эндометрии.

Увеличение частоты урогенитальных инфекций способствует развитию хронических очагов инфекции в органах малого таза с формированием спаечного процесса различной степени выраженности и, как следствие, к трубно-перитонеальному бесплодию.

Как известно, формирование спаечных процессов органов малого таза с нарушением функции маточных труб чаще всего бывают связаны с перенесенными воспалительными заболеваниями органов малого таза и оперативными вмешательствами в анамнезе.

Проведенный анализ показал, что большинство обследованных женщин имели в анамнезе те или иные гинекологические заболевания, а более 42% пациенток – их сочетание (табл.12).

У 14,8% женщин ОГ и 18,2% - в КГ отмечалась патология шейки матки, для лечения которой были применены следующие методы: криодеструкция – у 3 и 1 пациенток основной и контрольной групп соответственно; диатермокоагуляция – в 3 и 2 случаях; диатермоконизация шейки матки – у

двух пациенток основной группы; в остальных случаях (7 и 7 в каждой группе) женщины получали консервативную терапию.

Таблица 12.

Гинекологические заболевания, перенесенные пациентками

Гинекологические заболевания	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
Воспалительные заболевания гениталий	86	84,3	43	78,2
Киста яичника	9	8,8	4	7,2
Апоплексия яичника	2	2	-	-
СПКЯ	7	6,9	5	9,1
Фиброма яичника	-	-	1	1,8
Миома матки	4	3,9	1	1,8
Генитальный эндометриоз	5	4,9	3	5,5
Внематочная беременность	10	9,8	6	10,9
НМЦ	32	31,4	20	36,4
Аномалия развития матки (двурогая матка)	1	0,98	-	-
Доброкачественные заболевания шейки матки	15	14,7	10	18,2
Киста бартолиновой железы	2	2	1	1,8
Имели в анамнезе два и более гинекологических заболевания	71	69,6	34	70,9

Воспалительные заболевания гениталий в анамнезе имели 129 пациенток, что составило 82,3% от общего количества обследуемых (157), при этом в контрольной группе – 78,2% (43), в основной группе – 84,3% (86) женщин.

Распределение пациенток по структуре заболеваемости и особенностям течения ВЗОМТ представлено в таблице 13.

Таблица 13.

Воспалительные заболевания органов репродуктивной системы

	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
Указание в анамнезе на один эпизод острого воспалительного заболевания органов малого таза	6	5,9	2	3,6
Имели два и более эпизодов острых воспалительных заболеваний органов малого таза	7	6,9	2	3,6
Имели гнойно-септические осложнения – всего:	4	3,9	2	3,6
- пиосальпинкс	2		1	
- пиовар	1		-	
- пельвиоперитонит	1		1	
Имели хронические рецидивирующие воспалительные заболевания с ежегодными обострениями процесса	30	29,4	12	21,8
Наличие хронических вялотекущих малосимптомных воспалительных заболеваний органов малого таза, без выраженных признаков манифестации	32	31,4	20	36,4
Рецидивирующие кольпиты	61	59,8	34	33,3
- всего	29		14	
- банальный	32		20	
- кандидозный				
Указание в анамнезе на:	3	2,9	1	1,8
- острый бартолинит	2	2	1	1,8
- абсцесс бартолиновой железы				
Сочетание воспалительных заболеваний органов малого таза и воспалительных заболеваний нижних отделов полового тракта	50	49	29	52,7

42,2% пациенток основной группы и 36,4% - контрольной имели давность воспалительных заболеваний гениталий свыше 5 лет, при этом в течение всего

периода наблюдения получали многократно низкоэффективные курсы стационарного лечения с применением антибактериальной терапии (табл. 14).

Таблица 14.

Длительность воспалительных заболеваний гениталий

Длительность воспалительных заболеваний гениталий	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
До двух лет	11	10,8	5	9
3 – 5 лет	32	31,4	18	32,7
Более 5 лет	43	42,2	20	36,4

Проведенный анализ показал, что большинство женщин, страдающих воспалительными заболеваниями женской половой сферы, состояли на учете у гинеколога от 3 до 10 лет, по поводу чего неоднократно получали различные виды терапии без достижения желаемого эффекта. В результате нерациональной тактики ведения подобных категорий больных нередко бывает упущен наиболее благоприятный репродуктивный возраст пациенток. При анализе результатов проводившегося до операции консервативного лечения, представленного в таблице 15, видно, что противовоспалительное лечение проводилось ранее 93,1% пациенток основной группы и 92,7% больных группы контроля, сочетание консервативных и хирургических методов лечения применено у 34,3% и 29,1% женщин соответственно. Не получали лечения только 6,9% пациенток основной и 7,2% контрольной группы, у которых на первичном этапе обследования по поводу бесплодия диагностирована двусторонняя окклюзия маточных труб, не выявлено наличия СТЗ, других требующих вмешательства заболеваний и сразу рекомендована хирургическая коррекция патологии гениталий.

У 27,5% больных основной и 25,5% контрольной группы (28 и 14 женщин) на этапе амбулаторного наблюдения и лечения предпринимались неоднократные безуспешные попытки стимуляции овуляции, причём у 5 и 2 пациенток – до исследования проходимости маточных труб, у 12 и 4 – при наличии выраженных признаков спаечного процесса органов малого таза по результатам УЗИ и гистеросальпингографии. У двух пациенток основной группы результатом подобной стимуляции овуляции явилась эктопическая беременность.

Таблица 15.

Указание в анамнезе на способы лечения гинекологических заболеваний

Способы лечения	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
Консервативное лечение	95	93,1	51	92,7
Оперативное лечение	41	40,2	20	36,4
Сочетание консервативных и хирургических методов	35	34,3	16	29,1
Не получали лечения	7	6,9	4	7,2

Таблица 16.

Указание на сексуально-трансмиссивные заболевания в анамнезе

СТЗ	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
Хламидиоз	24	23,5	11	20
Микоплазмоз	19	18,6	8	14,5
уреаплазмоз	20	19,6	9	8,8
Вирусная инфекция	6	5,9	3	5,5
Микст-инфекция	21	20,6	7	12,7

В результате обследования перед плановой лапароскопической коррекцией бесплодия спаечного генеза у всех больных наличие сексуально-трансмиссивных заболеваний исключено. Однако обращает на себя внимание достаточно высокий удельный вес больных, перенесших СТЗ в анамнезе. Таковых оказалось 47,06% пациенток основной и 43,6% контрольной групп (48 и 24 пациентки) (табл. 16). На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что все пациентки, поступившие для планового оперативного лечения, имели в анамнезе те или иные гинекологические заболевания, а более 42% пациенток – их сочетание. Указание на оперативные вмешательства на органах малого таза имели 41 пациентка (40,2%) основной и 20 женщин (36,4%) контрольной группы; у 26,5% пациенток ОГ и 21,8% - КГ выполнена аппендэктомия в разные возрастные периоды жизни (табл. 17). При этом 2 и более вмешательства на органах брюшной полости имели 31 (30,4%) и 16 пациенток (29,1%) основной и контрольной групп соответственно. Среди женщин основной группы 37 (36,3%) имели в анамнезе лапаротомию, 32 (31,4%) – лапароскопию; в контрольной группе соответственно 19 (34,5%) и 17 (30,9%). При этом 16,7% больных ОГ и 10,9% больных КГ имели те или иные осложнения послеоперационного периода.

Заслуживают внимания данные дооперационного обследования состояния маточных труб у пациенток со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием (табл. 18).

Следует отметить, что, несмотря на крайне низкое количество прогностически благоприятных для восстановления фертильности результатов МСГ (11,8% в ОГ и 16,4% в КГ), большая часть пациенток не была своевременно направлена для хирургической коррекции бесплодия.

Консервативно-выжидательный период амбулаторного наблюдения при этом неоправданно был затянут от 6 месяцев до 1,5 лет более чем у 39% обследованных женщин, что не могло не сказаться на результатах последующего оперативного лечения.

Оперативные вмешательства в анамнезе

№	Название оперативного вмешательства	ОГ		КГ	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	Тонзиллэктомия	12	11,8	3	5,5
2.	Флебэктомия	2	2	-	-
3.	Нефропексия	1	0,98	-	-
4.	Герниопластика	-	-	1	1,8
5.	Холецистэктомия	2	2,0	1	1,8
6.	Аппендэктомия	27	26,5	12	21,8
7.	Кесарево сечение	4	3,9	2	3,6
8.	Аднексэктомия	2	2	1	1,8
9.	Тубэктомия	10	9,8	7	12,7
10.	Туботомия	3	2,9	1	1,8
11.	Резекция яичников	5	4,9	3	5,5
12.	Диатермокаутеризация яичников	7	6,9	5	9,1
13.	Иссечение рудиментарного рога матки	1	0,98	-	-
14.	Миомэктомия	3	2,9	1	1,8
15.	Цистэктомия	7	6,9	3	5,5
16.	Удаление кисты бартолиновой железы	2	2	1	1,8
17.	Вскрытие и дренирование абсцесса бартолиновой железы	2	2	1	1,8
18.	Экцизия шейки матки	2	2	-	-

Таблица 18.

Сведения о дооперационном состоянии маточных труб по данным метросальпингографии

Результат рентгеновского исследования проходимости и функциональной активности маточных труб	Основная группа n = 102		Контрольная группа n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
Признаки спаечного процесса органов малого таза с сохранением проходимости МТ, без нарушения эвакуаторной способности МТ	12	11,8	9	16,4
Признаки спаечного процесса органов малого таза с сохранением проходимости МТ, с выраженным нарушением эвакуаторной способности	29	28,4	18	32,7
Дистальная окклюзия одной МТ	28	27,5	16	29,1
Дистальная окклюзия обеих МТ	19	18,6	7	12,7
Проксимальная окклюзия одной МТ	11	10,8	4	7,2
Проксимальная окклюзия обеих МТ	3	2,9	1	1,8
Сочетание проксимальной и дистальной окклюзии контрлатеральных МТ	4	3,9	3	5,5

Таким образом, на основании проведенного анализа перенесенных экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, особенностей менструальной и репродуктивной функций, проведенного ранее оперативного вмешательства на органах брюшной полости, нами выявлено, что 95% пациенток исследуемых групп имели факторы риска по развитию воспалительных осложнений, а, вследствие этого, и образования спаек в послеоперационном периоде.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ

На основании проведенного анализа данных анамнеза, сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, изучения особенностей менструальной и репродуктивной функций, проводившегося ранее консервативного и оперативного лечения, можно сделать вывод, что у большинства исследовавшихся больных имелись факторы риска для формирования спаечного процесса и трубно-перитонеального бесплодия.

Все обследуемые пациентки поступили в стационар в плановом порядке. Предоперационное обследование проводилось в соответствии со Стандартизованным протоколом ВОЗ по обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар и согласно алгоритму обследования, рекомендованному МЗ РФ (2003).

Кроме этого, перед выполнением лапароскопической операции на органах малого таза у всех пациенток было проведено комплексное обследование по единому модифицированному алгоритму П.В. Лятошинской (2004), направленное на выявление сочетанных и комбинированных форм бесплодия. В результате обследования выявлено, что у всех пациенток трубно-перитонеальный фактор бесплодия явился ведущим, а более чем у 90% пациенток на дооперационном этапе предполагалось наличие спаечного процесса органов малого таза различной степени выраженности.

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. По результатам данных осмотра и хромогидротубации определялся объем оперативного вмешательства.

При визуальном осмотре органов малого таза у 100% больных был выявлен спаечный процесс различной степени тяжести. По степени выраженности спаечного процесса пациентки во всех группах распределились примерно одинаково: СП 1 степени составил по группам от 18,6% до 20%; 2 степени – от 30,4% до 36,4%; 3 степени - от 36,3 до 34,5% и 4 степени – от 14,7 до 9,1% (по J. Hulka, 1978) (рис.4, 5)

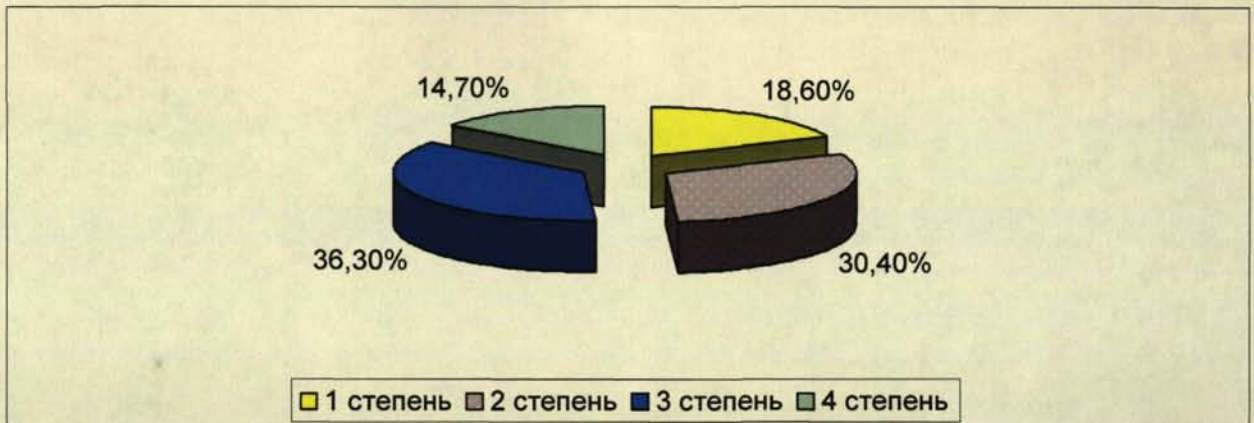


Рис. 4. Распределение по степени выраженности спаечного процесса органов малого таза пациенток основной группы (n = 102), по J. Hulka

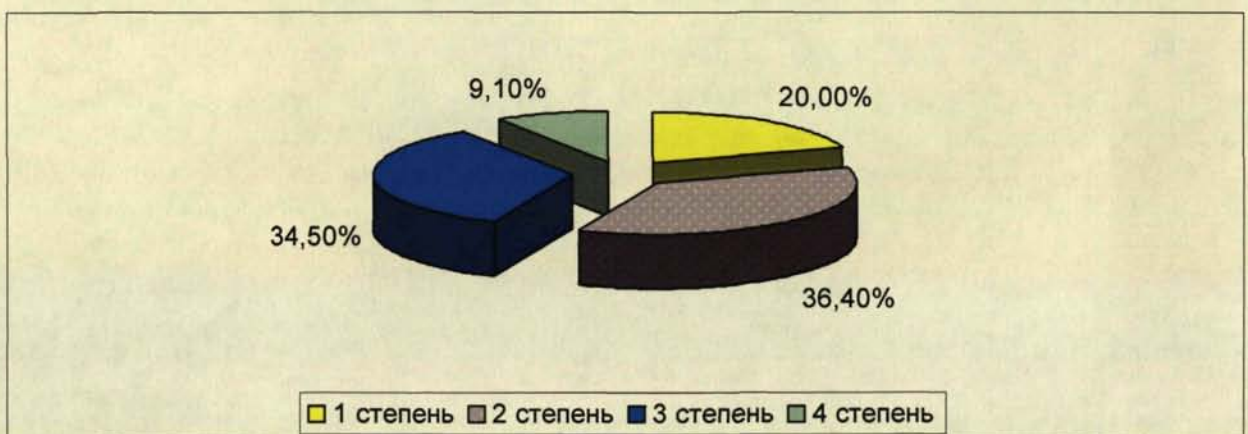


Рис. 5. Распределение по степени выраженности спаечного процесса органов малого таза пациенток контрольной группы (n = 55), по J. Hulka

Интраоперационно выявленная патология органов малого таза

Наименование диагностированной патологии		ОГ n = 102		КГ n = 55	
		Абс.	%	Абс.	%
Сактосальпинкс		40	39,2	20	36,4
Гидросальпинкс		31	30,4	9	16,4
Гематосальпинкс		1	0,98	-	-
Множественные гидатиды маточных труб		19	18,6	8	14,5
Тубоовариальные образования		6	5,9	3	5,5
СПКЯ		36	35,3	19	34,5
Киста яичника	Фолликулярная	15	14,7	9	16,4
	Лютеиновая	9	8,8	6	10,9
	Псевдомуцинозная	5	4,9	2	3,6
	Дермоидная	2	2	1	1,8
	Эндометриоидная	4	3,9	5	9,1
Эндометриоз с преимущественной локализацией очагов на:	яичниках	5	4,9	4	7,3
	маточных трубах	2	2	1	1,8
	крестцово-маточных связках	9	8,8	2	3,6
	тазовой брюшине	6	5,9	2	3,6
Миома матки небольших размеров		11	10,8	7	12,7
Серозоцеле		8	7,8	4	7,2
Параовариальная киста		7	6,9	3	5,5
Признаки генитального инфантилизма		2	2	1	1,8
Аномалия развития органов малого таза – отсутствие МТ слева		1	0,98	-	-

Сопутствующая патология гениталий была диагностирована у большинства пациенток как основной, так и контрольной групп (табл. 19).

Обращает на себя внимание большое количество пациенток с генитальным эндометриозом – у 25% женщин (равно ОГ и КГ) эндометриоз явился диагностической операционной находкой, указание в отдалённом анамнезе на это заболевание имели соответственно всего 4,9% и 5,5% пациенток ОГ и КГ.

Интраоперационная оценка состояния органов малого таза

№	Характер выявленной патологии	Степень выраженности процесса	ОГ n = 102		КГ n = 55	
			Абс.	%	Абс.	%
1.	Спаечный процесс органов малого таза	1 степень	19	18,6	11	20
		2 степень	31	30,4	20	36,4
		3 степень	37	36,3	19	34,5
		4 степень	15	14,7	5	9,1
2.	Тип преобладающих спаек	плоскостные, бессосудистые	41	40,2	21	38,2
		плотные, васкуляризованные	17	16,7	7	12,7
		в равной степени и другие	44	43,1	27	49
3.	Сочетание со спайками брюшной полости	нет	55	53,9	35	63,8
		единичные	39	38,2	16	29,1
		множественные	8	7,8	4	7,2
4.	Сактосальпинкс	односторонний	28	27,5	16	29,1
		двусторонний	12	11,8	4	7,2
		- всего	40	39,2	20	36,4
5.	Гидросальпинкс	односторонний	24	23,5	5	9,1
		двусторонний	7	6,9	4	7,3
		- всего	31	30,4	9	16,4
		диаметр менее 1 см	22	21,6	7	12,7
		диаметр более 1 см	9	8,8	2	3,6
6.	Проксимальная окклюзия маточных труб	с одной стороны	12	11,8	6	10,9
		с обеих сторон	3	2,9	2	3,6
		- всего	15	14,7	8	14,5
7.	Комбинированная окклюзия проксимального и дистального отделов маточных труб	с одной стороны	8	7,8	2	3,6
		с обеих сторон	2	2	1	1,8
		- всего	10	9,8	3	5,5
8.	Состояние стенки маточной трубы	не изменена или изменена незначительно	42	41,2	24	43,6
		утолщена, уплотнена:	34	33,3	15	27,3
		- с одной стороны	26	25,4	10	18,2
		- с обеих сторон	8	7,8	5	9,1
9.	Сочетание с генитальным эндометриозом		26	25,4	14	25,5

Основное внимание уделялось состоянию маточных труб, степени вовлечения их в спаечный процесс, наличию и уровню обструкции. Всего патология маточных труб с нарушением их проходимости была отмечена у 76 женщин (74,5%) основной группы и 39 (70,9%) пациенток контрольной группы; при этом двусторонний характер поражения МТ различной степени выраженности наблюдался у 26,5% женщин ОГ (27) и 25,5% пациенток группы контроля (табл. 20).

Объем оперативного вмешательства зависел от характера выявленной патологии. Во время операции производили сальпингоовариолизис, сальпингостомию, фимбриолизис, разделение спаек между трубами, яичниками, маткой, париетальной и висцеральной брюшиной, при наличии наружного генитального эндометриоза производили коагуляцию очагов эндометриоза, при наличии кист яичников или поликистозных яичниках – резекцию и каутеризацию яичников, консервативную миомэктомию при миомах матки (табл. 21).

Таблица 21.

Объем оперативного вмешательства

Виды хирургического воздействия	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
Сальпингоовариолизис	102	100	55	100
Сальпингостомия	62	60,8	27	49,1
Тубэктомия	10	9,8	2	3,6
Цистэктомия	35	34,3	23	41,8
Резекция яичников	7	6,9	2	3,6
Удаление параовариальной кисты	7	6,9	3	5,5
Каутеризация яичников	36	35,3	19	34,5
Энтеролиз	18	17,6	8	14,5
Оментолизис	28	27,5	11	20,0
Консервативная миомэктомия	8	7,8	4	7,2
Иссечение и деструкция очагов эндометриоза	22	21,6	9	16,4

У 25 – 30% пациенток обследуемых групп имели место сочетанные операции, которые проводились в связи с сопутствующей патологией гениталий, выявленной при проведении оперативной лапароскопии

Следует отметить, что один вид хирургического воздействия был применён лишь у 11,8% женщин ОГ и 12,7% - КГ, т.е. у 12 и 7 пациенток соответственно; два вида хирургического воздействия – у 59,8% и 69,1% больных (61 и 38 женщин); объём оперативного вмешательства включал коррекцию трёх и более разновидностей патологии органов малого таза – у 29 пациенток ОГ (28,4%) и 10 пациенток КГ (18,2%). Этот факт свидетельствует о наличии в послеоперационном периоде значительных дефектов брюшинного покрова и достаточно обширной раневой поверхности у большинства женщин, участвующих в настоящем исследовании. Расширенный объём оперативного вмешательства способствует большей травматизации тканей, что вызывает более выраженные воспалительные изменения, приводящие к нарушению течения репаративной регенерации брюшины и оперированного органа.

Общая продолжительность операций колебалась от 35 до 110 минут и, в среднем, составляла 57 мин. Средняя операционная кровопотеря составила 25 мл. Весь операционный материал подвергался гистологическому исследованию. Пациенткам основной группы проводили ПЛЦТ (рис. 6).

Для оценки степени тяжести характерных для бесплодия адгезивной этиологии изменений органов малого таза и возможного прогнозирования последующего восстановления фертильности мы использовали специально разработанную на основе классификаций J. Hulka (1978), AFS (1988), шкалы Мынбаева О.А. (1997) и критериев Лятошинской П.В. (2004) шкалу балльной оценки (см. табл.1). Эффективность лечения оценивали в 5-балльной системе по разработанным нами критериям как в раннем послеоперационном периоде (через 6-12 часов, 1-3 суток), так и в отдалённые сроки (через 15-24 мес.) после операции (см. табл. 1, 2, 3). 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, показатели клеточного состава и цитокинового статуса перитонеальной жидкости, результаты гидросонографии.



Рис. 6. Проведение локальной цитокинотерапии

В обеих группах были пациентки, у которых ранний послеоперационный период протекал без лихорадки, причем у больных, получавших ПЛЦТ таких случаев было больше - 69 (67,6%), тогда как в контрольной группе - 34 (33,3%).

В первые сутки после оперативной лапароскопии лихорадка отмечалась у 7 (6,9%) пациенток ОГ и у 21 (38,2%) в КГ, а к третьим послеоперационным суткам лихорадящие пациентки были только в контрольной группе – 4 (7,2%), что потребовало усиления антибактериальной терапии у 10 пациенток КГ (18,2%). Причем, у двух пациенток контрольной группы гипертермия сохранялась и в последующие 2 суток, что в дальнейшем проявилось наличием воспалительного инфильтрата в области оперативного вмешательства.

Таким образом, анализируя описанные выше показатели послеоперационной температурной реакции, можно сделать вывод, что в группах, где в лечении применялась ПЛЦТ препаратом Суперлимф выраженность лихорадки была значительно ниже, чем в контрольной группе. Это может свидетельствовать о том, что Суперлимф способствует уменьшению степени выраженности воспалительной реакции, одним из клинических признаков которой является гипертермический синдром..

Болевой синдром в послеоперационном периоде у некоторых пациенток присутствовал, однако его частота и длительность в группах различались: если в основной группе слабые и умеренные боли беспокоили больных лишь в первые сутки после операции (31,4% - 32 пациентки), то в группе контроля выраженность болевого синдрома в 1-2 сутки потребовала дополнительного назначения анальгетиков у 11 больных (20%), на 3-4 сутки умеренные болевые ощущения беспокоили 9 пациенток КГ (16,4%), при этом женщины основной группы жалоб не предъявляли.

Признаки умеренного пареза кишечника в послеоперационном периоде на 1 сутки отмечались у 2 больных ОГ, 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, для купирования этих симптомов дополнительно назначался Церукал 2,0 трижды в сутки.

Кроме того, выраженность френикус-симптома, характерного для раннего периода после лапароскопических операций, была значительно более заметна у

18,2% пациенток КГ на 1-3 сутки, в то время как больные в группе ПЛЦТ жалоб подобного рода не предъявляли уже через 24 часа после операции.

Диагностическая ценность и более детальные патофизиологические и патоиммунологические механизмы этого явления, видимо, требуют дальнейшего изучения, однако можно предположить, что применение ПЛЦТ, способствуя ранней ликвидации ишемии тканей в зоне оперативного вмешательства, быстрее и эффективнее ликвидирует последствия напряжённого карбоксиперитонеума.

Значительно различались пациентки основной и контрольной групп по характеру и объёму раневого отделяемого, получаемого через микроирригатор. Если практически у всех больных ОГ 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 раневого отделяемого в количестве 250 - 275 мл на 2 сутки послеоперационного периода. В основной группе геморрагический компонент в ПЖ присутствовал у 5 больных (4,9%) 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, а в течение дня производилась гидросонография с оценкой состояния маточных труб и введением Суперлимфа 5 мкг трансцервикально, как завершающий сеанс ПЛЦТ.

По результатам проведения ГСГ можно сделать следующие выводы: проходимость МТ была сохранена у всех больных основной группы, что расценено как высокоэффективный результат, косвенные признаки спаечного процесса отмечались у 18,6% (19 больных); в группе контроля нарушение проходимости МТ отмечено у 10 больных (18,2%), причём у двух пациенток

отчётливо прослеживалось накопление эхоконтраста в ампулярном отделе МТ, т.е. имел место рецидив окклюзии МТ в столь раннем послеоперационном периоде, косвенные признаки спаечного процесса органов малого таза отмечены у 32,7% пациенток (18 женщин).

Вышеуказанные особенности течения послеоперационного периода, включая показатели цитокинового статуса ПЖ и данные ГСГ на 3 сутки после операции, были оценены по разработанной шкале критериев эффективности лечения.

Анализ полученных результатов выявил высокую клиническую эффективность топического применения препарата Суперлимф в комплексном лечении женщин со спаечным процессом органов малого таза и трубно – перитонеальным бесплодием. Так, сравнительная балльная оценка клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведенная через 6-12 часов, 1, 2 и 3 суток после операции показала, что выраженность их в группе больных, получавших ЛЦТ, снизилась с $14,5 \pm 0,5$ до $3,5 \pm 0,5$ баллов, а в контрольной группе – с $14,0 \pm 0,5$ до $7,5 \pm 0,5$ баллов, $p < 0,05$ (рис. 7).

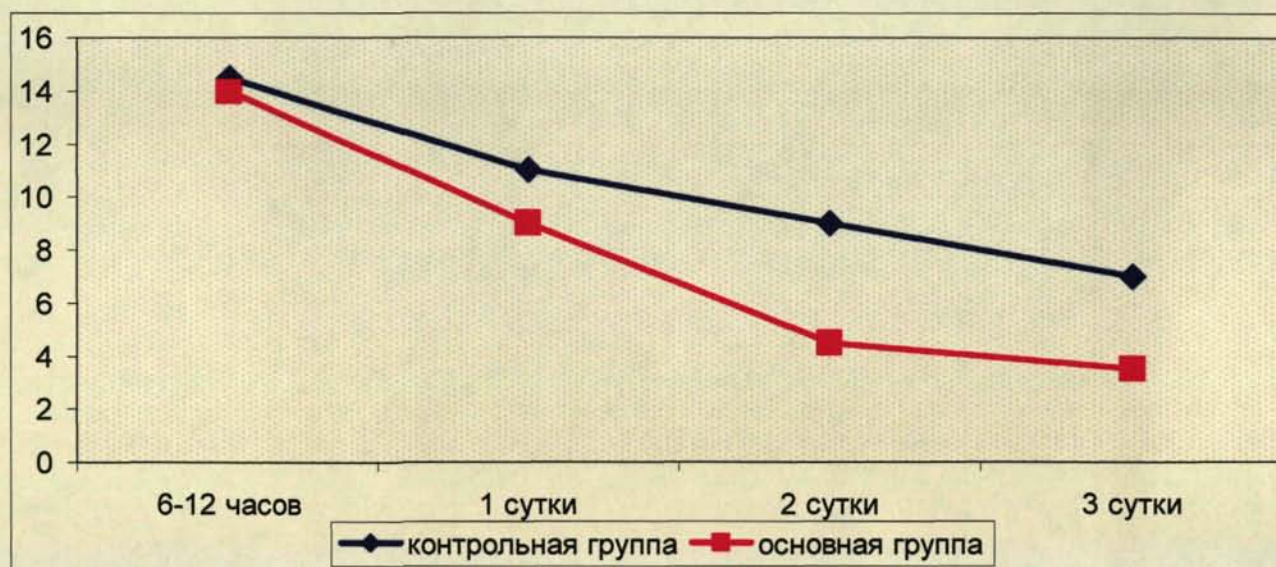


Рис. 7. Динамика оценки эффективности лечения в раннем послеоперационном периоде

Следует отметить, что высокая эффективность лечения на 2-3 сутки после операции была установлена у всех пациенток первой группы и только у 25,5%

женщин второй группы. При этом отсутствие эффекта от проводимой терапии на 3 сутки после операции в отмечено у 18,2% пациенток контрольной группы.

Применение оптимизированной схемы лечения с включением пролонгированной локальной иммунокоррекции благодаря более гладкому течению послеоперационного периода ни в одном случае не привело к усилению противовоспалительной, антибактериальной терапии и позволило на 3-4 дня сократить сроки пребывания больных основной группы в стационаре.

Проведенный нами анализ показал, что у пациенток с местным периоперационным применением Суперлимфа отмечалось более гладкое течение послеоперационного периода.

В основной группе больных частота встречаемости и длительность болевого синдрома была ниже, чем в группе сравнения, не отмечалось выраженной гипертермии, объём и характер раневого отделяемого по микроирригатору соответствовали показателям послеоперационной нормы по О.А. Мынбаеву (1997), не отмечалось признаков пареза кишечника, как свидетельства гипоксии органов брюшной полости.

По совокупности указанных признаков можно предположить, что включение ПЛЦТ препаратом Суперлимф в комплекс лечебных мероприятий способствует уменьшению фазы воспаления течения раневого процесса, способствует ликвидации ишемии тканей и ускорению репаративной регенерации послеоперационной раны.

Через 15-24 месяца 56 пациенток (35,7% от общего количества), участвующих в настоящем исследовании, были подвергнуты повторному эндохирургическому лечению.

У 32 пациенток ОГ и 24 пациенток КГ (31,4% и 43,6% соответственно) повторная лапароскопия была произведена по следующим показаниям: киста яичника, апоплексия яичника, трубная беременность, синдром тазовых болей, серозоцеле, трубно-перитонеальное бесплодие и рецидив спаечного процесса

органов малого таза (при отказе пациентки от ЭКО), хирургическая санация органов малого таза перед экстракорпоральным оплодотворением (табл. 22).

Таблица 22.

Показания для повторной лапароскопии

Показания к повторной лапароскопической операции	ОГ n = 102		КГ n = 55	
	Абс.	%	Абс.	%
Трубная беременность	3	2,9	4	7,2
Апоплексия яичника	1	0,98	-	-
Киста яичника	2	2	1	1,8
Серозоцеле	-	-	1	1,8
Синдром тазовых болей	1	0,98	2	3,6
Трубно-перитонеальное бесплодие, спаечный процесс органов малого таза (при отказе пациентки от ЭКО)	15	14,7	10	18,2
Хирургическая санация органов малого таза перед ЭКО	10	9,8	6	10,9

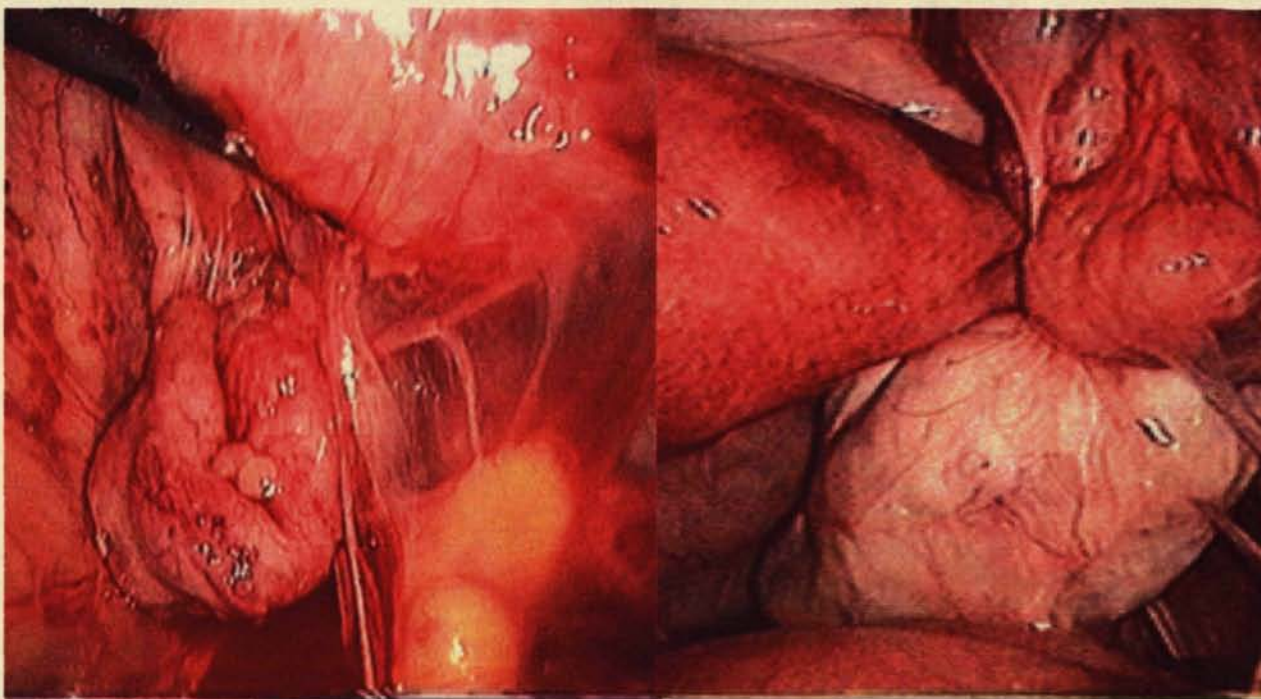


Рис. 8. Рецидив спаечного процесса органов малого таза

При повторном лапароскопическом исследовании случаев у 33% пациенток ОГ и 71% - КГ диагностировали спаечный процесс (рис. 8). Однако в основной группе выраженность его не превышала 1-2 степень, а в контрольной группе была преимущественно 3-4 степени.

Таким образом становится очевидным, что повторные операции были произведены пациенткам, не получившим желаемых результатов от первого вмешательства.

Повторная лапароскопия производилась 21 пациентке ОГ и 18- из группы контроля вновь в надежде на восстановление фертильности естественным путём (исключены операции по удалению МТ перед ЭКО).

Эффективность подобного рода вмешательств оказалась крайне низкой и составила 14,3% для больных ОГ (3 беременности) и всего 5,5% для КГ (1 беременность), что подтверждает данные о нецелесообразности повторных попыток хирургического лечения бесплодия спаечного генеза без привлечения вспомогательных репродуктивных технологий.

Однако и в этом случае очевидна более высокая результативность лечения больных, получавших локальную циткинотерапию: 14,3% против 5,5%

КГ. Из 12 попыток ЭКО у пациенток ОГ было 6 беременностей (все после удаления МТ), из них одна прервалась до 5 недель; в КГ – из 7 попыток – 2 беременности.

Интраоперационная балльная оценка состояния органов малого таза при повторной лапароскопии проводилась по разработанной шкале (см. табл.1), при этом учитывали интенсивность спаечного процесса органов малого таза, тип преобладающих спаек, сочетание со спайками брюшной полости, наличие и степень выраженности окклюзии МТ, состояние стенки МТ, наличие или отсутствие прогностически неблагоприятного сочетания с генитальным эндометриозом (см. табл. 20). Отмечено значительно более выраженное снижение количества баллов в основной группе с $15,0 \pm 0,5$ до $7,0 \pm 0,5$ против $14,0 \pm 0,5$ до $12,0 \pm 0,5$ в группе контроля, $p < 0,5$ (рис. 9).

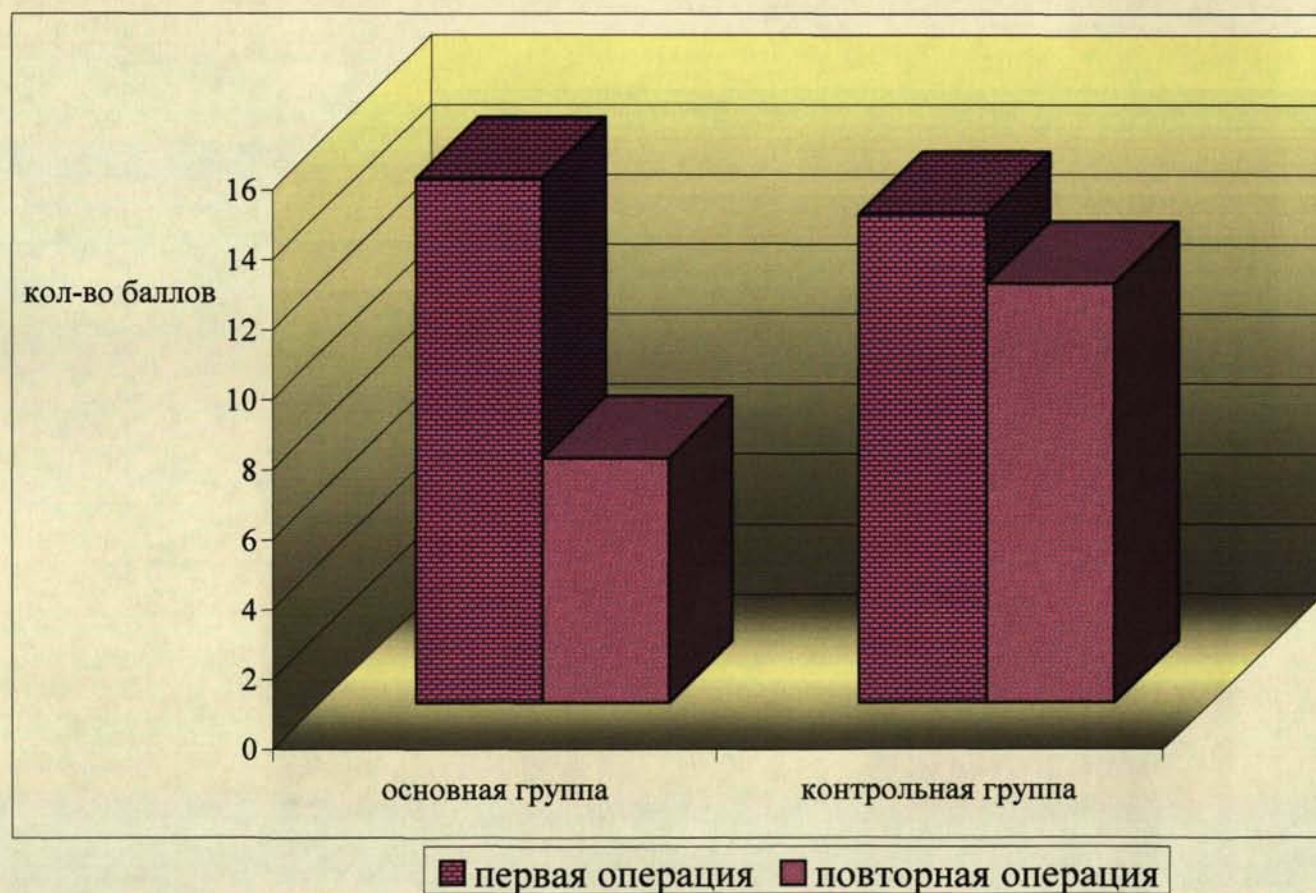


Рис. 9. Динамика оценки эффективности лечения по результатам повторной лапароскопии

Результаты, полученные с применением балльной системы (см. табл. 1, 2, 3) дали возможность систематизировать визуальные признаки анатомо-функциональных изменений органов малого таза на фоне спаечного процесса, что легло в основу системы прогноза восстановления фертильности.

На основании сравнительной интраоперационной оценки состояния органов малого таза при первой и повторной операциях в соответствии с разработанной шкалой (см. табл. 1), а так же анализа отдалённых результатов лечения нами были выделены следующие возможные критерии прогноза восстановления фертильности по сумме баллов:

- 2 – 7 баллов – прогноз благоприятный, возможно полное восстановление анатомического положения и функций органов малого таза;
- 8 – 14 баллов – прогноз умеренный, восстановление возможно при сочетании хирургической коррекции спаечного процесса с интенсивной комплексной восстановительной терапией;
- 15 – 20 баллов – прогноз сомнительный;
- свыше 20 баллов – прогноз неблагоприятный, вероятность восстановления фертильности практически отсутствует.

Диспансерное наблюдение за больными в течение 6-24 мес. показало, что наступление маточной беременности в сроки до двух лет наблюдалось у 40,2% женщин, получавших оптимизированную схему лечения, и у 21,8% пациенток, которым проводилась только традиционная терапия (41 и 12 пациенток соответственно).

Наступление эктопической беременности отмечалось в 2,9% случаев у пациенток основной и в 7,2% - контрольной групп. Рецидив спаечного процесса в отдалённом периоде (более 1 года) имел место у 33,3 % пациенток основной и у 70,9% - контрольной групп (34 и 39 больных, соответственно).

Представляют интерес результаты реконструктивно-восстановительных операций на маточных трубах (76 операций на МТ в основной и 39 - в контрольной группе).

Рецидив обструкции МТ имел место у 32 пациенток основной группы (42% всех операций на маточных трубах) и у 28 женщин контрольной группы (71,8% операций на трубах), т.е. на 30% меньше у больных, получавших оптимизированную схему лечения.

Маточная беременность наступила у 21% пациенток ОГ после реконструктивных операций на МТ и лишь у 5% - в КГ (соответственно у 16 и 2 женщин исследуемых групп).

Наступление эктопической беременности при этом отмечалась у 3,9% пациенток ОГ и у 7,6% пациенток группы контроля.

Применение предложенного способа лечения бесплодия адгезивного генеза позволяет сохранить восстановленную проходимость маточных труб у 32,9% больных, оперированных на маточных трубах, но не восстановивших генеративную функцию (25 пациенток) в ОГ; удельный вес таких больных в КГ – 15,4% (6 женщин).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую клиническую эффективность пролонгированной топической иммунокоррекции препаратом Суперлимф у женщин с трубно – перитонеальным бесплодием спаечного генеза, приводящую к сохранению проходимости маточных труб, восстановленной во время оперативного вмешательства, сокращению сроков лечения и частоты рецидивов.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ СУПЕРЛИМФ У ЖЕНЩИН СО СПАЕЧНЫМ ПРОЦЕССОМ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ.

По современным представлениям, спаечные процессы органов малого таза, осложненные трубно-перитонеальным бесплодием, сопровождаются развитием иммунной дисфункции. Однако закономерности регуляции иммунной системы в процессе формирования спаек остаются практически не изученными. Учитывая это, нами исследована динамика показателей системного и локального иммунного статуса женщин с трубно-перитонеальным бесплодием спаечного генеза на фоне эндохирургической коррекции и пролонгированной локальной цитокинотерапии.

При изучении показателей иммунитета до начала лечения у 90% женщин были выявлены нарушения, наиболее выраженные в цитокиновом статусе, что, вероятно, обусловлено участием цитокинов в процессах избыточного адгезиогенеза.

На рис.10 представлены данные уровней цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ТФР- β 1) у здоровых женщин и пациенток со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием.

Изучение концентраций цитокинов в перитонеальной жидкости и сыворотке крови показало, что у больных со спаечным процессом органов малого таза и ТПБ, по сравнению с группой здоровых пациенток, наблюдается повышение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α (рис.10, 11). Полученные результаты согласуются с данными литературы о принципиальной роли ИЛ-1 и ФНО- α в процессах спайкообразования в брюшной полости.

При этом следует отметить, что показатели продукции ФНО- α в очаге воспаления значительно превышали его концентрацию в сыворотке крови, тогда как ИЛ-8 ни в одном из случаев (как у больных, так и у здоровых женщин) в ней не определялся. В то же время исследование перитонеальной жидкости оказалось более информативным: средний уровень ИЛ-8 у женщин со спаечным процессом составил 225 ± 45 пкг/мл, что значительно выше, чем у здоровых женщин, у которых данный показатель не превышал 30 пкг/мл.

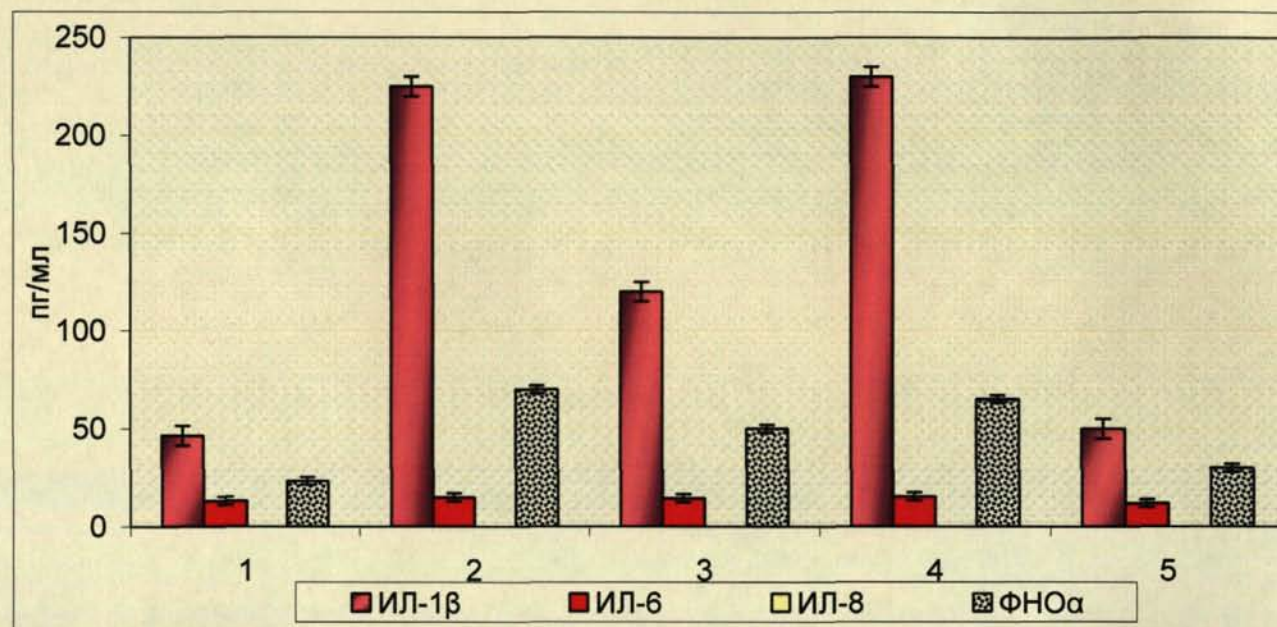


Рис. 10. Динамика уровня цитокинов сыворотки крови

Примечание: здесь и на рисунках 11, 12, 15: 1–показатели здоровых доноров; 2–показатели больных контрольной группы до лечения; 3–показатели больных контрольной группы после лечения; 4–показатели больных II группы до лечения; 5–показатели больных II группы после лечения. ($p < 0,01$)

Как известно, усиленный синтез ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО- α , а также ИЛ-6, сопутствует воспалительным процессам, а определение их уровня имеет диагностическое и прогностическое значение [24, 25, 47, 83, 123, 124]. В связи с этим заслуживает внимания тот факт, что у пациенток со спаечным процессом органов малого таза и ТПБ концентрация исследуемых цитокинов в ПЖ и сыворотке крови была значительно ниже, чем у пациенток с

гноино-воспалительными заболеваниями органов малого таза. Для сравнения приводим данные цитокинового статуса женщин с пиосальпинксом (табл. 23).

Таблица 23.

Содержание цитокинов в перитонеальной жидкости и сыворотке крови больных с пиосальпинксом (n=20)

Показатель	Перитонеальная жидкость	Сыворотка крови
ИЛ-1 β	915,63 $\pm$ 21,35	1035,6 $\pm$ 25,95
ИЛ-6	190,48 $\pm$ 23,15	188,61 $\pm$ 15,95
ИЛ-8	375,65 $\pm$ 9,15	0
ФНО- α	270,55 $\pm$ 19,5	345,55 $\pm$ 22,5

Учитывая полученные данные, представляло интерес провести анализ индивидуальных показателей цитокинового статуса всех обследованных пациенток и разработать диагностические критерии оценки тяжести течения спаечного процесса органов малого таза (см. табл. 1, 2, 3; табл.24).

Таблица 24.

Цитокиновый статус перитонеальной жидкости женщин со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
ИЛ-1 β	50-75 пг/мл	65-300 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

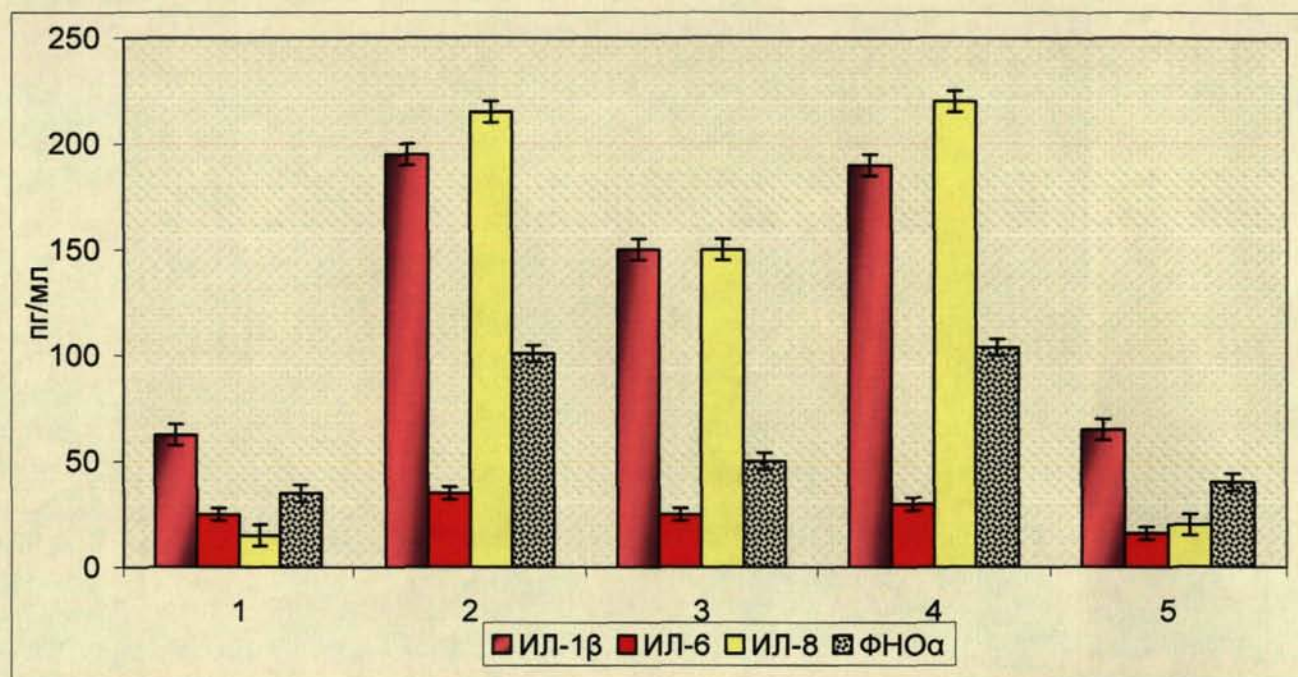


Рис. 11. Динамика уровня цитокинов перитонеальной жидкости

Следует отметить, что при изучении индивидуальных данных «нулевые» значения ИЛ-8 в ПЖ встречались у 45% обследованных больных, ИЛ-1β – у 15%, ФНО-α – у 10% и ИЛ-6 – у 12%, соответственно. Снижение концентрации двух и более цитокинов, как правило, ИЛ-6 и ИЛ-8, было выявлено у 17% пациенток. Это свидетельствует о наличии при спаечных процессах сложных взаимно регулирующих отношений между «воспалительными» цитокинами и необходимости изучения возможных негативных биологических регуляторов их продукции.

Как известно, одними из естественных факторов с преимущественно противовоспалительной активностью являются цитокины группы ТФР-β.

Выполняя роль плеiotропного медиатора роста и пролиферации клеток, ТФР-β принимает активное участие в репаративной регенерации тканей, воздействует на интенсивность синтеза и гидролиза коллагена и фибрина, регулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов и др. [59, 81, 90, 108, 144, 161]. В связи с этим представляло интерес изучить уровень ТФР-β в сыворотке крови и в ПЖ женщин с избыточным адгезиогенезом.

Результатами исследований установлено, что у всех пациенток со спаечным процессом в исследуемых биологических жидкостях регистрировалось повышение ТФР- β 1 от 5500 до 35000 пкг/мл (рис.12).

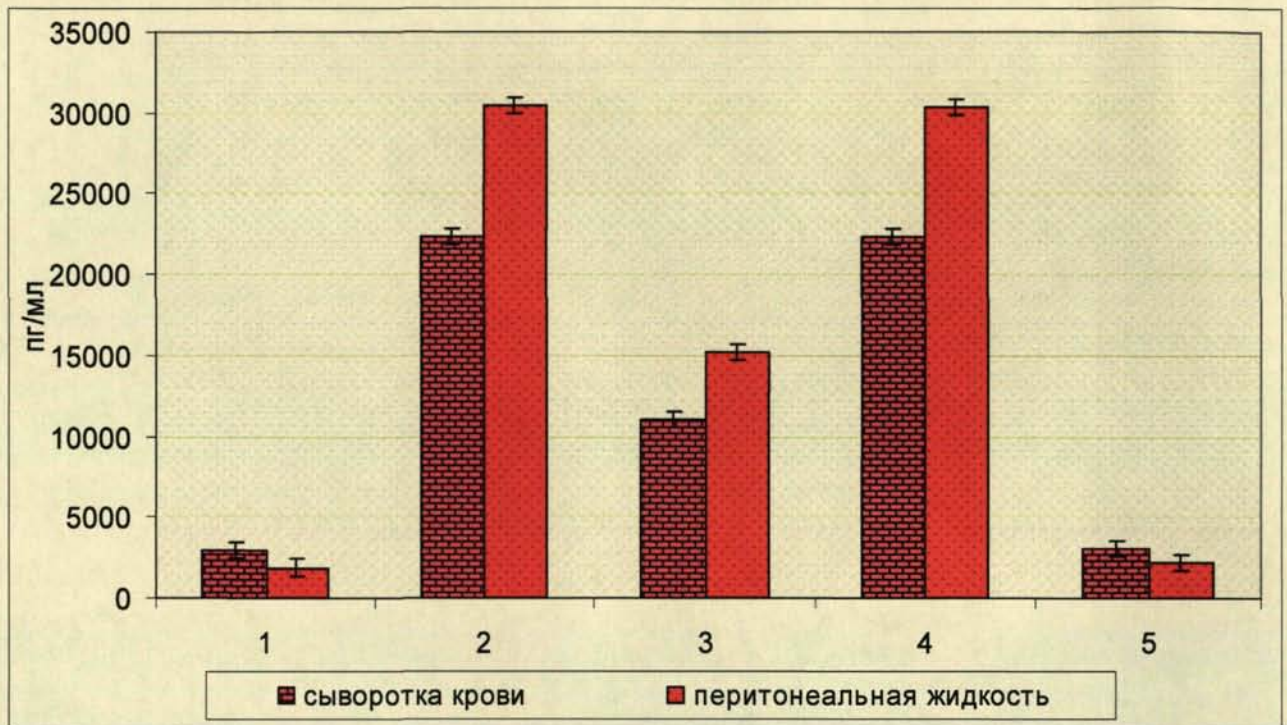


Рис. 12. Уровень ТФР β 1 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости

Кроме того, полученные данные показали, что наиболее значимым тестом явилось определение ТФР- β 1 в перитонеальной жидкости, который выявлялся у всех без исключений пациенток, и его уровни колебались от 20000 до 35000 пкг/мл.

Усиление синтеза ТФР- β 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 ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО- α , а также ИЛ-6, вероятно, обусловлено ингибирующим действием ТФР- β на их продукцию.

Следует отметить, что у 95% больных отмечена прямая зависимость между выраженностью спаечного процесса и повышением уровня ТФР- β 1.

Полученные данные позволили нам разработать балльную оценку состояния цитокинового статуса перитонельной жидкости, которую мы использовали при оценке клинической эффективности различных методов лечения (см. табл. 3, табл. 24).

Изучение показателей цитокинового статуса в динамике на фоне применения традиционного лечения и пролонгированной локальной цитокинотерапии препаратом Суперлимф показало, что после курса традиционной терапии уровни исследуемых цитокинов достоверно изменялись (в зависимости от исходного содержания), однако, значений нормы в ПЖ не достигали.

Вместе с тем, у всех больных основной группы после курса пролонгированной ЛЦТ наблюдалось улучшение показателей локального и системного цитокинового статуса (см. рис. 10, 11, 12) с нормализацией последних у 45% женщин.

После курса реабилитационной терапии препаратом Суперлимф в виде суппозиторий, спустя 1 месяц после операции, у всех пациенток отмечалась нормализация концентраций цитокинов в сыворотке крови. При этом у больных контрольной группы нормальные значения цитокинов регистрировались в 70% случаев.

Изучение цитокинового статуса ПЖ в отдаленном периоде наблюдения (через 12-15 месяцев) у женщин с рецидивом спаечного процесса (у 34 пациенток основной и 39 – контрольной групп) позволило выявить повышение концентраций ИЛ-1 β (до $85,5 \pm 10,5$ пкг/мл) и ТФР β_1 (до $4870 \pm 25,5$ пкг/мл) у всех пациенток контрольной и только у 3 женщин основной группы, что свидетельствует о необходимости назначения повторного противорецидивного лечения для нормализации клинико– иммунологических показателей.

Исследованиями последних лет установлено, что цитокины являются универсальными регуляторами функциональной активности фагоцитов, в первую очередь, в очаге повреждения тканей [116, 153, 158, 214, 225, 229, 302].

Как уже отмечалось, одним из наиболее доступных и информативных способов оценки состояния факторов иммунной защиты брюшины в области малого таза является изучение перитонеальной жидкости [88, 104, 158, 186, 200, 215, 217, 229].

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 (рис.13). У здоровых женщин количество макрофагов в перитонеальной жидкости варьировало от 60 до 72% (в среднем $61 \pm 3,2\%$), нейтрофилов – от 20 до 30% (в среднем $25,5 \pm 2,4\%$).

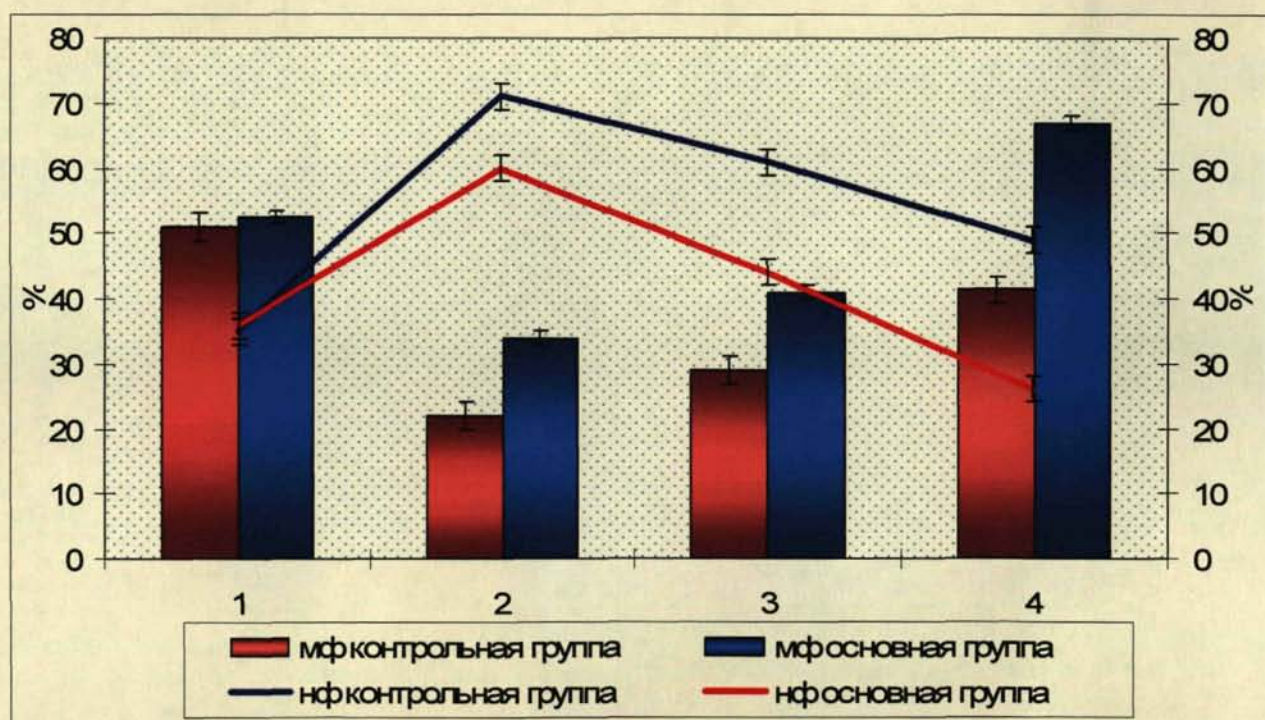


Рис. 13. Динамика показателей макрофагов и нейтрофилов в перитонеальной жидкости на фоне лечения

Примечание: 1 – интраоперационные показатели; 2 – динамика показателей на 1 сутки; 3 – динамика показателей на 2 сутки; 4 – динамика показателей на 3 сутки; $p < 0,01$.

На 2-3 сутки в цитограммах ПЖ наблюдалась смена клеточных популяций: снижение числа нейтрофилов, повышение – макрофагов и лимфоцитов. При этом отмечено, что увеличение числа макрофагов и лимфоцитов в перитонеальной жидкости сочеталось с благоприятным течением послеоперационного периода, что согласуется с данными литературы о важной роли макрофагов и лимфоцитов в купировании местного воспалительного процесса [210, 211, 214, 220, 238, 242, 299]. Анализ цитограмм перитонеальной жидкости у пациенток с различной степенью выраженности спаечного процесса позволил выделить цитологические критерии его оценки (табл. 25).

Таблица 25.

Клеточный состав перитонеальной жидкости женщин со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Макрофаги	60 – 75%	50 – 60%	30 – 50%	< 30%
Нейтрофилы	15 – 25%	25 – 40%	30 – 50%	>50%
Лимфоциты	10 %	10 - 5%	5 - 0 %	5 – 0 %

Использование предложенного подхода (с учетом цитокинового статуса ПЖ) к анализу степени выраженности спаечного процесса позволило установить зависимость между улучшением показателей локального иммунитета и регрессией проявлений избыточного адгезиогенеза.

При этом положительная клиническая динамика на фоне топической иммунокоррекции препаратом Суперлимф сочеталась с более быстрым восстановлением указанных показателей (см. рис. 13).

Известно, что функциональное состояние фагоцитов во многом определяет течение и исход воспалительных процессов, в том числе органов малого таза [10, 20, 24, 25, 90, 116, 153, 158, 223, 229, 242, 257, 271]. Секреторный потенциал фагоцитов (продукция цитокинов, миелопероксидазы, метаболитов «кислородного взрыва», арахидоновой кислоты, лизоцима, лактоферрина и др.) значительно расширяет их эффекторные и регуляторные возможности в процессах репарации тканей. Учитывая это, нами изучены некоторые показатели функциональной активности макрофагов перитонеальной жидкости (продукции миелопероксидазы, НСТ-теста) на фоне различных методов лечения.

Результаты проведенных исследований показали, что у большинства больных с изучаемой патологией отмечалось повышенная продукция перитонеальными макрофагами миелопероксидазы, по сравнению со здоровыми женщинами (рис. 14).

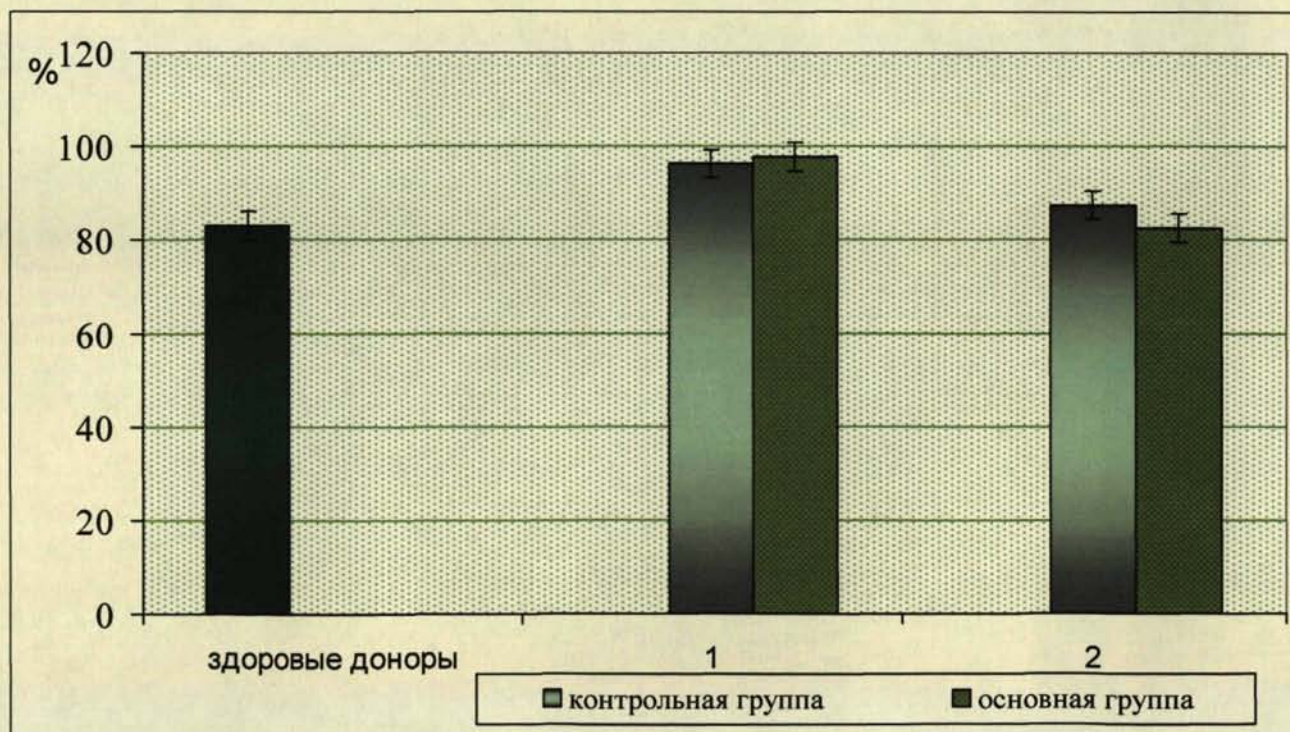


Рис. 14. Динамика продукции миелопероксидазы перитонеальными макрофагами

Примечание: 1 – показатели больных до лечения; 2 - показатели больных после лечения; $p < 0,01$.

При этом следует отметить, снижение на фоне лечения уровня миелопероксидазы с $96,3 \pm 4,5\%$ до $82,5 \pm 2,5\%$ у женщин основной группы и до $87,5 \pm 1,5\%$ - контрольной группы (см. рис. 14). Уровень миелопероксидазы у здоровых женщин составлял $83,1 \pm 3,5\%$.

Как известно, наряду с миелопероксидазой, в формировании бактерицидности имеют значение свободные радикалы (супероксидный анион, синглетный кислород, гидроксильный радикал) и перекись водорода, продуцируемые фагоцитами, и обладающие не только защитным действием, но и большим деструктивным потенциалом по отношению к клеткам и тканям [206, 212, 236, 249, 294, 305]. В настоящее время исследуется проблема усиления бактерицидности фагоцитов посредством праймирования и угнетения ее путем деактивации нейтрофилов и макрофагов [25, 29, 90, 197, 235, 261]

Одним из наиболее распространенных тестов, отражающих кислородзависимый метаболизм фагоцитов, является тест с нитросиним тетразолием. В связи с этим нами изучены показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста у больных со спаечным процессом органов малого таза. Анализ результатов показал, что у 75% женщин наблюдались исходно высокие показатели НСТ-теста (рис.15).

У здоровых женщин показатель спонтанного НСТ-теста варьировал от 19 до 28%, стимулированного – от 40 до 55%.

Вероятно, у женщин со спаечным процессом органов малого таза и ТПБ высокие показатели кислородного метаболизма перитонеальных макрофагов обусловлены стимулирующим действием на них провоспалительных цитокинов и отсутствием ингибирующего влияния ТФР- $\beta 1$.

На фоне лечения отмечено снижение спонтанного и зимозан-индуцированного НСТ-теста с $47,5 \pm 2,5\%$ и $75,5 \pm 1,5\%$ до $26,75 \pm 2,5\%$ и $56,5 \pm 1,5\%$ - в основной и до $39,5 \pm 1,5\%$ и $65,5 \pm 0,5\%$ - в контрольной группе ($p < 0,01$).

Однако у 10% больных 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 оптимизированное лечение с включением ЛЦТ (рис.15).

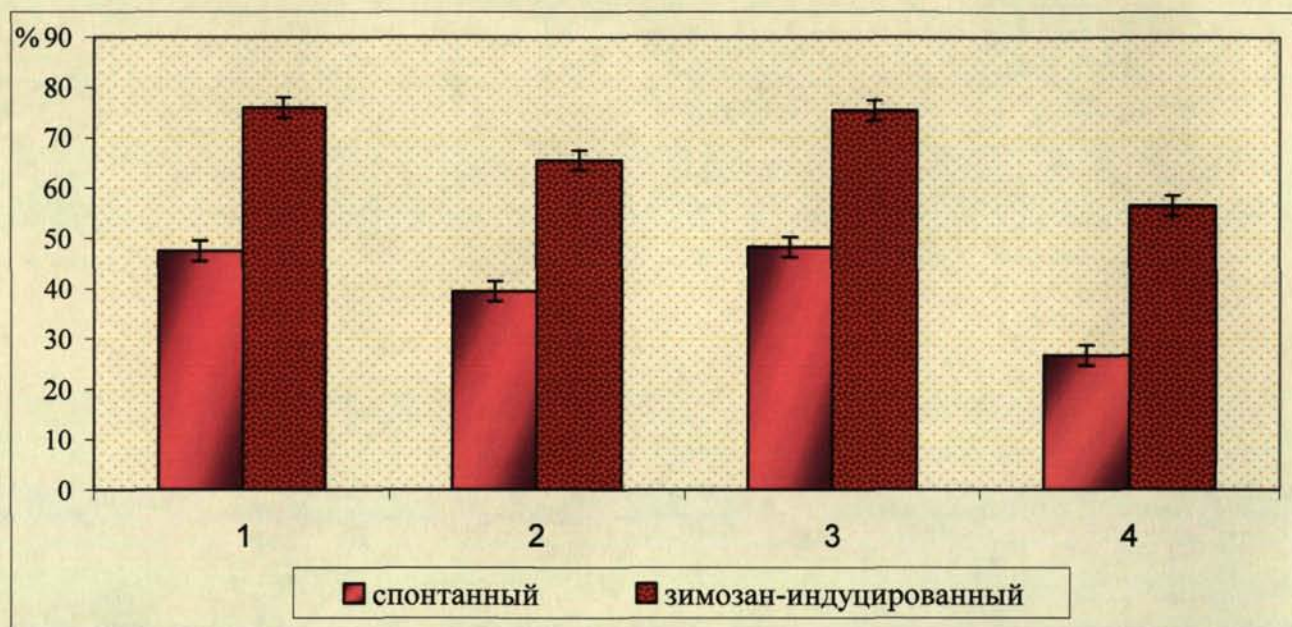


Рис. 15. Динамика показателей спонтанного и зимозан-индуцированного НСТ-теста перитонеальных макрофагов

Примечание: 1 – показатели контрольной группы до лечения; 2 – показатели контрольной группы после лечения; 3 – показатели основной группы до лечения; 4 – показатели основной группы после лечения; $p < 0,01$.

Принимая во внимание данные литературы о том, что топическое применение препаратов цитокинов сопровождается восстановлением иммунологической реактивности не только на локальном, но и системном уровне, мы исследовали динамику показателей клеточного и гуморального иммунитета на фоне различных методов лечения.

Как видно из табл. 26 и табл. 27, у всех больных обнаруживалось достоверное снижение числа CD4, CD8 – позитивных клеток, а также изменение экспрессии ими индуцибельных маркеров: снижение - CD25+ и HLA-DR+, повышение - CD95+, что может быть обусловлено гиперпродукцией ТФР-β1.

Подтверждением этого, является тот факт, что наибольший дефицит CD4+, CD8+ лимфоцитов отмечался при уровне ТФР-β1 в сыворотке крови от 18000 до 23000 пкг/мл.

Таблица 26 .

Динамика показателей иммунитета женщин со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием на фоне лечения

Показатель, %	Группа	До лечения	После лечения
CD4+	I группа (n=35)	23,1±1,3	27,2±1,04*
	II группа (n=35)	23,8±1,5	38,2±1,4**
	Здоровые (n=15)	39,5±0,9	
CD8+	I группа (n=35)	16,2±1,4	19,6±1,4**
	II группа (n=35)	18,01±1,4	25,7±1,4*
	Здоровые (n=15)	27,3±1,2	
CD19+	I группа (n=20)	9,1±1,1	12,3±1,2*
	II группа (n=15)	9,3±1,08	13,1±1,07*
	Здоровые (n=15)	14,25±0,8	

На фоне лечения полная нормализация числа CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов наблюдалась у 80% больных второй и только у 40% - первой группы.

Это сочеталось с усилением экспрессии активационных маркеров и снижением до нормы количества CD95+ клеток у 85% и 50% женщин, соответственно, что может свидетельствовать о патогенетически значимом восстановлении не только количества, но и функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

Таблица 27.

Динамика показателей маркеров активации у женщин со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием на фоне лечения

Показатель, %	Группа	До лечения	После лечения
CD25+	I группа (n=35)	3,9±0,1	4,2±0,1**
	II группа (n=35)	3,85±0,1	5,1±0,2*
	Здоровые (n=15)	4,94±0,2	
HLA-DR+	I группа (n=35)	21,3±0,8	24,05±0,6*
	II группа (n=35)	22,05±1,05	30,5±1,1*
	Здоровые (n=15)	32,4±1,2	
CD95+	I группа (n=35)	24,8±1,5	20,4±1,4**
	II группа (n=35)	25,2±1,1	14,3±1,2**
	Здоровые (n=15)	12,7±1,5	

Примечание: I – больные, получавшие традиционную терапию; II – больные, получавшие оптимизированную схему лечения с применением пролонгированной локальной цитокиноterapiи; * - $p < 0.01$; ** - $p < 0.001$.

При этом снижение на фоне лечения гиперэкспрессии CD95 рецепторов, косвенно отражающей готовность клеток к Fas-зависимому апоптозу, вероятно, является результатом антиапоптогенного действия естественного комплекса природных цитокинов (препарата Суперлимф), предотвращающих избыточную активацию клеток и последующий апоптоз [47, 83, 123, 124].

Достоверная положительная динамика после пролонгированной ЛЦТ отмечалась также в отношении исходно сниженного (на 10-15%) числа В-лимфоцитов (CD19+ клеток).

При этом в сыворотке крови не было выявлено изменений концентраций IgG, IgM и IgA, как до лечения, так и в динамике проведения традиционной терапии и локальной цитокинотерапии (рис.16).

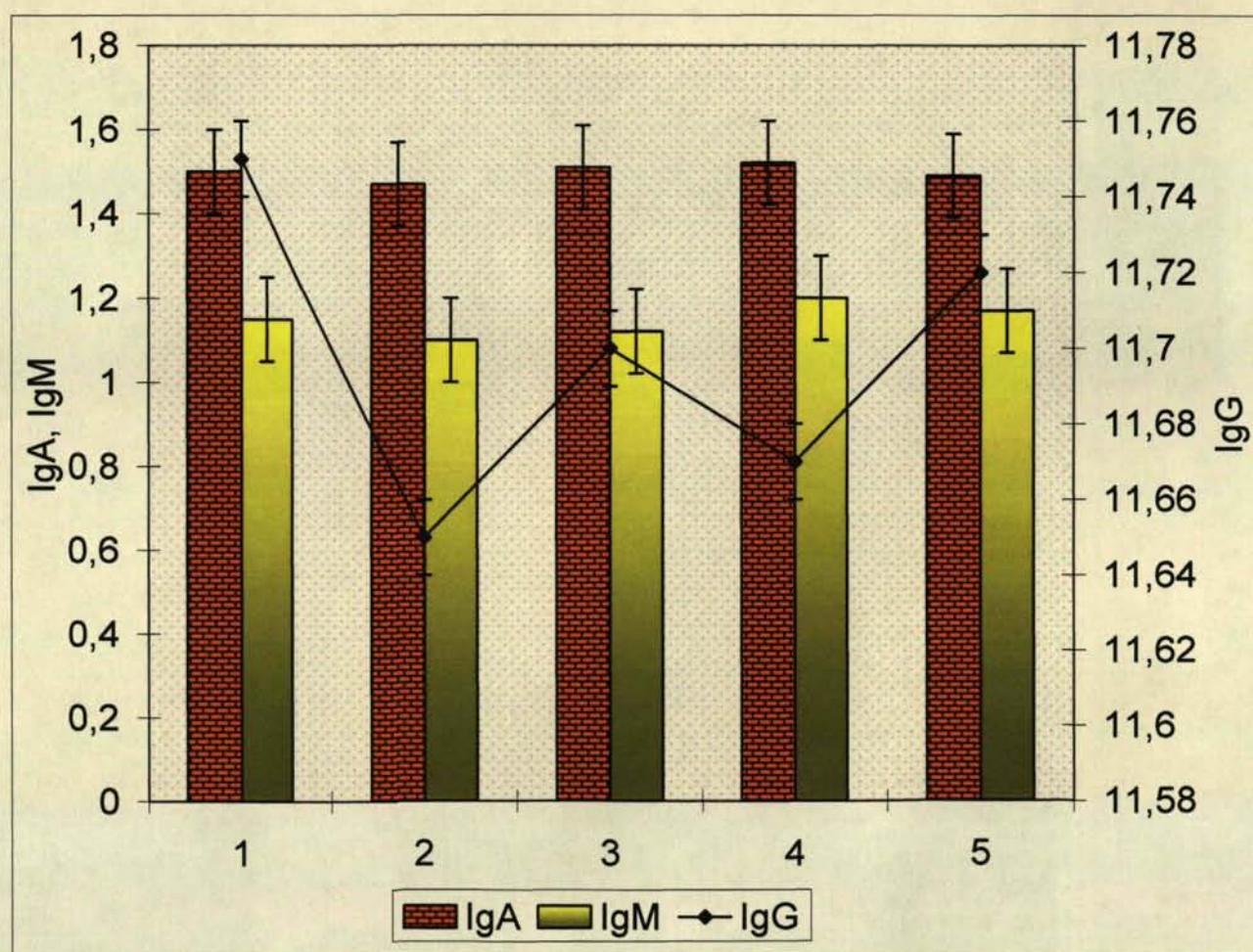


Рис. 16. Динамика содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови

С учетом важной роли иммуноглобулинов в обеспечении иммунной защиты слизистых и, особенно, секреторного иммуноглобулина А, мы исследовали содержание в перитонеальной жидкости sIgA. Однако, как видно из рис. 17, статистически достоверных различий его уровня, по сравнению со здоровыми женщинами, как до лечения, так и после лечения не выявлено.

Следует отметить, что отсутствие значимых изменений в гуморальном иммунитете, сочеталось с нормальным уровнем в сыворотке крови и перитонеальной жидкости ИЛ-6, одной из основных функций которого является регуляция процессов созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов.

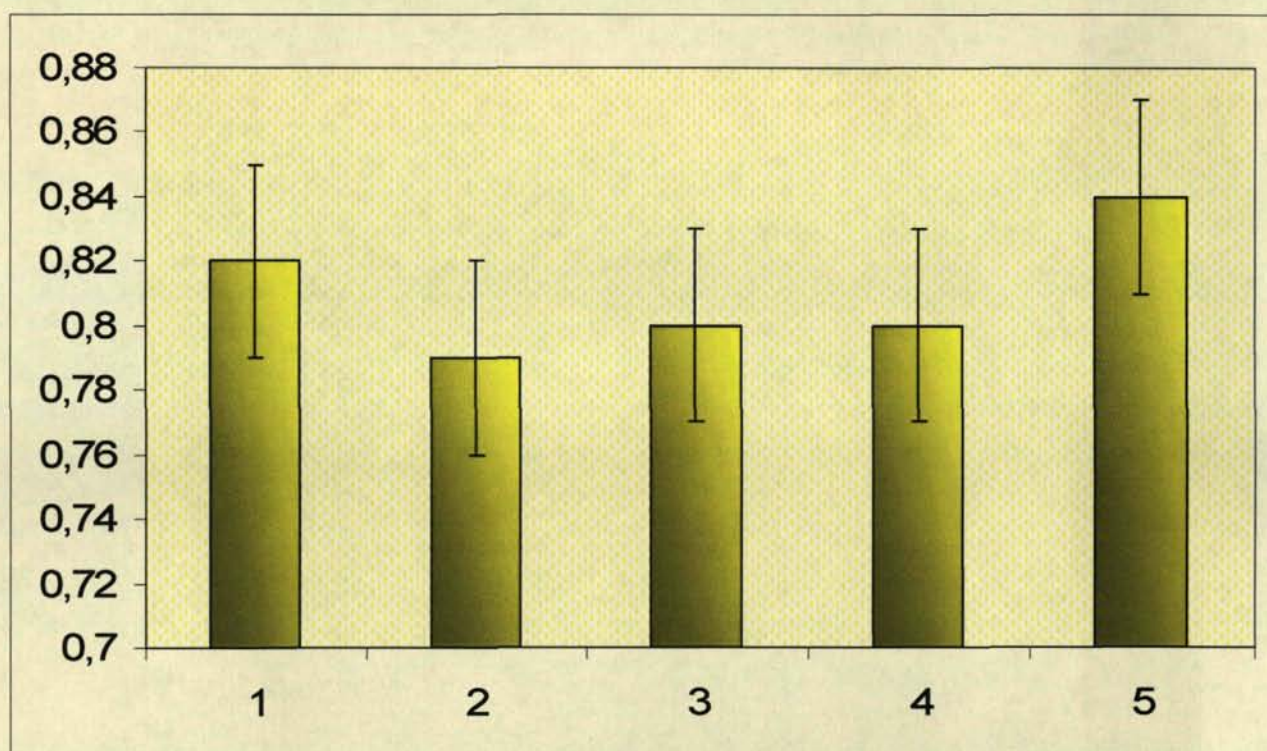


Рис. 17. Содержание sIgA в перитонеальной жидкости.

Таким образом, проведенные исследования показали выраженное положительное влияние пролонгированной ЛЦТ на восстановление иммунологической реактивности женщин с ТПБ спаечного генеза, приводящее к значительному улучшению, а в ряде случаев к нормализации показателей системного и локального иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема поиска эффективных методов лечения бесплодия адгезивной природы является одной из приоритетных в современной гинекологии, актуальной в медицинском и социальном аспекте, что связано с динамическим увеличением удельного веса этой патологии в структуре бесплодного брака [12, 26, 43, 63, 69, 103, 113, 156].

По современным литературным данным, трубно-перитонеальное бесплодие составляет 40–74% в структуре женской инфертильности и практически всегда обусловлено анатомо-функциональным поражением маточных труб и тазовой брюшины с формированием спаечных процессов органов малого таза различной степени тяжести [7, 26, 27, 43, 63, 77, 103, 115, 191]. Образование спаечного процесса в малом тазу с нарушением функции маточных труб чаще всего бывает связано с перенесенными воспалительными заболеваниями и оперативными вмешательствами в анамнезе, что создаёт неблагоприятный преморбидный фон для последующей хирургической коррекции патологии гениталий [64, 65, 88, 103, 122, 145, 193, 291].

Основным способом лечения бесплодия адгезивного генеза по современным представлениям является эндоскопическая хирургия [12, 65, 73, 86, 100, 126, 191, 218, 283]. Лапароскопические операции значительно снижают активизацию традиционных для хирургии процессов адгезиогенеза, однако патофизиологические последствия напряжённого карбоксиперитонеума, нефизиологического положения тела, наличие порой обширных зон коагуляционного некроза и интраоперационная ишемия органов малого таза способны негативно влиять на процессы репарации в ране и, таким образом, минимизировать эффект восстановительной хирургии [1, 6, 7, 8, 65, 68, 88, 100, 169, 180, 226, 232, 246, 285, 286, 295].

Данные литературы свидетельствуют, что эффективность эндоскопических вмешательств при трубном бесплодии составляет 17–37% и определяется в наибольшей степени успехом периоперационной

восстановительной терапии, направленной на предупреждение рецидива спаечного процесса органов малого таза и коррекцию нарушенной функции маточных труб [7, 62, 64, 65, 129, 130, 151, 218, 246, 265, 278, 285, 304, 306].

Спайки, вновь образующиеся порой уже в раннем послеоперационном периоде, нередко нивелируют лучшие эффекты лапароскопической хирургии. Известно, что эффективность эндоскопического лечения бесплодия адгезивной этиологии 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 [64, 88, 126, 191, 205, 212, 225, 247, 248].

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. Так, А.Б. Шехтер и В.В. Серов (1991, 1995) считают, что в процессе репаративной регенерации ярко проявляется единство воспаления, регенерации и фиброза, которые по существу являются неразрывными компонентами целостной тканевой реакции на повреждение; при этом роль «дирижёра клеточных ансамблей» на разных фазах послеоперационной воспалительной реакции и регенерации играют цитокины – биорегуляторные молекулы, определяющие тип и длительность иммунного ответа, контролирующие пролиферацию клеток, ангиогенез, воспаление, заживление ран [64, 88, 136, 140, 148, 152, 163, 164, 182, 195, 199, 200, 210, 215, 241, 252].

Исследованиями последних лет показано, что одним из перспективных способов предупреждения патологического адгезиогенеза 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 [22, 104, 116, 153, 158, 205, 212, 236, 291]. Цитокины регулируют большинство межклеточных взаимодействий в норме и при патологии. Их биологические эффекты направлены не только на клетки иммунной системы (лимфоциты, фагоциты, дендритные и др.), но и на клеточные элементы, непосредственно участвующие в процессах регенерации поврежденных тканей (фибробласты, кератиноциты, клетки эндотелия, эпителия и др.) [24, 47, 49, 50, 83, 120, 136, 144, 139, 161, 196, 199, 200, 215, 217, 267, 293, 300].

Нарушение сложной сети медиаторных взаимодействий, сопровождающихся накоплением в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) может приводить к негативным последствиям для организма: генерализации воспалительного процесса, нарушению регенерации тканей (грубому рубцеванию, развитию тяжелых экссудативных реакций и т.д.), усугублению имеющегося иммунодефицита [14, 24, 25, 44, 46, 50, 53, 120, 152, 158, 161, 168, 208, 209, 216, 254, 265, 279].

Поскольку патологические процессы сопровождаются дисбалансом продукции цитокинов в первую очередь на уровне поврежденного органа, то наиболее перспективным методом ранней профилактики и лечения спаечных процессов органов малого таза представляется иммунотерапия в периоперационном периоде препаратами, корригирующими цитокиновый статус [24, 33, 34, 47, 48, 83, 105, 124, 225, 238, 242, 264, 293, 300, 302, 305].

Локальный способ введения в очаг поражения обеспечивает создание их высокой концентрации в зоне повреждения, запуск каскадной активации клеток-эффекторов, участвующих в воспалительных и репаративных процессах [24, 48, 83, 123, 186, 191, 205, 212, 216, 223, 224, 230, 268, 297].

Использование в программах хирургического лечения бесплодия спаечной этиологии локальной иммунокоррекции открывает перед

гинекологами большие возможности в улучшении результатов восстановления генеративной функции женщин.

В связи с этим, приобретает актуальность разработка комплексного патогенетически обоснованного подхода к профилактике и терапии бесплодия адгезивного генеза с использованием в периоперационном ведении больных локальной иммунокоррекции.

Учитывая изложенное, целью работы явилось повышение эффективности эндохирургического лечения спаечного процесса органов малого таза и трубно-перитонеального бесплодия путём применения в периоперационном периоде пролонгированной локальной цитокинотерапии.

Результаты клинических наблюдений

Для определения особенностей структуры женского бесплодия в Орловском регионе и актуальности проблемы трубно-перитонеального бесплодия для области, был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 2798 женщин с бесплодием по материалам ОГУЗ Орловский родильный дом за период 1998 - 2004 гг.

В результате комплексного клинико-лабораторного обследования с обязательным проведением лапароскопии трубно-перитонеальный фактор бесплодия был диагностирован у 55% больных (1539 пациенток). Длительность бесплодия в этой группе женщин в среднем составила $7,1 \pm 2,1$ года. Удельный вес трубно-перитонеального бесплодия в общей структуре infertility ежегодно увеличивался – от 32 до 59%; удельный вес эндокринного бесплодия за исследуемый период времени составил 32,9% (920 больных); в 12,1% (у 339 женщин) - причиной бесплодия явились аномалии развития гениталий и др. факторы. При этом сочетание нескольких причин infertility, ведущими из которых были адгезивные процессы органов малого таза, наблюдалось в 41,9% случаев (1175 больных).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ показал, что в Орловском регионе трубно-перитонеальное бесплодие не имеет тенденции к

снижению (прирост 27% с 1998 по 2004 гг.), составляет 55% в общей структуре infertility, является не только медицинской, но и социально значимой патологией для области, что требует разработки новых подходов к тактике ведения этой категории пациенток.

В клинической части работы оценена эффективность лечения 157 пациенток со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием. Все больные слепым рандомизированным методом были разделены на 2 группы: I - контрольную группу составили 55 пациенток, получавших традиционное лечение; во II группу (основную) вошли 102 пациентки, которым в периоперационном периоде на фоне традиционного лечения проводилась пролонгированная локальная цитокинотерапия препаратом Суперлимф (комплекс цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ТФР- β_1 , 2, МИФ и антимикробных пептидов, «Иммунохелп», Россия).

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

С целью оценки показателей системного иммунитета обследуемых групп больных осуществлялся забор периферической крови накануне лапароскопии, через 1-3 суток, 1 и 15 - 24 месяца после операции, при этом изучали субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, экспрессию ими активационных маркеров, уровень иммуноглобулинов А, М, G и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ТФР- β_1 в сыворотке крови.

Для изучения факторов иммунной защиты брюшины в области малого таза исследовали перитонеальную жидкость, взятую до хирургического вмешательства на диагностическом этапе лапароскопии, в раннем послеоперационном периоде (1-2 сутки) и при выполнении повторной лапароскопии; при этом определяли функциональную активность перитонеальных макрофагов (НСТ-тест, продукция миелопероксидазы), а так

же уровень цитокинов ПЖ (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8; ФНО- α ; ТФР- β_1) и иммуноглобулинов А, М, G, sIgA.

Традиционное лечение включало хирургическую лапароскопию с восстановлением нормальной анатомии органов малого таза, симптоматическую и антибактериальную терапию в раннем послеоперационном периоде, гидросонографию на третьи сутки после операции, 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 традиционной терапии интраоперационно органы малого таза орошались раствором Суперлимфа в дозе 5 мкг/мл. Повторно локальную цитокинотерапию проводили в дозе 1 мкг/мл через модифицированный микроирригатор на 1 и 2 сутки после операции. На третьи сутки послеоперационного периода с лечебно-диагностической целью выполнялась гидросонография с трансцервикальным введением Суперлимфа в дозе 5 мкг/мл. Суперлимф, содержащийся в ампуле в виде лиофилизированного порошка, в дозе 100 мкг растворяли в необходимом объёме физиологического раствора непосредственно перед введением. Восстановительное лечение, проводимое через месяц после операции, включало цитокинотерапию суппозиториями Суперлимфа 25 мкг в сутки в течение 10 дней.

Средний возраст пациенток в основной группе составил $28,0 \pm 0,1$ лет и в контрольной группе – $27,5 \pm 0,9$ лет ($p > 0,05$). Начало половой жизни до 18 лет отмечали 41,2% женщин основной группы и 36,4% пациенток группы контроля; более 4 половых партнёров имели 41 пациентка в ОГ (40,2%) и 20 пациенток в КГ (36,4%). Экстрагенитальные заболевания отмечали у себя 79,4% женщин основной и 76,4% контрольной групп; длительность хронических заболеваний свыше трёх лет наблюдалось у 22,5% - 25, 5% женщин в ОГ и КГ соответственно; 21,6% больных ОГ и 27,3% пациенток КГ

имели отягощённый аллергологический анамнез, что может свидетельствовать об исходно имеющихся иммунных дисфункциях у большей части обследованных больных.

Длительность бесплодия более двух лет отмечали 89,2% женщин основной и 80% контрольной групп. Первичное бесплодие отмечалось у 43 пациенток (42,2%) основной и 26 пациенток (47,3%) контрольной группы; вторичное бесплодие соответственно у 59 (57,8%) и 29 (52,7%) женщин обследуемых групп. Анализ репродуктивной функции у пациенток исследуемых групп выявил в анамнезе большое количество аборт, самопроизвольных выкидышей, осложненных родов. Необходимо так же отметить достаточно высокий удельный вес больных, прервавших первую беременность и имевших осложнения после медицинского аборта, что негативно сказалось впоследствии на состоянии репродуктивной функции.

Многими женщинами ранее использовались средства внутриматочной контрацепции: 17,6% в ОГ и 20% в КГ, при этом в 5 и 3% случаев этот метод был избран нерожавшими женщинами после прерывания первой беременности медицинским аборт, что усугубляет риск развития воспалительных заболеваний, спаечных процессов органов малого таза и, как следствие, бесплодия.

Воспалительные заболевания гениталий в анамнезе имели 129 пациенток, что составило 82,3% от общего количества обследуемых, при этом в КГ – 78, 2% (43), в ОГ – 84,3% (86) женщин, причём 42,2% пациенток основной группы и 36,4% - контрольной имели давность воспалительных заболеваний гениталий свыше 5 лет, многократно получали низкоэффективные курсы стационарного лечения с применением нерациональной антибактериальной терапии, что привело к развитию грубых анатомических изменений гениталий, обширных спаечных процессов органов малого таза, с трудом поддающихся хирургической и медикаментозной коррекции, формированию иммунодефицитных состояний.

Следует отметить, что, несмотря на крайне низкое количество прогностически благоприятных для восстановления фертильности результатов МСГ до лапароскопии (11,8% в ОГ и 16,4% в КГ), большая часть пациенток не была своевременно направлена для хирургической коррекции бесплодия. Консервативно-выжидательный период амбулаторного наблюдения при этом неоправданно был затянут от 6 месяцев до 1,5 лет более чем у 39% обследованных женщин, что не могло не сказаться на результатах последующего оперативного лечения

На момент проведения настоящего исследования у всех больных сексуально-трансмиссивные заболевания были исключены, однако обращает на себя внимание высокий удельный вес больных, перенесших СТЗ в анамнезе: 47,06% пациенток основной и 43,6% контрольной групп (48 и 24 пациентки), что подтверждает литературные данные о значительной роли СТЗ в патогенезе развития спаечных процессов органов малого таза и трубного бесплодия.

Таким образом, проведенный анализ показал, что большинство обследованных женщин имели в анамнезе те или иные гинекологические заболевания, а более 42% пациенток – их сочетание.

Указание в анамнезе на оперативные вмешательства на органах малого таза имели 41 пациентка (40,2%) основной и 20 женщин (36,4%) контрольной группы; у 26,5% пациенток ОГ и 21,8% - КГ выполнена аппендэктомия в разные возрастные периоды жизни. При этом 2 и более вмешательства на органах брюшной полости имели 31 (30,4%) и 16 пациенток (29,1%) основной и контрольной групп соответственно. При этом 16,7% больных ОГ и 10,9% больных КГ имели те или иные осложнения послеоперационного периода.

Таким образом, на основании проведенного анализа перенесенных экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, особенностей менструальной и репродуктивной функций, проведенного ранее оперативного вмешательства на органах брюшной полости, нами выявлено, что 95% пациенток исследуемых групп имели факторы риска по развитию

воспалительных осложнений, а, вследствие этого, и образования спаек в послеоперационном периоде.

Эндохирургическое вмешательство осуществлялось в плановом порядке по общепринятой методике. При визуальном осмотре органов малого таза у 100% больных выявлен спаечный процесс различной степени тяжести. По степени выраженности спаечного процесса пациентки во всех группах распределились примерно одинаково: СП 1 степени составил по группам от 18,6% до 20%; 2 степени – от 30,4% до 36,4%; 3 степени - от 36,3 до 34,5% и 4 степени – от 14,7 до 9,1% (по J. Hulka, 1978). Сопутствующая патология гениталий была диагностирована у большинства пациенток как основной, так и контрольной групп (см. табл.22). Обращает на себя внимание большое количество пациенток с генитальным эндометриозом – у 25% женщин (равно ОГ и КГ) эндометриоз явился диагностической операционной находкой.

Основное внимание уделялось состоянию маточных труб, степени вовлечения их в спаечный процесс, наличию и уровню обструкции. Всего патология МТ с нарушением их проходимости была отмечена у 76 женщин (74,5%) ОГ и 39 (70,9%) пациенток КГ; при этом двусторонний характер поражения МТ различной степени выраженности наблюдался у 26,5% женщин основной группы и 25,5% пациенток группы контроля.

Объем оперативного вмешательства зависел от характера выявленной патологии (см. табл. 24). При этом один вид хирургического воздействия был применён лишь у 11,8% женщин ОГ и 12,7% - КГ (12 и 7 пациенток соответственно); два вида хирургического воздействия – у 59,8% и 69,1% больных (61 и 38 женщин); объём оперативного вмешательства включал коррекцию трёх и более разновидностей патологии органов малого таза – у 29 пациенток ОГ (28,4%) и 10 пациенток КГ (18,2%), что может свидетельствовать о наличии в послеоперационном периоде значительных дефектов брюшинного покрова и достаточно обширной раневой поверхности у большинства женщин, участвующих в настоящем исследовании.

Для оценки степени тяжести характерных для бесплодия адгезивной этиологии изменений органов малого таза и возможного прогнозирования последующего восстановления фертильности мы использовали специально разработанную на основе классификаций J. Hulka (1978), AFS (1988), шкалы Мынбаева О.А. (1997) и критериев Лятошинской П.В. (2004) шкалу балльной оценки (см. табл.1). Эффективность лечения оценивали в 5-балльной системе по разработанным нами критериям как в раннем послеоперационном периоде (через 6-12 часов, 1-3 суток), так и в отдалённые сроки (через 15-24 мес.) после операции (см. табл.1, 2, 3). 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, показатели клеточного состава и цитокинового статуса перитонеальной жидкости, результаты гидросонографии.

Основными критериями эффективности лечения пациенток с бесплодием адгезивной этиологии в отдалённом послеоперационном периоде являлись: восстановление репродуктивной функции, наступление маточной беременности, сохранение восстановленной проходимости маточных труб, отсутствие или слабая выраженность признаков спаечного процесса органов малого таза. Для объективизации оценки эффективности лечения производили сравнение количества баллов (см. табл.1 и табл. 2, 3) для больных основной и контрольной групп обследования в раннем и отдалённом послеоперационном периоде.

Анализ полученных результатов выявил высокую клиническую эффективность топического применения препарата Суперлимф в комплексном лечении женщин со спаечным процессом органов малого таза и трубно – перитонеальным бесплодием. Так, сравнительная балльная оценка клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведенная через 6-12 часов, 1, 2 и 3 суток после операции показала, что выраженность их в группе

больных, получавших ЛЦТ, снизилась с $14,5 \pm 0,5$ до $3,5 \pm 0,5$ баллов, а в контрольной группе – с $14,0 \pm 0,5$ до $7,5 \pm 0,5$ баллов (см. рис. 1).

Проведенный нами анализ течения послеоперационного периода показал, что у пациенток с местным периоперационным применением Суперлимфа отмечалось более гладкое течение послеоперационного периода.

В основной группе больных частота встречаемости и длительность болевого синдрома была ниже, чем в группе сравнения, не отмечалось выраженной гипертермии, объём и характер раневого отделяемого по микроирригатору соответствовали показателям послеоперационной нормы по О.А. Мынбаеву (1997), не отмечалось признаков пареза кишечника, как свидетельства гипоксии органов брюшной полости. По совокупности указанных признаков можно предположить, что включение ПЛЦТ препаратом Суперлимф в комплекс лечебных мероприятий способствует уменьшению фазы воспаления течения раневого процесса. Следует отметить, что высокая эффективность лечения на 2-3 сутки после операции в соответствии с разработанной шкалой балльной оценки была установлена у всех пациенток первой группы и только у 25,5% женщин второй группы. При этом отсутствие эффекта от проводимой терапии на 3 сутки после операции в отмечено у 18,2% пациенток контрольной группы. Применение оптимизированной схемы лечения с включением пролонгированной локальной иммунокоррекции позволило на 3-4 дня сократить сроки пребывания больных основной группы в стационаре.

Диспансерное наблюдение за больными в течение 6-24 мес. показало, что наступление маточной беременности в сроки до двух лет наблюдалось у 40,2% женщин, получавших оптимизированную схему лечения, и у 21,8% пациенток, которым проводилась только традиционная терапия (41 и 12 пациенток соответственно). Наступление эктопической беременности отмечалось в 2,9% случаев у пациенток основной и в 7,2% - контрольной групп. Рецидив спаечного процесса в отдалённом периоде (более 1 года) имел место у 33,3 %

пациенток основной и у 70,9% - контрольной групп (34 и 39 больных, соответственно).

Результаты реконструктивно-восстановительных операций на маточных трубах (76 в основной и 39 в контрольной группе) так же различны: рецидив обструкции имел место у 32 пациенток основной группы (42% всех операций на маточных трубах) и у 28 женщин контрольной группы (71,8% операций на трубах). Маточная беременность наступила у 21% пациенток ОГ после реконструктивных операций на МТ и лишь у 5% - в КГ (соответственно у 16 и 2 женщин исследуемых групп). Сохраненная проходимость маточных труб без наступления беременности (в течение 1,5-2 лет наблюдения) регистрировалась в 32,9% случаев в основной и лишь в 15,4% - в контрольной группе.

У 32 пациенток основной и 24 пациенток контрольной группы (31,4% и 43,6% соответственно) через 15 - 24 месяца после первой операции была произведена повторная лапароскопия по следующим показаниям: киста яичника, апоплексия яичника, трубная беременность, синдром тазовых болей, серозоцеле, хирургическая санация органов малого таза перед экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО), трубно-перитонеальное бесплодие и рецидив спаечного процесса органов малого таза (при отказе пациентки от ЭКО). При повторном лапароскопическом исследовании случаев у пациенток диагностировали спаечный процесс. Однако в основной группе выраженность его не превышала 1-2 степень, а в контрольной группе была преимущественно 3-4 степени. Интраоперационная балльная оценка состояния органов малого таза при повторной лапароскопии проводилась по разработанной системе (см. табл. 1, 2, 3). При этом отмечено значительно более выраженное снижение количества баллов в основной группе с $15,0 \pm 0,5$ до $7,0 \pm 0,5$ против $14,0 \pm 0,5$ до $12,0 \pm 0,5$ в группе контроля. На основании сравнительной интраоперационной оценки состояния органов малого таза при первой и повторной операциях, а так же результатов лечения нами были выделены следующие критерии прогноза восстановления фертильности:

прогноз благоприятный – 2-7 баллов, возможно полное восстановление анатомического положения и функций органов малого таза; прогноз умеренный – 8–14 баллов, восстановление возможно при сочетании хирургической коррекции спаечного процесса с интенсивной комплексной восстановительной терапией; 15 – 20 баллов – прогноз сомнительный; свыше 20 баллов – прогноз неблагоприятный, вероятность восстановления фертильности практически отсутствует.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую клиническую эффективность пролонгированной топической иммунокоррекции препаратом Суперлимф у женщин с трубно – перитонеальным бесплодием спаечного генеза, приводящую к сохранению проходимости маточных труб, восстановленной во время оперативного вмешательства, сокращению сроков лечения и частоты рецидивов.

Характеристика иммунологических показателей и их оценка в эффективности локальной иммунокоррекции

При исследовании показателей иммунитета до начала лечения у 90% женщин были выявлены нарушения, наиболее выраженные в цитокиновом статусе, что, вероятно, обусловлено участием цитокинов в процессах избыточного адгезиогенеза. Так, изучение концентраций цитокинов в перитонеальной жидкости и сыворотке крови показало, что у больных со спаечным процессом органов малого таза и ТПБ, по сравнению с группой здоровых пациенток, наблюдается незначительное повышение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α ; ИЛ-8 ни в одном из случаев (как у больных, так и у здоровых женщин) в сыворотке крови не определялся и уровень его был повышен только в ПЖ. В то же время не было зарегистрировано статистически значимого усиления продукции ИЛ-6, характерного для воспалительных процессов. Следует отметить, что при анализе индивидуальных данных «нулевые» значения ИЛ-8 в ПЖ встречались у 45% обследованных больных, ИЛ-1 β – у 15%, ФНО- α – у 10% и ИЛ-6 – у 12%, соответственно. Снижение концентрации двух и более

цитокинов, как правило, ИЛ-6 и ИЛ-8, было выявлено у 17% пациенток. Кроме того, у всех женщин с избыточным адгезиогенезом в сыворотке крови и в ПЖ регистрировалось значительное повышение уровня плеiotропного медиатора роста и пролиферации клеток ТФР- β 1 (см. рис. 14). Усиление синтеза ТФР- β 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 ТФР- β на их продукцию. Следует отметить, что у 95% больных отмечена прямая зависимость между выраженностью спаечного процесса и повышением уровня ТФР- β 1.

После курса традиционной терапии уровни исследуемых цитокинов достоверно изменялись (в зависимости от исходного содержания), однако, значений нормы в ПЖ не достигали. Вместе с тем, у всех больных основной группы после курса пролонгированной ЛЦТ наблюдалось улучшение показателей локального и системного цитокинового статуса с нормализацией последних у 45% женщин.

После курса реабилитационной терапии препаратом Суперлимф в виде суппозиторий, спустя 1 месяц после операции, у всех пациенток отмечалась нормализация концентраций цитокинов в сыворотке крови. При этом у больных контрольной группы нормальные значения цитокинов регистрировались в 70% случаев. Изучение цитокинового статуса ПЖ в отдаленном периоде наблюдения (через 15-24 месяца) у женщин с рецидивом спаечного процесса (у 34 пациенток основной и 39 – контрольной групп) позволило выявить повышение концентраций ИЛ-1 β (до $85,5 \pm 10,5$ пкг/мл) и ТФР β 1 (до $4870 \pm 25,5$ пкг/мл) у всех пациенток контрольной и только у 3 женщин основной группы, что свидетельствует о необходимости назначения повторного противорецидивного лечения для нормализации клинико – иммунологических показателей.

Как известно, цитокины являются универсальными регуляторами функциональной активности фагоцитов, в первую очередь, в очаге повреждения тканей (Ковальчук Л.В., 2004; Thomson A.W., 1995). Исследование цитограмм 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. У здоровых женщин количество макрофагов в перитонеальной жидкости варьировало от 60 до 72% (в среднем $61 \pm 3,2\%$), нейтрофилов – от 20 до 30% (в среднем $25,5 \pm 2,4\%$). На 2-3 сутки в цитограммах ПЖ наблюдалась смена клеточных популяций: снижение числа нейтрофилов, повышение – макрофагов и лимфоцитов. Необходимо подчеркнуть, что положительная клиническая динамика на фоне топической иммунокоррекции препаратом Суперлимф сочеталась с более быстрым восстановлением указанных показателей. При этом следует отметить снижение на фоне лечения исходно повышенных показателей функциональной активности перитонеальных макрофагов: продукции миелопероксидазы с $96,3 \pm 4,5\%$ до $82,5 \pm 2,5\%$ у женщин основной группы и до $87,5 \pm 1,5\%$ - контрольной группы (уровень миелопероксидазы у здоровых женщин составлял $83,1 \pm 3,5\%$); спонтанного и зимозан-индуцированного НСТ-теста с $47,5 \pm 2,5\%$ и $75,5 \pm 1,5\%$ до $26,75 \pm 2,5\%$ и $56,5 \pm 1,5\%$ - в основной и до $39,5 \pm 1,5\%$ и $65,5 \pm 0,5\%$ - в контрольной группе ($p < 0,01$); у здоровых женщин показатель спонтанного НСТ-теста варьировал от 19 до 28%, стимулированного – от 40 до 55%. Однако у 10% больных 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 оптимизированное лечение с включением ЛЦТ.

Учитывая, что топическое применение препаратов цитокинов сопровождается восстановлением иммунологической реактивности не только на локальном, но и системном уровне (Мешкова Р.Я., 1999; Снимщикова И.А., 2003), мы исследовали динамику показателей клеточного и гуморального иммунитета на фоне различных методов лечения. Установлено, что у всех больных обнаруживалось достоверное уменьшение числа CD4, CD8 – позитивных клеток, а также изменение экспрессии ими индуцибельных маркеров: снижение - CD25 и HLA-DR, повышение - CD95. На фоне лечения полная нормализация числа CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов наблюдалась у 80% больных второй и только у 40% - первой групп. Это сочеталось с усилением экспрессии CD25, HLA-DR маркеров и снижением до нормы количества CD95+ клеток у 85% и 50% женщин, соответственно. Достоверная положительная динамика после пролонгированной ЛЦТ отмечалась также в отношении исходно сниженного (на 10-15%) числа В-лимфоцитов (CD19+ клеток). При этом не было выявлено изменений концентраций IgG, IgM, IgA, sIgA как в сыворотке крови, так и в ПЖ пациенток обеих групп.

Таким образом, полученные данные показали выраженное положительное влияние пролонгированной локальной цитокинотерапии на восстановление иммунологической реактивности женщин с бесплодием спаечного генеза, приводящее к значительному улучшению, а в ряде случаев к нормализации показателей системного и локального иммунитета. Анализ результатов проведенных исследований позволяет сделать заключение о высокой эффективности сочетанного использования эндохирургической коррекции и пролонгированной локальной цитокинотерапии у пациенток со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием, локальное применение эндогенных регуляторных пептидов является новым перспективным направлением терапии спаечного процесса различной локализации.

ВЫВОДЫ:

1. В Орловском регионе трубно-перитонеальное бесплодие составляет 55% в общей структуре infertility, не имеет тенденции к снижению (прирост с 1998 по 2004 г.г. составил 27%) и всегда сопровождается спаечным процессом органов малого таза.
2. Избыточный адгезиогенез органов малого таза, осложненный трубно-перитонеальным бесплодием, сочетается с выраженными изменениями показателей системного и локального иммунитета: уменьшением в периферической крови количества CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов, нарушением экспрессии активационных маркеров (снижением CD25+, HLA-DR+; повышением - CD95+), усилением функциональной активности перитонеальных макрофагов, дисбалансом продукции цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , ТФР- β 1).
3. Пролонгированная локальная цитокинотерапия с препаратом Суперлимф является эффективным способом профилактики и лечения спаечных процессов органов малого таза и трубно-перитонеального бесплодия, способствующим сокращению на 3- 4 дня сроков стационарного лечения, предотвращению развития рецидивов.
4. Применение в комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия спаечного генеза пролонгированной локальной цитокинотерапии способствует у большинства больных 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, ФНО- α , ТФР- β 1), а также количества и функциональной активности перитонеальных макрофагов.
5. Пролонгированная локальная цитокинотерапия способствует сохранению проходимости маточных труб, восстановленной во время эндохирургической коррекции у 58% женщин (по результатам

гидросонографии и повторной лапароскопии через 15-24 месяца) и наступлению маточной беременности в сроки до 2 лет у 40,2% женщин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные по структуре женского бесплодия в Орловском регионе могут быть использованы в планировании, организации и проведении профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий в области.
2. У пациенток со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием после выполнения основного этапа эндохирургической коррекции зону оперативного вмешательства рекомендуется обрабатывать раствором Суперлимфа в концентрации 0,1 мг на 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия (5 мкг/мл); в течение последующих двух суток пролонгированную локальную цитокинотерапию следует проводить через модифицированный микроирригатор раствором, содержащим 0,1 мг Суперлимфа на 100 мл физиологического раствора (1 мкг/мл). На третьи сутки после операции целесообразно производить гидросонографию с трансцервикальным введением 0,1мг Суперлимфа на 20 мл 0,9% раствора NaCl (5мкг/мл) как завершающий сеанс локальной цитокинотерапии на фоне традиционного лечения.
3. Для сохранения пролонгированного эффекта локальной цитокинотерапии курс лечения рекомендуется повторить спустя 1 месяц после лапароскопии, используя суппозитории Суперлимфа (25 мкг) в течение 10 дней в составе комплекса реабилитационно - восстановительных мероприятий.
4. В лечении больных трубно-перитонеальным бесплодием целесообразно использовать разработанную шкалу балльной оценки степени тяжести спаечного процесса органов малого таза и эффективности лечения для определения прогноза восстановления фертильности и дальнейшей тактики ведения этой категории пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адамян Л.В., Мынбаев О.А., Радченко Н.А. Факторы риска развития послеоперационных спаек у гинекологических больных (сравнительный анализ результатов традиционного и эндоскопического доступов) // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: Медицина, 1997. – С. 48-55.
2. Адамян Л.В., Белоглазова С.Е. Дифференциальная диагностика спаечного процесса с образованием кистозных полостей (серозоцеле) и лапароскопия // Эндоскопия в гинекологии / М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 397-403.
3. Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Принципы применения электрохирургии в эндоскопии (лапароскопии и гистероскопии) // Эндоскопия в гинекологии / М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 168-175.
4. Адамян Л.В., Мынбаева Г.А., Гус А.И. Ультразвуковая и клинко-лабораторная оценка течения послеоперационного периода у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза // Эндоскопия в гинекологии / М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 429-434.
5. Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Опасности и оптимальные пути использования электрохирургии // Эндоскопия в гинекологии / М.: «Виктория-принт», 1999. – С. 30-39.
6. Адамян Л.В., Белоглазова С.Е., Зурабиани З.Р. Лапароскопия в оперативной гинекологии // Акуш. и гинекол. – 1991. - № 2. - С. 69-74.
7. Арсланян К.Н. Раннее восстановительное лечение после микрохирургических операций на маточных трубах (дифференцированное применение преформированных физических факторов): Дис. ...канд. мед. наук. - М., 1991. – 125с.
8. Азиев О.В. Осложнения лапароскопической хирургии в гинекологии (диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук - М., 2004. – 40с.
9. Апресян С.В. Генетические и иммунологические аспекты репродуктивного здоровья женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003. – С. 107-108.

10. Баранова В.В. Топическая цитокиноterapia в комплексном лечении эндометритов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Курск, 2003. – 22 с.
11. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Михин И.В. и др. Спаечная болезнь брюшной полости. // Эндоскопическая хирургия. - 2003. - № 1. - С. 51-62.
12. Беженарь В.Ф., Максимов А.С. Трубно-перитонеальное бесплодие. Проблемы и перспективы. // Журнал акушерства и женских болезней. - С - П., 1999. - Выпуск 3. - Том XLVIII. - С. 48-55.
13. Бейлин В.С. Применение мексидола при эндоскопических операциях в гинекологии: Дис. ... канд. мед. наук - Смоленск. - 2001. - 133 с.
14. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. – 1997. – №4. – С. 7–12.
15. Бодяжина В.И., Железнов Б.И. Морфофункциональные изменения в очагах воспаления половой системы женщин // Акуш. и гинек. - 1979. - № 7- с.3-6.
16. Блинов Н.И. Спаечная болезнь, её профилактика и лечение / Л.: Медицина, 1968. – 168 с.
17. Бреусенко В.Г., Краснова И.А., Головкина Н.В. и др. Ультразвуковое исследование у пациенток с оперативным вмешательством в анамнезе // Материалы V Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2003. – С. 300-301.
18. Бреусенко В.Г., Карапетян Р.С., Штыров С.В. Повторная лапароскопия у пациенток после оперативного лечения доброкачественной патологии органов внутренних гениталий // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней – М.: «Пантори», 2000 – с.695-696
19. Буданов П.В. Профилактика инфекционных осложнений после гинекологических операций и родоразрешения // Материалы V Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. - М., 2003. – С. 301-302.
20. Вербицкий Д.А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спайкообразования в брюшной полости: Дис. ... канд. мед. наук - Санкт-Петербург, 2004.- 140 с.
21. Вершигора А.Е., Овод В.В. Клеточные и молекулярные основы местного иммунитета // Успехи совр. биологии. – 1981. – №3. – С. 393–408.
22. Вялов С.Л., Пшениснов К.П., Куиндоз П. Современные представления о регуляции процесса заживления ран (обзор литературы) // Анналы

- пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1999. - №1. – С. 49-56.
23. Галустян С.А., Белкина Н.В., Крутова В.А. Эхогистеросальпингоскопия в диагностике проходимости маточных труб и внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003 – С. 108-109.
 24. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. Локальная цитокиноterapia: от механизма в клинику / Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 62.
 25. Ганковская Л.В. Иммуноцитокны: регуляция функций макрофагов, локальная иммунокоррекция: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук – М., 1993. – 45с.
 26. Гаспаров А.С., Осенин А.А., Цраева И.Б. Диагностика и терапия трубно-перитонеального фактора бесплодия у женщин. // Акуш. и гинекол. - 1997. - № 3. - С. 20-21.
 27. Гринберг М., Лоэрсон Н.Х. Принципы микрохирургии в лечении бесплодия / Под ред. Дж. В. Рейньяка, Н.Х. Лоэрсена: пер.с англ. - М., 1986. – 175 с.
 28. Гуревич А.Р., Кушнеров А.И., Маркевич Ю.В. Ультразвуковая диагностика спаек брюшной полости // Здравоохранение. - 1996. - № 6. - С. 40-42.
 29. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. - С-П.: «Медмассмедиа», 2003. - Том 2, №3. – С. 20-35.
 30. Долгина Е.Н. Рецепторная (цитокин-опосредованная) и нерецепторная (лазер-индуцированная) активация эффекторных функций фагоцитов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук – М., 2001. - 21с.
 31. Долгушин И.И., Зурочка А.В., Чукичев А.В. Роль нейтрофилов в регуляции иммунной реактивности и репаративных реакций поврежденной ткани // Вестн. Рос. АМН. – 2000. - №2. – С.14-19.
 32. Дубоссарская З.М. Патогенез, принципы лечения и медицинской реабилитации больных с воспалительными заболеваниями женских половых органов: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. - М., 1986. - 46 с.
 33. Жданов А.В., Давыдова М.П., Габуня Т.Г., Ванько Л.В., Назаренко Т.А., Кулаков В.И., Сухих Г.Т. Уровень экспрессии генов цитокинов в спайках

- маточных труб // «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины». – 2002.- Том 134, № 11. - С. 543 – 546.
34. Жданов А.В., Сосулина Л.Ю., Курбанова Д.Ф. и др. Экспрессия генов цитокинов мононуклеарными клетками крови женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. - Том 134, №11. - С. 555- 559.
 35. Жеребина М.Ю., Дамиров М.М., Михальский В.Ф. Опыт применения препарата «Суперлимф» у гинекологических больных пожилого возраста // Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребёнка – 2003» / М.: МОРАГ Экспо, 2003. – С. 94-95.
 36. Жеребина М.Ю. Цитологические критерии оценки репаративных процессов после гинекологических операций // Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребёнка – 2003» / М.: МОРАГ Экспо, 2003. – С. 95-96.
 37. Ишпахтин Ю.И., Осин А.Я., Ишпахтин Г.Ю. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении и профилактике нарушений становления и развития женской репродуктивной системы // Материалы V Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2003. – С. 343-344.
 38. Карсонова М.И., Юдина Т.И., Пинегин Б.В. Некоторые общие вопросы иммунитета, иммунодиагностики и иммунотерапии на модели хирургических инфекций // Мед. иммунология. – 1999, Т.1. – №1-2. – С. 119-132.
 39. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 46–52.
 40. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы / СПб.: Гиппократ, 1992. – 254 с.
 41. Кетлинский С.А. Ищенко А.М. Цитокины и их антагонисты: теория и практика // Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, №3–4. – С. 16.
 42. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 46–52.
 43. Кира Е.Ф., Лятошинская П.В., Беженарь Е.Ф. Эндоскопическая трансцервикальная реканализация и баллонная дилатация фаллопиевых труб

- в лечении женского бесплодия // Материалы V Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. - Москва, 2003. – С. 357-358.
44. Клиническая иммунология / Под ред. Е. И. Соколова. - М.; Медицина, 1998.
45. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. - М., 1999.
46. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В. и др. // «Суперлимф» в комплексном лечении осложнённого раневого процесса – М.: Центр иммунотерапии «Имунохелп», 2004. - 53 с.
47. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Локальная иммунотерапия цитокинами // Аллергология и клиническая иммунология. - 1999. - №1. – С. 64-71.
48. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Левченко В.А. Иммунотерапия цитокинами – М.: Вестник РГМУ, 2002. - №3 (24) – С. 6.
49. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Природная композиция цитокинов (Суперлимф) в топической иммунотерапии // Аллергия, Астма и Клиническая иммунология. - 2000. - №7. - С. 25-27.
50. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгина Е.Н. и др. Клинико-иммунологический анализ эффективности нового иммуномодулятора Суперлимф при различных заболеваниях органа зрения // «Рефракционная хирургия и офтальмология». – 2003. – Том 3 (№ 3) - С. 41 – 48.
51. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгина Е.Н. Иммунотерапевтическая терапия препаратом «Суперлимф» патологий органа зрения – М.: Центр иммунотерапии «Имунохелп», 2004. – 36 с.
52. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Клебанов Г.И. Механизмы цитокин-опосредованной активации фагоцитов // International J. Immunorehabilitation, 1997. - №11. – С. 36.
53. Ковальчук Л.В., Галактионов В.В. Медиаторы иммунной системы // М.: Медицина, 1981. – 109 с.
54. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: препараты, патология, перспективы // Иммунология. – 1996. – №2. – С. 67.
55. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов // М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та, 1999. – 78 с.
56. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Иванюшко Т.П. Локальная иммунотерапия в лечении воспалительных заболеваний пародонта // Иммунология. – 2000. – №1. – С. 46–49.

57. Коган А.Х. Фагоцитзависимые кислородные-свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней // Вестн. РАМН. – 1999. - №2. – С. 3-10.
58. Козлов В.К. Цитокиноterapia в комплексном лечении тяжёлой хирургической и инфекционной патологии // в сб. «Успехи клинической иммунологии и аллергологии». / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Издательство регионального отделения РАЕН, 2002. - Том 3. – С. 242-262.
59. Крестинин В.О. Комплексная оценка эффективности топической иммунотерапии у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2003. – 20 с.
60. Краснова И.А., Бреусенко В.Г., Калмыкова Н.В. Место гидросонографии в диагностике бесплодия // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003. - С. 27–28.
61. Кондриков Н.И. Структурные и некоторые гистохимические особенности маточных труб при хроническом воспалении и без признаков последнего: Дис... канд. мед. наук - М., 1969. - 179 с.
62. Куземина С.В. Комплексная реабилитация пациенток с бесплодием, имевших чревосечение в анамнезе.: Автореф. дис... канд. мед. наук – М., 1999. – 22 с.
63. Кузнецова Т.В., Туйчиева Г.В., Быков Г.А. Диагностика и лечение бесплодного брака / Под ред. Т.Я.Пшеничниковой. - М., 1988. - С. 53–59.
64. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки: этиология, патогенез, профилактика – М.: «Медицина», 1998. – 527с.
65. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Эндоскопия в гинекологии, руководство для врачей – М.: «Медицина», 2000. – 383с.
66. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Материалы международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии / Под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян. М., 1996. – С. 17–30.
67. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Особенности лапароскопической хирургии спаечного процесса в брюшной полости и малом тазе // Эндоскопия в гинекологии. – М.: «Медицина», 2000. – Глава 24. – С. 348-362.
68. Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Волков Н.И., Назаренко Т.А. и соавт. Эндоскопическое лечение трубно-перитонеального бесплодия // Эндоскопия в гинекологии. - М., 1999. – С. 452-454.

69. Кулаков В.И., Волков Н.И., Маргиани Ф.А. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщин // Сб. науч. тезисов пленума РААГ - М.: Academia, 2000. – С. 121–124.
70. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В. Проблемы и перспективы лечения в бесплодном браке. // Акуш. и гинекол. - 1997. - № 3. - С. 5-9.
71. Курцер М.А., Краснопольская К.В., Штыров С.В. Лапароскопия и ЭКО в терапии трубно-перитонеального бесплодия // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003. – С. 114-115.
72. Курышева Н.И., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. // Применение комплекса цитокинов для предупреждения грубого рубцевания при антиглаукоматозных операциях непроникающего типа – Офтальмохирургия. – 2001. - №3. – С. 14-16.
73. Лапароскопия в гинекологии // Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 328 с.
74. Лачинский В.И. Патогенетические механизмы развития спаечного процесса у гинекологических больных и его послеоперационная профилактика на основе анализа фенотипа ацетилирования: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1995. – 28с.
75. Липатов В.А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук - Курск, 2004. – 25с.
76. Липатов В.А. К вопросу профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости. / Материалы Третьей международной научно-практической конференции "Здоровье и образование в XXI веке". – М., 2002. - С. 256-257.
77. Лятошинская П.В. Оптимизация хирургических методов лечения трубно-перитонеального бесплодия: Автореф. дис...канд. мед. наук - Санкт-Петербург, 2004. – 21с.
78. Магалашвили Р.Д. Диагностика предрасположенности, профилактики и лечения спаечной болезни: Автореф. дис....д-ра мед. наук – Тбилиси, 1991. - 39с.

79. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы // Иммунология . – 2002. - Т.23; 3. – С. 132-137.
80. Махмудова Г.М. Показатели цитокинового статуса перитонеальной жидкости при генитальном эндометриозе // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян, – М.: «Пантори», 2003. – С. 62-63.
81. Маянский Д. Н., Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. – Новосибирск, 1997.- 249с.
82. Медведева И.Н. Использование иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии при лечении больных хроническим сальпингоофоритом: Автореф. дис... канд. мед. наук - Курск, 2002. – 25с.
83. Мешкова Р.Я., Слабкая Е.В., Коновалова М.И. Локальная цитокилотерапия воспалительных и аллергических заболеваний: оценка в катамнезе // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4. – №1. – С. 63.
84. Морфологические основы низкоинтенсивной лазеротерапии // Под ред. В.И. Козлова, И.М. Байбекова. – Ташкент: Издательство имени Ибн Сины, 1991. – 223с.
85. Мустафина Г.Т., Кулавский В.А. Эндоскопическая профилактика брюшинных спаек при гинекологических операциях // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2003. – С. 404-405.
86. Мынбаев О.А. Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1997.- 365с.
87. Мынбаев О.А., Рубльова К.И., Кондриков Н.И., Радченко Н.А. Профилактика образования спаек в оперативной гинекологии // Акушерство и гинекология, 1995. - №5. – С. 17.
88. Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки у гинекологических больных: этиология, патогенез и принципы хирургического лечения и профилактики // Эндоскопия в гинекологии. – М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 163-166.
89. Мынбаев О.А., Адамян Л.В., Андреев Г.В. Оценка противоспаечной эффективности гиалуронидазы на экспериментальных моделях гинекологических лапароскопических операций // Эндоскопия в гинекологии. - М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 202-206.

90. Никанкина Л.В. Особенности цитокин-зависимой регуляции кислородного метаболизма фагоцитов: Автореф. дис...канд. мед. наук – М., 2001 – 22с.
91. Никонова М.Ф., Литвина М.М., Варфоломеева М.И. Апоптоз и пролиферация как альтернативные формы ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию // Иммунология. – 1999. - №2. – С. 20-23.
92. Новикова Н.В., Чижова Г.В. Роль системы полиморфного ацетилирования в формировании трубно-перитонеального бесплодия // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. - М., 2003. – С. 409-410.
93. Озерская И.А., Белоусов М.А., Агеева М.И. и др. Возможности эхографии в диагностике спаечного процесса малого таза // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2003. - №4. - С. 42-45.
94. Ордянец И.М., Салимова Л.Я., Апресян С.В. Ген GР 3А. Возможности прогнозирования лечения трубно-перитонеального бесплодия // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. - М, 2003. – С. 410-411.
95. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // Архив патологии. – 1996. - Т. 58. - №6. – С. 3-7.
96. Патологическая физиология / Под ред. Адо А.Д.. – Томск: издательство Томского университета, 1994. – С. 50 – 82, 101 – 114, 135 – 147, 152 – 178, 241 – 244, 245 – 268.
97. Пауков В.С., Гостищев В.К., Ермакова Н.Г. Иммунопатология и морфология хронического воспаления // Арх. патологии. – 1996. – №1. – С. 28–30.
98. Пауков В.С., Салтыков Б.Б., Ермакова Н.Г. Патогенетические аспекты хронического воспаления // Арх. патологии. – 1998. – №1. – С. 34–39.
99. Подзолкова Н.М. Лечение больных хроническим сальпингоофоритом со стойким болевым синдромом: Дис. . . канд. мед. наук.- М., 1985. - 151 С.
100. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Мачанские О.В., Шагинян Г.Г., Рамазанов Р.М. Противоспаечные барьеры в эндоскопической хирургии // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. - М., 2003. – С. 422-423.
101. Потапнев М.П., Печковский Д.В. Влияние цитокинов воспаления на фагоцитоз и бактерицидную активность нейтрофилов человека // Иммунология. – 1992. – №3. – С.34–36.

102. Пучков К.В., Иванов В.В., Тюрина А.А., Фумич Л.М. Популяционный состав и функциональная активность иммунокомпетентных клеток у женщин с опухолевидными образованиями яичников в процессе комплексного хирургического лечения // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003. – С. 89-90.
103. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. - М.: Медицина, 1991. - 320 с.
104. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: «Медицина», 1990. – 591с.
105. Радыгина Т.В. Цитокинотерапия: роль естественного комплекса цитокинов в постожоговой регенерации глаза: Автореф. дис... канд. мед. наук – Москва, 1999. – 21 с.
106. Растегаева И.Н. Клинико-патогенетическое обоснование применения системной энзимотерапии и комбинации естественных цитокинов в комплексном лечении хронических сальпингоофоритов: Дис... канд. мед. наук - Москва, 2001. – 119с.
107. Ройт А. Основы иммунологии (пер. с англ.) - М.: «Мир», 1991. – 328с.
108. Ройт А. Иммунология. - М.: 2000. – 325 с.
109. Рымашевский В.К., Волченко К.Л. Патоморфоз воспалительных заболеваний маточных труб. // Науч. тр. Моск. обл. научн. исслед. ин-та акуш. и гин.: - М., 1981. - С. 63-65.
110. Савельева Г.М., Богинская Л.Н., Штыров С.В. Динамическая лапароскопия у гинекологических больных // Акуш. и гин.– 1990.- №2. – С. 10-13.
111. Савельева Г.М., Антонова Л.В., Евсеев А.А. Значение дополнительных методов исследования в дифференциальной диагностике подострого аднексита // Акуш. и гинекол. – 1997. - №2 – С. 48-51.
112. Савельева Г.М., Богинская Л.Н., Бреусенко В.Г. и др. Профилактика спаечного процесса после хирургических вмешательств у гинекологических больных в репродуктивном периоде. // Акуш. и гинекол., 1995. - №2. – С.36-39.
113. Салов И.А., Захарова М.Б. Прогноз эффективности эндохирurgicalического лечения трубно-перитонеального фактора бесплодия // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя» Под ред. В.И. Кулакова. - М., 2003. – С. 440-441.

114. Серов В.Н., Шахтмейстер И.Я., Чеботарев В.В. и др. Значение генитальных инфекций в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их современное лечение. - М., 1997. – 18 С.
115. Селезнева Н.Д. Современные принципы реконструктивно-восстановительной хирургии в гинекологии / Под. ред. Н.Д.Селезневой. - М., 1984. С. 3–8.
116. Серов В.В. Воспаление. Руководство для врачей. / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. - М.: Медицина, 1995. – 219 с.
117. Сидорова И.С., Гуриев Т.Д. Лапароскопия в лечении трубно-перитонеального бесплодия // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 454-455.
118. Сидорова И.С., Юдин Л.А., Леваков С.А. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике объемных образований органов малого таза. // Акуш. и гинекол. - 1996 - № 1.- С. 9-11.
119. Симонян К.С. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1966. – 274 с.
120. Синельникова Е.Ю. Спонтанная продукция цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-1RA, ИЛ-4, ФНО-а нейтрофильными гранулоцитами здоровых доноров // Аллергология и иммунология. – М.: «Медицина – Здоровье», 2004. - Том 5, №1, – С. 31. (Материалы 2 Всемирного Конгресса по иммунопатологии и аллергии)
121. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии // Аллергология и иммунопатология. - Том 5. - №3, - С. 42.
122. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство, 2000. – 592 с.
123. Снимщикова И.А. Иммунопатогенетическая и клиническая характеристика эффективности локальной иммунокоррекции при некоторых гнойно-воспалительных заболеваниях: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.- Курск, 2001.- 42 с.
124. Снимщикова И.А., Медведев А.И., Ререкин И.А. и др. Профилактика образования спаек в оперативной гинекологии. – Аллергология и иммунология, 2005. – Т.6, №2. – С. 189.
125. Старков Ю.Г., Домарев Л.В., Шишин К.В. и др. – Ультразвуковое картирование висцеро-париетальных сращений брюшины перед

- лапароскопическими операциями. – Медицинская визуализация, 2002; 4. -С. 22-26.
126. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Оперативная лапароскопия в гинекологии. - М.: «Медицина», 1995. – 177с.
 127. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Курбанова Д.Ф. Динамическая лапароскопия // Эндоскопия в гинекологии. - М.: «Виктория-пресс», 1999. – С. 424-427.
 128. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Современные аспекты применения ультразвукового сканирования в гинекологии // Акуш. и гинекол. - 1990. - № 2. - С. 3-7.
 129. Стругацкий В.М. Восстановительное лечение в гинекологии: доказанное и дискуссионное // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2003. – С. 469.
 130. Стругацкий В.М. Медицинская реабилитация в гинекологии и акушерстве // Медицинская реабилитация (руководство) / Под ред. В. М. Боголюбова. – Пермь: ИПК “Звезда”, 1998. – Т.3. – Гл. 14. – С. 462-501.
 131. Сударикова Е.Г., Севостьянова О.Ю., Шейко Л.Д. Экспериментальное исследование отдалённого эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения на репродуктивную функцию // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. - Москва, 2003. – С. 469-470.
 132. СУПЕРЛИМФ в комплексном лечении заболеваний урогенитального тракта / Под ред. Л.В. Ковальчука, Л.В. Ганковской, С.М. Юдиной, Е.Н. Долгиной. – М.: Центр иммунотерапии «Иммунохелп», 2003. – 42 с.
 133. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности – М.: издательство РАМН, 2003. – С. 9 – 123.
 134. Торубаров С.Ф. Состояние локального иммунитета у больных наружным генитальным эндометриозом и результаты комбинированного лечения – Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2000. – 22 с.
 135. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. I-II. С.Петербург: Наука, 2000. – 231 с.
 136. Тотолян А.А. Место цитокинов в лабораторной диагностике иммунопатологических состояний // Лаборатория. – 1999. - №1.– С. 20-22.
 137. Тотолян А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, №1–2. – С. 75–108.

138. Фёдорова Т.А., Абубакирова А.М., Дубницкая Л.В., Бакуридзе Э.М. и соавт. Лапароскопия у пациенток с хроническим сальпингоофоритом // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 458-459.
139. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. III-IV. С.Петербург:Наука, 2001. – 255 с.
140. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противoinфекционной защите организма – Статьи соросовского образовательного журнала, 1996. – С. 15 – 27.
141. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов – М.: «Медицина», 1984. – 272 с.
142. Фрейдлин И.С., Кузнецова С.А. Иммунные комплексы и цитокины // Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, №1-2. – С. 27-36.
143. Фрейдлин И.С. Кинетика воспаления и иммунного ответа // Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, №3-4. – С. 25-26.
144. Хайтов Р. М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. - М.: 2000.
145. Хамошина М.Б., Антоненко Ф.Ф., Кайгородова Л.А. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза как фактор риска репродуктивного здоровья девушек-подростков // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя» / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2003. – С. 486.
146. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний - СПб., 1994. - 408 с.
147. Цой А.С. Применение динамической лапароскопии для лечения и профилактики осложнений у больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 1991. – 23 с.
148. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления. Роль цитокинов.- Медицинская иммунология. – 2001. - Том 3. - №3. – С. 361-368.
149. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Сенникова Ю.А. Провоспалительные цитокины в лечении хирургических инфекций: от эксперимента к клинике // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 187.
150. Чухриенко Д.П., Белый И.С., Бондаренко В.А. Спаечная болезнь. – Киев: Здоровья, 1972. – 215с.

151. Шати О.А. Комплексная немедикаментозная терапия больных с функциональным трубным бесплодием: Автореф. дис. . канд. мед. наук. - М., 1994. - 22 с.
152. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет – Л.: Медицина, 1978. – 224 с.
153. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная реакция и регенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Арх. патологии. – 1991. - №7. – С. 7-14.
154. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. – 1998. – №2. – С. 9–12.
155. Шляпников С.А., Бубнова Н.А., Ерюхин И.А. Принцип цитокиновой терапии сепсис-синдрома // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1997. – Т. 156. - №2. – С. 51-54.
156. Штыров С.В., Богинская Л.Н., Карапетян Р.С. Органосохраняющие операции на маточных трубах при лапароскопии // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 456-458.
157. Штыров С.В., Бреусенко В.Г. - Эхографическая диагностика спаечного процесса перед лапароскопией у пациенток с оперативными вмешательствами в анамнезе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии// М.: ЗАО Издательский дом «Династия», 2004. – Том 3. - №2. - С. 30-33.
158. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Арх. патологии. – 1997. - Т. 59. - №2. – С. 3-8.
159. Щепеткин И.А., Чердынцева Н.В., Васильев Н.В. Регуляция функциональной активности нейтрофилов цитокинами // Иммунология. – 1994. – №1. – С. 4–6.
160. Ярема И.В., Магомедов М.А. Профилактика образования послеоперационных спаек. – Российские мед. вести. - 2003. - №2. – С. 34-38.
161. Ярилин А.А. Основы иммунологии – Москва: «Медицина», 1999. – 607с.
162. Яроцкая Е.Л. Диагностика и лечение тазовых болей в клинике оперативной гинекологии с помощью эндоскопических методов //Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова. Л.В. Адамян. – М.: «Пантори», 2003. – С. 77-78.

163. Abbas A Cellular and molecular immunology / A. Abbas, A. Lichtman, J. Pober. - New York, 1991. - 580 p.
164. Aggarwal B. Cytokines from clone to clinic / B. Aggarwal, E. Pocsik // Arch. Biochem. Biophys. - 2000. - Vol. 292. - P. 335—345.
165. Alfonsin A.E. and Leiderman S. Peritoneal fluid throughout the cycle // Obstet. Gyn. Lat. Amer. - 1990. - Vol. 38. - P. 53-56.
166. Amenta J.S. Proteolysis and cell death / J.S. Amenta, F.M. Baccino // Rev. Biol. Cell. - 1989. - Vol. 21. - P. 401-422.
167. Arends M.J. Apoptosis. Mechanism and role in pathology / M.J. Arends, A.H. Willie // Intern. Rev. Exp. Pathol. - 1991. - Vol. 32. - P. 223-254.
168. Ayala A. Immune dysfunction in murine polymicrobial sepsis: mediators, macrophages, lymphocytes and apoptosis / A. Ayala, I.H. Chaudry // Shock. - 1996. - Vol. 6. - P. 27-38.
169. Azziz R. Interceed (TC7) Adhesion Barrier Study Group II. Microsurgery alone or with interceed absorbable adhesion barrier for pelvic sidewall adhesion reformation // Surg. Gyn. & Obstet. - 1993 - Vol. 177. - P. 135-139.
170. Bacon K. Chemokines in disease models and Pathogenesis / K. Bacon, J. Oppenheim // Cytokine and Growth Factor Reviews. - 1998. - Vol. 9. - P. 167—173.
171. Ballieuh R.E. Immune Regulation in man // Otoimmunology / Ed. J.E. Veldman. - 1987. - P. 9-14.
172. Bevilacqua M. Endothelial cell-leukocyte adhesion molecules // Annu. Rev Immunol. - 1993. - Vol. 11. - P. 767—773.
173. Borish L. Activation of neutrophils by recombinant interleukin-6 / L. Borish, R. Rosenbaum, L. Albury // Cell Immunol. - 1989. - Vol. 121. - P. 280—289.
174. Bredkjaer H E, Ziebe S, Hamid B et al. Hum. Reprod. 1999; 14(1): 101-5.
175. Brill A.I., Nezhat F., Nezhat C.H., et al. - The incidence of adhesions after prior laparotomy: A laparoscopic appraisal. - Obstet. Gynecol., 1995; 6: p.269-272
176. Bronson R.A. and Wallach E.E. Lysis of periadnexal adhesions for correction of infertility // Ferlil. Steril. - 1977. -Vol. 28. -P.613-619.
177. Bruhat M.A., Maage G., Chapron C. Et al. Present day endoscopic surgery in gynecology // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 1991. - Vol. 41, № 1. - P. 4-13.

178. Bruhat M.A., Mage G., Pouli J.L., Manhes H., Canis M., Wattier A. // *Interventional laparoscopy* . 1999 . MEDSI / Mc GRAW Hill.
179. Cabarello J. and Tulandi T. Effects of Ringer's lactate and fibrin glue on postsurgical adhesions // *Reprod. Med.* - 1992. - Vol.37. - P.141-143.
180. Camran R. Nezhat, Farr R. Nezhat, Antony A. Luciano, Alvin M. Siegler, Deborah A. Metzger, Ceana H. Nezhat - *Operative Gynecologic Laparoscopy – principles and techniques* – McGRAW–HILL, INC., 1995, printed in the USA, 337 p.
181. Cario G.M., Carlton M.A., Rosen D.M.B. Laparoscopic tubal reanastomosis - *World Congress of Gynaecologic Endoscopy, Abstracts book, Rome, 1997* p.76
182. Cassatella M. A. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils // *Immunol. Today.* - 1995. - Vol. 16. - P. 21—26.
183. Catalano G. F., Muzii, Marana R. *Rays* 1998; 23(4): 673–82.
184. Choaib S. The mechanism of inhibition of IL – 2 production / S. Choaib, K. Welte, R. Mertelsmann // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 135, N6. – P. 2464–2468.
185. Chang F., Chou H., Lee C., et al. – Extraumbilical insertion of the operative laparoscope in patients with extensive intraabdominal adhesions.- *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparoscop.*, 1994; 2(3): p.335-337
186. Chryssicopoulos A., Mantravinos T., Vontorvodis A. et al. Peritoneal fluid volume parameters in infertile patients // *Clin. exp. Obst. Gynecol* - 1991.- Vol. 18, N.30.- P. 175-179.
187. Cleveland J.L. Contenders in Fas/TNF death signaling / J.L. Cleveland, J.N. Ihle // *Cell.* – 1995. – Vol. 81. – P. 479-482.
188. Cohen A. Neutrophils in normal lungs / A. Cohen, M. Rossi // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1983. – Vol. 127, Suppl. – P. 3-9.
189. Curgan T., Urman B., Yarali H. Salpingoscopic findings in women with occlusive and nonocclusive salpingitis isthmica nodosa/ // *Fertil. Steril.* - 1994. - Vol. 61. - № 3. - P. 461-463.
190. De Iaco P.A., Stefanetti M., Piana S., Patarnello F., Dona M., Pressato D. Crosslinked hyaluronate derivative (ACP-GEL) in laparoscopic adhesion prevention: Evaluation in an animal model - *World Congress of Gynaecologic Endoscopy, Abstracts book, Rome, 1997* p.14
191. Diamond M.P., Daniell J.F., feste J., et al. – Adhesion formation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. – *Fertil. Steril.*, 1987; 47: p.864-866

192. Diamond M.P. Animal adhesion models: design, variables, and relevance // Pelvic surgery: adhesion formation and prevention/Eds: G.S. diZerega, A.H. De Cherney, R.C. Dunn et al., Springer-Verlag, New York Inc. – 1997.
193. Diamond M.P. Surgical aspects of infertility // Gynecology and Obstetrics. Eds: L.Speroff, J.L.Simpson. J.W.Sciarra. - Philadelphia. PA: Lippincott, 1991.- P.1-23.
194. Diamond M.P. Surgical aspects of infertility // Gynecology and Obstetrics. Eds: L. Speroff, J.L. Simpson, J.W. Sciarra. – Philadelphia. PA : Lippincott, 1991. - P. 1 – 23.
195. Diamond M.P. and De Cherney A.H. Pathogenesis of adhesion formation. Reformation: Application to reproductive pelvic surgery // Microsurgery - 1987. - Vol.8. -P.103-107.
196. Dinarello C. A. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome // J. Infect. Dis. - 1991. - Vol. 163. - P. 1177—1184.
197. Dinarello C. The role of interleukin-1 in disease / C. Dinarello, S. Wolff // N. Engl. J. Med. - 1993. – Vol. 328. – P. 106—115.
198. DiZerega G.S., Rodgers K.E., Hotohely A., Cohn D., Pines E., Diamond M.P. Preclinical safety assessment of Repel™, an anti-adhesion barrier // World Congress of Gynaecologic Endoscopy, Abstracts book, Rome, 1997, p.13
199. DiZerega G.S. The peritoneum and its response to surgical injury. // Progr. Clin. Biol. Res.- 1990. - Vol.358.-P.1-11.
200. DiZerega G.S., Rodgers K.E. The peritoneum. - Springer-Verlag, New York, 1992. - 325 p.
201. Docke W.D. Immunoparalysis in sepsis – from phenomenon to treatment strategies / W.D. Docke, P. Reinke, U. Syrbe // Transplantationsmedizin. – 1997. - Vol. 9. – P. 55-65.
202. Doherty T. M. T-cell regulation of macrophage function // Current Opinion in Immunol. - 1995. – Vol. 7. – P. 400—404.
203. Donnez J., Polet R., Nisolle M. Prognostic factors of distal tubal occlusion // Pelvic surgery: adhesion formation and prevention // Springer – Verlag, New – York Inc. – 1997. – P. 167 – 180.
204. Duffy D.M., and di Zerega G.S. Is peritoneal closure necessary? // Obstet. Gynecol. Survey . – 1994. – Vol.49. N.12. – P. 817-822.

205. Elkins T.E., Stova T.G., Warren H.J., Meyer N.L. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implication for adhesion formation // *Obstet. Gynecol.* - 1987. - Vol.70, N.2. - P.225-228.
206. Elkins T.E., Warren J., Port D., McNeeley S.G. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: II the interaction of oxygen free radicals and adhesion preventing solution // *Int. Fertil.* - 1991.-Vol.36, N.4. - P. 231-237.
207. Fantone J. C. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions / J. C. Fantone, P. A. Ward // *Am. J. Pathol.* - 1982. -Vol. 107. - P. 397—418.
208. Fiers W. Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level // *FEBS Letters.* - 1991. - Vol. 285, N2. - P. 199-211.
209. Figari S. Regulation of neutrophil migration and superoxide by recombinant tumor necrosis factor – a and b – comparison to recombinant interferon- γ and interleukin 1 / S. Figari, V.A. Mori, M.A. Palladino // *Blood.* – 1987. – Vol. 70. – N 4. – P. 979–984.
210. Fischer A. Leucocyte adhesion deficiency: Molecular basis and functional consequences / A. Fischer, B. Lisowska-Grospierre, D. C. Anderson // *Immunodef. Rev.* -1988. - Vol. 1. - P. 39—54.
211. Fukasawa M., Bryant S.M., diZerega G.S. Superoxide anion production by postsurgical macrophages // *J. Surg. Res.*-1988. Vol.45. - P.3 S.2-3. S 8.
212. Gallin J.I. Inflammation: basic principles and clinical correlates / J.I. Gallin, I.M. Goldstein, R. Snyderman. – N.Y.: Raven Press, 1992. – 231 P.
213. Gearing A. Circulating adhesion molecules in disease / A. Gearing, W. Newman // *Immunol. Today.* - 1993.- Vol.14. - P 506—511.
214. Gessani S. IFN- γ expression in macrophages and its possible biological significance / S. Gessani, F. Belardelli // *Cytokine and Growth Factor Reviews.* - 1998. - Vol.9. - P. 117—123.
215. Ghassan M. Saed, Ph. D., and Michael P. Diamond, M.D. – Modulation of the expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts – *Fertility and Sterility*, Vol.79, No.1 January, 2003 – p.164 - 168
216. Ghassan M. Saed, Ph. D., and Michael P. Diamond, M.D.– Effect of glucose on the expression of type 1 collagen and transforming growth factor - β 1 in cultured human peritoneal fibroblasts - *Fertility and Sterility* Vol.79, No.1, January, 2003 – p.158 – 163

217. Ghassan M. Saed, Ph. D., Adnan R. Munkarah, M.D., and Michael P. Diamond, M.D. – Cyclooxygenase-2 is expressed in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions but not from normal peritoneal tissues - *Fertility and Sterility* Vol.79, No.6, June, 2003 – p.1404 – 1408
218. Greenblatt E. and Casper R.F. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: Lack of correlation with pregnancy rate // *Fertil. Steril.* – 1993. – Vol. 60, N. 5. – P. 756- 760.
219. Guerriero S., Ajossa S., et al. – Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of pelvic adhesions. – *Hum. Reprod.*, 1997; 12(12): p.2649-2653.
220. Halme J., Becker S., Haskil J. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: Possible role in pathogenesis of endometriosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* -1987.- Vol. 156.-P. 783-789.
221. Hamilton J. Colony stimulating factors, cytokines and monocyte-macrophages — some controversies // *Immunol. Today.* - 1993. - Vol. 14. - P. 18— 23.
222. Harlan J. M. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro. Mechanisms of cell detachment / J. M. Harlan, P. D. Killen, L. A. Harker // *J. Clin. Invest.* - 1981. - Vol. 68. - P. 1394—1404.
223. Havell E. A. Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance // *Ibid.* - 1989. – Vol. 143. - P. 2894-2899.
224. Herdegen J.J. The role of tumor necrosis factor in infections: pathophysiology and clinical implications / J.J. Herdegen, L.C. Casey // *Highlights from: Infections in Medicine.* – 1995. – Vol. 10, N. 4. – P. 3-11.
225. Hernandez L. A. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury / L. A. Hernandez, M. B. Grisham, B. Twohig // *Am. J. Physiol.* - 1987. - Vol. 253. - P. 699—703.
226. Hulka J F, Reich H. Text book of laparoscopy Philadelphia: W.B. Saunders. 1998; 548p.
227. Hulka J. F., Omran K., Berger G. S. Classification of adhesions a proposal and evaluation of its prognostic value. // *Fertil. Steril.* – 1978. – vol. 30. — N6.
228. Hulka J.F. Adnexal adhesions: A prognostic staging and classification system based on a five-year survey of fertility surgery results at Chapel Hill, North Carolina // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1982. - Vol. 144.- P. 141-148.
229. Jaattela M. Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor α / cachectin // *Laboratory Investigation.* - 1991. - Vol. 64. - N 6. - P. 724-741.

230. Jansen R.P.S. Prevention of peritoneal adhesions // Curr. Opin. Obst. Gyn. - 1991. - Vol. 13. - P. 369-374.
231. Keane M.P. Chemokines are important cytokines in the pathogenesis of interstitial lung disease / M.P. Keane, T.J. Standiford, R.M. Strieter // Eur. Respir. J. - 1997. - Vol. 10. - P. 1199-1202.
232. Kerin J., Daykhovsky L., Grundfest W., Surrey E. Falloscopy. A microendoscopic transvaginal technique for diagnosing and treating endotubal disease incorporating guide wire cannulation and direct balloon tuboplasty // J. Reprod. Med. - 1990. - Vol. 35, № 6. - P. 606-612.
233. Keskstein J., Irich L. J., Sasse V., Roth A., Tuttlies F. /Reduction of postoperative formation after laparoscopic ovarian cystectomy // Hum. Reprod. - 1996. Vol. 11. - P. 579 - 582.
234. Kishimoto T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines / T. Kishimoto, S. Akira, T. Taga // Science. - 1992. - Vol. 258. - P. 593-597.
235. Kovacs E.J. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue // Immunol. Today. - 1991. - Vol. 12. - P. 17-23.
236. Krinski N.I. On antioxidant and diseases prevention. Biochemical, nutritional and pharmacological aspect. Stocgolm, Sweden, 1993. Abstr. p.27.
237. Labro M.-T. Antibacterial agents — phagocytes: new concepts forbid in immunomodulation // Int. J. Antimicrobial Agents. - 1998. - Vol. 10. - P. 11-21.
238. Laitl J., Miler I., Bukovsky A., Mardesic T. Peritoneal macrophagy and their activity in sterile patients with endometriosis // Cesk Gynecol. - 1989. - Vol. 59, N.9. - P. 667-72.
239. Laparoscopic adhesiolysis – Operative Gynecologic laparoscopy – McGraw-Hill, INC, USA, 1995 – p.97 – 105
240. Legros R. Varicos pelviennes on compressors vienouses. Les tres grandies difficulted du diagnostic clinique/ Rev. Frans. // Gynecol. Obstet. - 1982. - V. 77. - № 6. - P. 471-475.
241. Mackay C. Cell adhesion in the immune system / C. Mackay, B. Imhof // Immunol. Today. - 1993. - Vol. 14. - P. 99—104.
242. Malech H. L. Current concepts: immunology. Neutrophil in human diseases / H. L. Malech, J. I. Gallin // N. Engl. J. Med. - 1987. - Vol. 317. - P. 687—694.
243. Marana R., Catalano G.F., Caruana P., Margutti F., Muzii L., Mancuso S. Postoperative adhesion formation and reproductive outcome using Interceed after

- ovarian surgery: A randomized trial in the rabbit model - World Congress of Gynaecologic Endoscopy - Abstracts book- Rome, 1997- p.14
244. Mason J.C. The clinical importance of leucocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation / J.C. Mason, D.O. Haskard // *Vascular Medicine Review.* - 1994. - Vol.5. - P.249-275.
 245. McKibbin L., Downie R. Treatment of Post Herpetic Neuralgia using a 904nm (infrared) Low Incident Energy Laser: a Clinical Study // *LLLT for Postherpetic Neuralgia*, 1991. - pp.35-39.
 246. Mc Comb P.F. Infertility surgery: operative endoscopy, new instruments and techniques // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 1989. - Vol.32. - P. 564-575.
 247. Mecke H., Schunke M., Schulz S., Semm K. Incidence of adhesions following thermal tissue damage // *Res. Exp. Med.* - 1991. - Vol. 191. - P. 405-411.
 248. Mecke H., Semm K., Freus I., Gent H.G. Incidence of adhesions in the true pelvis after pelviscopic operative treatment of tubal pregnancy // *Obstet. Gynecol.* - 1989. - Vol. 28. - P. 202-204.
 249. Metcalf J. A. Laboratory manual of neutrophil function / J. A. Metcalf, J. I. Gallin, W. M. Nauseef. - N. Y., 1985. - 191 p.
 250. Michael P. Diamond, M.D., Kathy Stecco, M.D., and Amelia J. Paulson, B.A. - Use of the PROACT tm System for reduction of postsurgical peritoneal adhesions - *Fertility and Sterility* Vol.79, No.1, January, 2003 - p.198 - 202
 251. Michael P. Diamond, M.D., Eslam El-Hammady, M.D., Rona Wang, M.D., and Ghassan Saed, Ph.D. - Regulation of matrix metalloproteinase - 1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions - *Fertility and Sterility*, Vol.81, No.1 January, 2004 - p.185 - 190
 252. Michael L. Freeman, M.D., Ghassan M. Saed, Ph. D., and Michael P. Diamond, M.D.- Hormone-independent ovarian influence on adhesion development - *Fertility and Sterility* Vol.78, No.2, August, 2002 - p.340 - 346
 253. Michael P. Diamond, M.D., Eslam El-Hammady, M.D., Rona Wang, M.D., and Ghassan Saed, Ph.D. - Regulation of transforming growth factor-beta, type 3 collagen, and fibronectin by by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions - *Fertility and Sterility*, Vol.79, No.5, May 2003 - p.1161 - 1167
 254. Nasser Chegini, Ph.D., Kristina Kotseos, B.Sc., Barbara Bennett, M.D., Michael P. Diamond, M.D., Lena Holmdahl, M.D., Ph.D., James Burns, Ph.D.,

- and The Peritoneal Healing and Adhesion Multiuniversity Study (PHAMUS) Group - Matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in peritoneal fluids and sera and correlation with peritoneal adhesions - *Fertility and Sterility* Vol.76, No.6, December, 2001 – p.1207 – 1211
255. Nasser Chegini, Ph.D., Kristina Kotseos, B.Sc., Yong Zhao, M.D., Chunfeng Ma, M.D., Ph.D., Frederick McLean, M.D., Michael P. Diamond, M.D., Lena Holmdahl, M.D., Ph.D., James Burns, Ph.D., and The Peritoneal Healing and Adhesion Multiuniversity Study (PHAMUS) Group – Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions - *Fertility and Sterility* Vol.76, No.6, December, 2001 – p.1212 – 1219
256. Natale A., Candiani M., Milesi M., De Marinis S., Gentinaio G. Nerve fibers in pelvic adhesions: Morphological study and impact on laparoscopic management of pelvic pain - *World Congress of Gynaecologic Endoscopy, Abstracts book, Rome, 1997* p.63
257. Nauseef W. M. Myeloperoxidase deficiency // *Hematol. Pathol.* – 1990. - Vol. 4. - P. 165-178.
258. OE Reports, /155 / November, 1996.
259. Payr E. Nachtrag zum bericht uber die naturforscherversammlung Zbl. Chir. - 1914 – Bd.41.- S. 99
260. Paul W. Immunology. – M.: Mir, 1987. – Vol. 1. – P. 124, 131, 165.
261. Paul W. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine // *Blood.* - 1991. - Vol.77. - P. 1859—1865.
262. Pelosi M., Pelosi A. - A simplified method of open laparoscopic entry and abdominal wall adhesiolysis.- *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparoscop.*, 1995; 3 (1): p.91-95
263. Peters A.A.W., Trimbos-Kemper T.C.M, Admiraal C., Trimbos J.B. A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1992. - Vol.99. -P.59-62.
264. Petrone W. F. Free radicals in inflammation: superoxid-dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma / W. F. Petrone, D. K. English, K. Wong // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1980. - Vol. 77. - P. 1159— 1163.

265. Piltaway D.E., Daniell J.F., Maxon W.S. Ovarian surgery in an infertility patient as an indication for a short-interval second-look laparoscopy: A preliminary study // *Fertil. Steril.* - 1985. -Vol.44, N.6. -P. 611-614.
266. Poll T. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis / T. Poll, S.J.H. Deventer // *Infectious Disease Clinics of North America.* – 1999. – Vol. 13. – P. 413-422.
267. Powrie F. Cytokine regulation of T-cell function potential for therapeutic intervention / F. Powrie, R. Coffman // *Immunol. Today.* - 1993. – Vol. 14. – P. 270— 275.
268. Renaer M. Chronic pelvic pain in women. – Wesy Berlin.,1981 – 197p.
269. Roseff S.J. and Murphy A.A. Laparoscopy in the diagnosis and therapy of chronic pelvic pain // *Clin. Obstet. Gynecol.*-1990.-Vol.33.-P. 137-144.
270. Rosenberg S.M. Can we achieve adhesion-free surgery? // *The female patient.*- 1990.-Vol.15.-P. 59-66.
271. Rothbard J. Interaction between immunogenic peptides and MHC proteins / J. Rothbard, M. Geffer // *Annu. Rev. Immunol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 527-535.
272. Rowling S.E., Ramchandani P. Imaging of the fallopian tubes // *Semin Roentgenol.* - 1996. - Vol. 31, № 4. - P. 299-311.
273. Russel J.H. Activatin-induced apoptosis of mature T cell in the regulation of immune responses // *Curr. Opin. Immunol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 382-388.
274. Saed G. M., Zhang W., Diamond M.P. *Fertil. Steril.*, 2001 vol.75, № 4, p.763 – 768
275. Sambruni I., Canis M., Somigliana E., et al.- Effects of crystalloid solutions used in adhesion prevention on human mesotelial cells – *Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 1997, vol.9, 2: p.58-61
276. Scott-Coombes D., Whawell S.A., Vipond M.N., Thompson J.N. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery // *Br. J. Surg.* - 1995. - Vol. 82, N.3. - P. 414-417.
277. Schwartz L.B. and Diamond M.P. Formation, reduction and treatment of adhesive disease // *Semin. Reprod. Endocr.*,- 1991.-Vol.9,N.2.-P. 89-99.
278. Sellors J., Mahony J., Goldsmith C. Et al. The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1991. - Vol. 164, № 1, Pt. 1. - P. 113-120.

279. Semm K. Technique of second-look pelviscopic surgery: Prevention of recurrence of adhesions. Abstr. World conf. on Fallopian Tube in Health and Disease. Kiel, 1990; 82.
280. Shalev J., Mashiach R., Fisch B., et al. – Sonographic diagnosis of pelvic adhesions in patients after ovum pickup.- J. Ultrasound Med., 2001; 20(8): p.869-875
281. Skibsted L., Sperling L., Hansen U. Et al. Salpingitis istmica nodosa in female infertility and tubal diseases. // Hum. Reprod. – 1991. V. 6. – N6. – p. 828-831.
282. Soderstrom R.M. Preventing adhesions: electrosurgery -advantages and disadvantages // Treatment of postsurgical adhesions / G.S.Dizerega, L.R.Mallinak, M.P.Diamond, D.B.Linsky. -New York: Wiley-Liss, 1990.- P.59-65.
283. Surrey M.W. and Friedman S. Second-look laparoscopy after reconstructive pelvic surgery for infertility // Reprod. Med. - 1982. -Vol.27, N.10. - P. 658-660.
284. Suttan C. and Mac Donald R. Laser laparoscopic adhesiolysis // J. Gynecol. Surg.- 1990.-Vol.6.- P. 155-159.
285. Swolin K. 50 fertilitatsoperationen //Acta Obstet. Gynecol. Scand.-1967. - Bd.46.- S. 234-267.
286. Swolin K. Die einwirkung von grossen, intrapertonealen dosen glukokortikoid auf die bildung von postoperativen adhasionen // Acta Obstet. Gynecol. Scand.- 1967.- Bd.46.-S. 204-218.
287. Swolin K. Spontanheilung nach querresektion der tuba fallopii // Acta Obstet. Gynecol. Scand.-1967.- Bd.46.- S. 219-233.
288. Tevfik Yoldemir, M.D., Sermet Sagol, M.D., Saban Adakan, M.D., Kemal Oztekin, M.D., Serdar Ozsener, M.D., and Nedim Karadadas, M.D. – Comparison of the reduction of postoperative adhesions by two barriers, one solution, and two pharmacologic agents in the rat uterine model - Fertility and Sterility Vol.78, No.2, August, 2002 – p.335 – 339
289. The American Fertility Society. The American fertility society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions // Fertil. Steril.-1988.-Vol.49, N.6.- P. 944-955.
290. The Cytokin Handbook / Thompson A. (Ed) – London: Acad. Press., 1992 – 418p.

291. The infertile couple. // Ed. R. J. Pepperel, B. Hadson, C. Wood. – London., New York., 1980. – 336 p.
292. Thornton M.H., Johns D.B., Campeau J.D., Hoehler F., diZerega G.S.// Clinical evaluation of Lubriccoat 0,5% ferric hyaluronate gel for the reduction of adhesions following peritoneal cavity surgery by laparotomy - World Congress of Gynaecologic Endoscopy, Abstracts book, Rome, 1997 p.13
293. Thompson J.N., Paterson-Brown S., Harbourne T., Whawell S.A., Kalodiki E., Dudley H.A.F. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation // Br. J. Surg.-1989.-Vol.76.- P. 382-384.
294. Tsimoyiannis E.C., Tsimoyiannis J.C., Sarros C.J. et. al. The role of oxygen-derived free radicals in peritoneal adhesion formation induced by ileal ischaemia/reperfusion //Acta chir. Scand. - 1989. - Vol.155. -P.171-174.
295. Tulandi T. Effects of fibrin sealant on tubal anastomosis and adhesion formation // Fertil. Steril. -1991.-Vol.56.- P. 136-138.
296. Tulandi T., Rowe G., Murphy A.A., Lotzke E., Kettel L.M, Haney A., Franklin R. Myomectomy Adhesion Study Group Effects of explanted polytetrafluoroethylene, Gore-Tex surgical membrane on postmyomectomy adhesion // Fertil. Steril. -1994.-Suppi.- S. 210. P-266.
297. Vipond M.N., Whawell S.A., Thompson J.N., Dudley H.A.F. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions // Lancel. - 1990.-N.335.-P. 1120-1122.
298. Vitale G., Cuschieri A., Perissat J., Guidelines for the future . In: Laparoscopic Surgery. An Atlas for General Surgeons, 1995, J.B. Lippincott Cie. Philadelphia, pp. 23 – 25.
299. Ujjwal Kumar Rout, Ph. D., and Michael P. Diamond, M.D. – Role of plasminogen activators during healing after uterine serosal lesioning in the rat - Fertility and Sterility Vol.79, No.1, January, 2003 – p.138 – 145
300. Wahl S.M. und Wahl L.M. Regulation of macrophage collagenase, prostoglandin, and fibroblast-activating-factor production by antiinflammatory agents: different regulatory mechanisms for tissue injury and repair // Cell. Immun.-1985.-Vol.92.- P. 302-312.
301. Weibel M.A. and Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery: a postmortem study // Am. J. Surg. 1973.-Vol.126.- P. 345-353.

302. Weinberg J.B., Haney A.F., Xu F.J. et al. Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony stimular factor in relation to peritoneal fluidmacrophage content // Blood - 1991.-Vol.78. N.2. - P. 513-516.
303. Wiedemann R., Sterzik K., Gombisch V. et al. Beyond recanalizing proximal tube occlusion: the argument for further diagnosis and classification // Hum. Reprod. - 1996. - Vol. 11, № 5. - P. 986-991.
304. Wolter P., Riedel H.H. // Retrospective study of pelviscopic adhesiolysis for treatment of chronic lower abdominal pain. // Zent-ralbl-Gynecol, 2000, 122 (7): 368-73.
305. Ying C. Cheong, M.B.,B.Ch., Jenny B. Shelton, Ph.D., Susan M. Laird, Ph. D., Tin-chiu Li, Ph.D., F.R.C.O.G., William L. Ledger, Ph.D., F.R.C.O.G., and Ian D. Cooke, Ph.D., F.R.C.O.G. – Peritoneal Fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions - Fertility and Sterility, Vol.79, No.5, May 2003 – p.1168 – 1175
306. Zondervan K.T., Yudkin P.L., Vessey M.P. et al. // The prevalence of chronic pelvic pain in women in the United Kingdom: a systematic review. // Br-J-Obstet-gynaecol, 1998 Jan, 105 (1): 93-9.