



005051851

На правах рукописи

ПЫДРА АНТС РЕЙНОВИЧ

**ПРОФИЛАКТИКА СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НАРУЖНОГО
ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
СЕЛЕКТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

14.01.01. – акушерство и гинекология

18 АПР 2013

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Волгоград – 2013 г

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО
«Ставропольская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Павлов Роман Владимирович

Официальные оппоненты: **Жаркин Николай Александрович**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии ГБОУ ВПО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Минздрава РФ

Куценко Ирина Игоревна
доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой акушерства,
гинекологии и перинатологии ГБОУ
ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет»
Минздрава РФ

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования «Ростовский
государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Защита диссертации состоится «30» Апреля 2013 года в ___
часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.05 при Волгоградском
государственном медицинском университете по адресу:
400131, г Волгоград, пл. Павших борцов, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского
государственного медицинского университета

Автореферат разослан «29» апреля 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор



М.С. Селихова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В контексте демографической ситуации, сложившейся в нашей стране бесплодие является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. По имеющимся литературным данным, ведущее место в структуре причин женского бесплодия составляет трубно-перитонеальный фактор, связанный с нарушением проходимости маточных труб. Основными причинами, ведущими к развитию спаечного процесса малого таза и непроходимости маточных труб являются воспалительные заболевания женских половых органов и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) [Адамян Л.В., Гаспарян С.А. 2004].

В современных условиях порядка 30,0 % женщин репродуктивного возраста страдают НГЭ, в то время как частота его выявления при аутопсии достигает 53,7 % [Савицкий Г.А., Горбушин С.М. 2002, Cramer D.W., Missmer S.A. 2002]. Необходимо отметить, что у 38,8 % пациенток ведущим клиническим проявлением заболевания является синдром тазовых болей, у 50,0 % женщин бесплодие выступает в качестве единственного симптома НГЭ [Краснопольский В.И., Буянова С.Н. 2002, Пересада О.А. 2001, Missmer S.A., Cramer D.W. 2003, Vigano P., Parazzini F., Somigliana E., Vercellini P. 2004].

По данным литературы, эндометриоз является одной из основных причин женского бесплодия, занимая второе место после воспалительных заболеваний придатков матки. В качестве наиболее вероятных причин бесплодия при НГЭ выделяют: нарушения в системе «гипоталамус-гипофиз-яичники», приводящие к ановуляции; иммунологические изменения в перитонеальной жидкости, оказывающие неблагоприятное влияние на оплодотворяющую способность и подвижность сперматозоидов; трубно-перитонеальный фактор, ассоциированный с непроходимостью маточных труб вследствие развития спаечного процесса. Согласно литературным данным, наличие спаечно-рубцового процесса в области малого таза, ведущего в 25,0 % случаев к трубно-перитонеальному бесплодию, выявляется у 60,0 % женщин, страдающих НГЭ [Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. 2002, Buyalos R.P., Agarwal S.K. 2000, Shu-Huei K., Hsieng-Chiang H., Rong-Hong H., Su-Chee C., et al. 2005, Trinder J., Cahill D.J. 2002, Witz C.A., Burns W.N. 2002].

Согласно результатам многочисленных исследований, при хирургическом удалении очагов НГЭ в сочетании с разъединением спаек и восстановлением проходимости маточных труб наступление беременности наблюдается у 20,0 – 30,0 % пациенток. Увеличение данного показателя до 39,0 – 50,0 % можно достигнуть посредством комплексного хирургического и гормонального лечения НГЭ, однако, высокая частота рецидивов спаечного процесса после хирургического лечения НГЭ не позволяет достичь более значимых результатов [Адамян Л.В. 2006, Vercellini P., Frontino G., De Giorgi O., Pietropaolo G., et al. 2003].

Общепринятым методом лечения трубно-перитонеального бесплодия, в том числе при НГЭ, является хирургическое разъединение спаек и восста-

новление проходимости маточных труб с последующим назначением противорецидивного лечения. Однако хирургическое вмешательство само по себе является фактором возникновения спаечного процесса в малом тазу, увеличивающим вероятность рецидива трубно-перитонеального бесплодия. По данным литературы, у 90,0 % пациентов после хирургических вмешательств на органах брюшной полости отмечается наличие спаечного процесса, после гинекологических операций данный показатель составляет 55,0 – 100,0 % [Вербицкий Д.А. 2004, Головкина Н.В. 2005, Кулаков В.И. 2000, Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., Dervenis C., et al. 2001, Lower A.M., Hawthorn R.J.S., Ellis H., et al. 2000].

Роль иммунной системы в патогенезе НГЭ и процессе спайкообразования в настоящее время не вызывает сомнения, однако, исследования посвященные применению иммуномодулирующих препаратов в профилактике рецидивов спаечного процесса после хирургического лечения НГЭ носят единичный характер [Анцупова, В.С. 2006, Махмудова Г.М., Попов А.В. 2004, Минаев С.В. 2004, Соколов Д.И., Солодовникова Н.Г., Павлов О.В., Ниаури Д.А. с соавт. 2005, Chen Y., Hills B.A. 2000, Pizzo A., Salmeri F.M., Ardita F.V., Sofo V., et al. 2002].

Таким образом, высокая частота рецидивов спаечного процесса малого таза после хирургических вмешательств по поводу НГЭ, снижающих репродуктивную функцию больных, диктует необходимость разработки новых методов профилактики данного осложнения. С нашей точки зрения, одним из перспективных направлений в решении этой задачи является применение в послеоперационном периоде иммуномодулирующей терапии. Это мнение и определило цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования – разработка комплексного метода профилактики спаечного процесса малого таза после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза с использованием селективной иммунотерапии на основе выявленных патогенетических механизмов.

Задачи исследования

1. Оценить частоту рецидивов спаечного процесса малого таза после лапароскопических вмешательств по поводу НГЭ у жительниц Ставропольского края.

2. Изучить субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови и перитонеальной жидкости (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25-лимфоцитов) у больных НГЭ в зависимости от наличия спаечного процесса малого таза.

3. Изучить особенности продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ФНО α , ИФН γ) мононуклеарными клетками периферической крови и перитонеальной жидкости, а также уровень этих цитокинов в нативной перитонеальной жидкости у больных НГЭ в зависимости от наличия спаечного процесса малого таза.

4. Разработать комплексный метод профилактики спаечного процесса

малого таза после хирургического лечения НГЭ с использованием генно-инженерного аналога эндогенного интерлейкина-2.

5. Оценить клиническую эффективность и практическую значимость комплексного метода профилактики спаечного процесса малого таза после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза с использованием генно-инженерного аналога эндогенного интерлейкина-2.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые проведена оценка распространенности и степени выраженности спаечного процесса малого таза при НГЭ, а так же определен его удельный вес в структуре бесплодия, ассоциированного с данным заболеванием у пациенток Ставропольского края.

Впервые установлены особенности общего и местного иммунитета у пациенток с НГЭ при наличии спаечного процесса в малом тазу. В ПК наблюдается достоверное повышение абсолютного и относительного количества моноцитов, снижение содержания CD25-лимфоцитов, а также уменьшение продукции ИФН γ МНК ПК. Иммунологические показатели ПЖ у пациенток с НГЭ в сочетании со спаечным процессом малого таза характеризуется достоверным снижением продукции ИФН γ и ИЛ2 и повышением продукции ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8.

Впервые на основании результатов исследования иммунологических показателей ПК и ПЖ обоснована необходимость включения селективных иммуномодуляторов в комплекс мероприятий по профилактике рецидивов спаечного процесса после хирургического лечения НГЭ.

Впервые определена эффективность внутрибрюшного применения в раннем послеоперационном периоде генно-инженерного аналога эндогенного интерлейкина-2 в профилактике спайкообразования после хирургического лечения НГЭ в сравнении с внутрибрюшным введением противовоспалительного геля «Intercoat» (ETHICON, США). Доказано, что предложенная схема профилактики рецидивов спаечного процесса с использованием селективной иммунотерапии позволяет в 2,5 раза снизить частоту формирования спаек в послеоперационном периоде и в 1,8 раза увеличить частоту наступления беременности у больных НГЭ.

Практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования иммунологические данные позволяют расширить имеющиеся представления о роли иммунной системы в формировании спаечного процесса, ассоциированного с НГЭ. У больных НГЭ в сочетании со спаечным процессом малого таза в ПК наблюдается достоверное снижение содержания CD25-лимфоцитов в 1,3 раза, а также снижение продукции ИФН γ МНК ПК в 1,5 раза. Указанные показатели могут быть использованы в качестве критериев диагностики степени тяжести НГЭ.

На основании результатов иммунологического исследования установлены патогенетические механизмы влияния генно-инженерного аналога эн-

догенного интерлейкина-2 на иммунную дисфункцию, возникающую при НГЭ, характеризующуюся достоверным повышением относительного и абсолютного количества лимфоцитов ПК за счет CD4, CD8 и CD25-лимфоцитов и увеличением содержания ИЛ2 и ИФНγ наряду со снижением продукции ФНОα, ИЛ6 и ИЛ8.

Полученные клинические данные позволяют предлагать к широкому применению эффективную и безопасную схему профилактики спасчного процесса малого таза после хирургического лечения НГЭ с использованием селективной иммунотерапии, позволяющую в 2 раза снизить как частоту применения наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств в раннем послеоперационном периоде, так и частоту рецидивов боли в нижних отделах живота через 12 месяцев после операции. При использовании генно-инженерного аналога эндогенного интерлейкина-2 в рамках комплексной профилактики рецидивов заболевания частота наступления беременности через 12 месяцев после хирургического лечения в 1,8 раза выше, чем при применении только гормональной терапии.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты исследования внедрены и применяются в работе АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно – диагностический центр» и ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр». Результаты исследования включены в отчет по научно-исследовательской работе ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» за 2009-2011 гг. Материалы исследований используются в учебном процессе в рамках лекций, при проведении практических занятий со студентами, врачами-интернами и клиническими ординаторами на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия».

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации опубликованы в 8 печатных работах, в том числе 4 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ: «Медицинский вестник Северного Кавказа» – 2011; «Российский иммунологический журнал». Тематический выпуск – 2012; «Астраханский медицинский журнал» – 2012; «Российский иммунологический журнал» – 2010. Некоторые положения работы представлены в Материалах XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2010, материалах XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя» – Москва, 2010. Материалы диссертации представлены на заседаниях Краевых обществ акушеров-гинекологов (Ставрополь – 2010, Кисловодск – 2012г).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 148 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, полученных результа-

тов собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 90 отечественных и 109 зарубежных источников, приложения. Текст иллюстрирован 43 таблицами, 5 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Одной из причин возникновения спаечного процесса малого таза у пациенток с НГЭ являются иммунные нарушения, происходящие на уровне перитонеального микроокружения эндометриоидных гетеротопий.

2. Применение генно-инженерного аналога эндогенного интерлейкина-2 с целью профилактики спайкообразования после хирургического лечения НГЭ ведет к нормализации показателей иммунной системы, нарушения которых выявляются у больных со спаечным процессом малого таза до начала лечения.

3. Цитокинотерапия в рамках комплексного лечения НГЭ позволяет снизить частоту возникновения спаечного процесса малого таза после хирургического вмешательства в 2,5 раза по сравнению с внутрибрюшным введением противоспаечного геля «Intergoat», а также улучшает клиническое течение послеоперационного периода и репродуктивную функцию больных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленная диссертационная работа выполнялась по многоэтапной программе на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»: гинекологических отделений ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» и ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи».

На первом этапе у 835 пациенток с НГЭ проведено клиническое обследование с последующим выполнением лечебно-диагностической лапароскопии. Все больные НГЭ были разделены на две группы:

I основная группа – 312 больных НГЭ со спаечным процессом малого таза.

II группа сравнения – 523 больных НГЭ без спаечного процесса малого таза.

На втором этапе исследования проводилось иммунологическое обследование, включавшее изучение относительного и абсолютного состава основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в ПК и ПЖ (лимфоциты, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 – лимфоциты) путем иммунофенотипирования мембранных антигенов с использованием моноклональных антител фирмы Caltag Laboratories (США), на проточном цитометре «Bio Rad Brute-HS» (США). Изучение продукции цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ФНО α , ИФН γ) изолированными МНК ПК и ПЖ в смешанной 24-часовой культуре клеток *in vitro*, а так же опреде-

ление уровня этих цитокинов в нативной ПЖ методом иммуноферментного анализа (ИФА) на твёрдой фазе на планшетном фотометре iEMS-Reader (Labsystems, Финляндия, «Thermo Fisher Scientific Inc») с использованием наборов для ИФА («ВекторБест» и «Протеиновый контур» (Россия), согласно прилагаемым инструкциям.

Третий этап исследования включал оценку эффективности селективной иммунотерапии в профилактике послеоперационного спаечного процесса в сравнении с применением противоспаечного геля «Intercoat». Для этого, 50 пациенток со спаечным процессом малого таза, страдающих НГЭ после хирургического адгезиолизиса и удаления очагов эндометриоза были разделены на 2 группы:

I основная группа – 24 больным в послеоперационном периоде проводилось введение генно-инженерного аналога ИЛ2 «Ронколейкина» («Биотех», Россия) в брюшную полость. Препарат вводился трижды с интервалом в один день в дозировке 500 000 ЕД (продолжительность применения «Ронколейкина» составила 5 дней, суммарная доза препарата на курс – 1 500 000 ЕД). После завершения применения «Ронколейкина» все пациентки в течение 6 месяцев получали агонист-ГнРГ «Бусерелин-депо» (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия), по 3,75 мг внутримышечно каждые 28 дней.

II группа сравнения – 26 больным после операции в брюшную полость вводился противоспаечный гель «Intercoat»(ETHICON, США), затем в течение 6 месяцев проводилась противорецидивная гормональная терапия агонистом-ГнРГ «Бусерелином-депо» (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия) по 3,75 мг внутримышечно каждые 28 дней.

Контрольная группа представлена 30 женщинами репродуктивного возраста, с двухфазным менструальным циклом, не страдающими какой-либо гинекологической патологией, в том числе НГЭ, которые были госпитализированы в гинекологическое отделение для проведения хирургической стерилизации.

Для оценки эффективности предложенного комплексного лечения НГЭ, включающего селективную иммунотерапию, использованы следующие критерии:

1. Исследование характера течения раннего послеоперационного периода с динамической оценкой интенсивности болевого синдрома и температурной реакции.

2. Определение иммунологических показателей периферической крови через 1 и 6 месяцев после хирургического лечения, позволяющих судить о влиянии проводимой послеоперационной терапии на состояние иммунной системы.

3. Оценка клинического эффекта в отношении интенсивности болевого синдрома, коррекции нарушений менструального цикла и психоэмоционального состояния в течение года (через 1, 3, 6 и 12 месяцев) после завершения комплексной терапии.

4. Частота наступления беременности в течение 18 месяцев после операции у пациенток, страдающих бесплодием на момент включения в исследование.

Ввиду отсутствия наступления беременности через 12 месяцев после завершения комплексной терапии НГЭ у 15 пациенток основной и 21 пациентки контрольной группы проводилась «second-look» лапароскопия с целью выявления рецидивов эндометриоза и спаечного процесса малого таза. Девять пациенток основной и 5 пациенток группы сравнения, у которых после завершения комплексной терапии НГЭ спонтанно наступила беременность, были родоразрешены абдоминальным путем в плановом порядке. В ходе операции кесарева сечения проводилась оценка наличия и степени выраженности спаечного процесса в брюшной полости.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistica 7.0 и SPSS 16.0 for Windows. Для достижения цели и задач исследования, а также с учетом типа и распределения анализируемых переменных, были выполнены:

1. Построение одномерных и многоуровневых частотных таблиц.
2. Описательная статистика с вычислением средних значений и ошибок средних для исследуемых количественных признаков.
3. Сравнение исследуемых групп по количественным признакам с помощью критерия Манна-Уитни и Стьюдента.
4. Сравнение исследуемых групп по качественным признакам с использованием непараметрических критериев χ^2 , критерия Фишера с поправкой Йетса.
5. Сравнение исследуемых показателей в зависимых группах (до и после лечения) с помощью критерия Вилкоксона.

Использование представленных выше методов статистического анализа не подразумевает специального контроля объема выборок и типа распределения. Различия между исследуемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2009 по 2011 гг. нами было обследовано 835 больных НГЭ. На основании анализа анамнестических и клинических данных они были разделены на 2 группы: 312 (37,4%) пациенток с признаками спаечного процесса в малом тазу включены в основную группу, а группу сравнения составили 523 (62,6%) больных НГЭ без спаечного процесса. Средний возраст больных НГЭ в сочетании со спаечным процессом малого таза составил $33,3 \pm 0,4$ года, средний возраст пациенток группы сравнения составил $32,4 \pm 0,3$ года.

Согласно результатам опроса, болевого синдром был ведущей жалобой у пациенток с НГЭ, при этом достоверно чаще он наблюдался в группе больных со спаечным процессом малого таза, чем при его отсутствии (89,4% и 73,0%, соответственно, $p < 0,05$). При анализе характера болевого синдрома

при НГЭ в сочетании со спаечным процессом достоверно чаще наблюдался синдром хронической тазовой боли, не связанной с менструацией (у 39,7% больных основной и у 31,2% больных группы сравнения, $p < 0,05$), а так же боль в области крестца (25,3% больных основной и 17,0% больных группы сравнения, $p < 0,05$). Частота встречаемости других вариантов болевого синдрома (таких как дисменоррея и диспареуния) была одинаковой у больных с НГЭ независимо от наличия спаечного процесса. По сравнению с больными группы сравнения, у пациенток со спаечным процессом малого таза боль носила интенсивный характер (30,6% и 40,1% больных соответственно, $p < 0,012$).

Жалобы на бесплодие больные основной группы предъявляли в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (54,8% и 22,2% больных, соответственно, $p < 0,001$).

Согласно полученным данным, у больных основной группы среднее число беременностей ($1,61 \pm 0,08$) и родов ($0,79 \pm 0,05$) было достоверно меньше, чем в группе сравнения ($2,31 \pm 0,06$ и $1,61 \pm 0,05$ соответственно, $p < 0,001$).

Согласно полученным результатам, наиболее распространенной формой гинекологической патологии у больных НГЭ являлись воспалительные заболевания придатков матки (у 37,5% больных основной и у 35,6% пациенток группы сравнения), а также отсутствие секреторной трансформации эндометрия (у 28,2% больных основной и у 28,1% пациенток группы сравнения) и миома матки (у 23,7% больных основной и у 26,2% пациенток группы сравнения). Распространенность сопутствующей гинекологической патологии у больных НГЭ не зависела от наличия или отсутствия спаечного процесса малого таза.

Согласно полученным результатам, при сочетании НГЭ и спаечного процесса малого таза концентрация СА-125 более 35 МЕ/мл наблюдалась достоверно чаще, чем у больных НГЭ группы сравнения (57,3% и 47,2% случаев, соответственно, $p < 0,05$).

При выполнении эндоскопической операции было установлено, что у пациенток основной группы по сравнению с больными группы сравнения очаги эндометриоза достоверно чаще локализовались на брюшине позадииматочного пространства (74,7% и 65,6% случаев, соответственно, $p < 0,05$), кроме того, достоверно чаще наблюдалось сочетание разных локализаций эндометриозных гетеротопий (92,6% и 83,2% случаев, соответственно, $p < 0,05$) и двухстороннее эндометриозное поражение яичников (47,5% и 27,8% случаев, соответственно, $p < 0,01$).

При анализе цветовых особенностей эндометриозных гетеротопий с учетом наличия или отсутствия спаечного процесса было установлено, что у пациенток основной группы достоверно чаще, чем у женщин группы сравнения, были выявлены очаги разных цветов (71,5% и 48,4% случаев, соответственно, $p < 0,001$), а именно, сочетание «черных» и «белых» очагов (28,2% и 16,1% случаев, соответственно, $p < 0,05$), а также «красных», «черных» и «бе-

лых» очагов (17,3% и 2,9% случаев, соответственно, $p < 0,001$).

При анализе степени распространения НГЭ с учетом сопутствующего спаечного процесса было установлено, что у больных основной группы по сравнению с больными группы сравнения достоверно чаще выявлялся НГЭ III – IV степени (67,0 и 25,6% случаев, соответственно, $p < 0,001$), и достоверно реже – НГЭ I-II степени (33,0% и 74,4%, соответственно, $p < 0,001$).

При оценке степени тяжести спаечного процесса было установлено, что у 99 (31,7%) больных основной группы был выявлен спаечный процесс легкой степени тяжести, у 61 (19,6%) пациенток – средней степени тяжести, у 83 (26,6%) пациенток – умеренной степени тяжести, и у 69 женщин (22,1%) диагностирован спаечный процесс малого таза тяжелой степени, используя классификацию «Американского общества репродукции», 1998 г.

При определении проходимости маточных труб у пациенток основной группы было установлено, что обе маточные трубы были непроходимы у 24,4% пациенток, у 28,8% женщин была проходима только одна маточная труба, в то время как в 46,8% случаев были проходимы обе маточные трубы.

В ходе второго этапа исследования, включавшего проведение иммунологического обследования, из 835 больных НГЭ были отобраны 100 пациенток, сопоставимых по возрасту, жалобам, анамнестическим данным, гинекологической и экстрагенитальной патологии. Все пациентки, страдающие НГЭ, были разделены на две группы: основная включала 63 больных НГЭ с сопутствующим спаечным процессом малого таза, группа сравнения – 37 больных НГЭ без спаечного процесса малого таза. В контрольную группу включены 30 женщин репродуктивного возраста, с двухфазным менструальным циклом, не страдающих какой-либо гинекологической патологией, в том числе НГЭ, которые были госпитализированы в гинекологическое отделение для проведения хирургической стерилизации.

При изучении субпопуляционного состава МНК ПК было установлено, что в ПК больных НГЭ наблюдается достоверное снижение относительного количества CD3, CD4, CD8 и CD16-лимфоцитов, не зависящее от наличия у них спаечного процесса. Содержание CD25-лимфоцитов в ПК крови больных НГЭ так же было ниже показателя группы сравнения, однако, степень снижения количества CD25-лимфоцитов было достоверно более выражена у больных НГЭ со спаечным процессом. В смешанной культуре клеток *in vitro* МНК ПК больных НГЭ продуцируют достоверно большее количество ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 и ФНО α , чем МНК ПК женщин контрольной группы независимо от наличия или отсутствия спаечного процесса малого таза. Достоверных различий в уровне продукции ИЛ4 и ИЛ2 МНК ПК больных НГЭ *in vitro* выявлено не было. Спонтанная продукция ИФН γ при НГЭ была достоверно снижена, причем степень этого снижения была более выражена при наличии спаечного процесса малого таза (табл. 1-2).

Таблица 1

Состав мононуклеарных клеток периферической крови больных
в группах сравнения, (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные НГЭ	
		Группа сравнения (n=37)	Основная группа (n=63)
№ группы	1	2	3
Моноциты, %	2,40±0,23	4,41±0,14	4,30±0,08
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,464	
CD3, %	63,70±1,05	45,86±1,14	45,49±1,06
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,822	
CD4, %	38,40±0,75	28,84±0,73	27,27±0,55
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,088	
CD8, %	29,27±0,66	22,65±0,78	21,21±0,59
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,143	
CD16, %	15,23±0,50	10,29±0,46	10,89±0,41
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,352	
CD25, %	7,13±0,27	6,24±0,33	4,95±0,23
Достоверность отличий	P1-2=0,047 P1-3=0,001	P2-3=0,001	

Таблица 2

Продукция цитокинов МНК ПК больных в группах сравнения, (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные НГЭ	
		Группа сравнения (n=37)	Основная группа (n=63)
№ группы	1	2	3
ИЛ1β, пкг/мл	130,10±6,92	151,50±6,34	153,20±5,29
Достоверность отличий	P1-2=0,026 P1-3=0,012	P2-3=0,841	
ФНОα, пкг/мл	156,20±9,22	195,70±9,89	211,10±7,43
Достоверность отличий	P1-2=0,006 P1-3=0,001	P2-3=0,214	
ИФНγ, пкг/мл	65,07±4,08	48,91±3,56	34,21±2,40
Достоверность отличий	P1-2=0,004 P1-3=0,001	P2-3=0,001	
ИЛ6, пкг/мл	3404,00±30,89	5123,00±120,40	5334,00±87,54
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,154	
ИЛ8, пкг/мл	1285,00±37,35	6156,00±177,60	6230,00±112,20
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,712	

При изучении субпопуляционного состава МНК ПЖ наблюдалось достоверное снижение абсолютного и относительного количества CD3, CD4 и CD16-лимфоцитов в ПЖ больных НГЭ, и увеличение количества макрофагов, которое не зависело от наличия или отсутствия спаечного процесса в малом тазу. Относительное и абсолютное количество CD25-лимфоцитов в ПЖ больных НГЭ так же было снижено, при этом снижение количества CD25-лимфоцитов в ПЖ больных НГЭ со спаечным процессом было достоверно более значимым (табл. 3).

Таблица 3

Состав МНК перитонеальной жидкости больных в группах сравнения, (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные НГЭ	
		Группа сравнения (n=37)	Основная группа (n=63)
№ группы	1	2	3
Макрофаги, %	37,82±2,25	55,20±1,63	57,05±1,10
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,333	
CD3, %	72,50±5,50	58,54±1,27	58,24±1,24
Достоверность отличий	P1-2=0,008 P1-3=0,001	P2-3=0,874	
CD4, %	53,00±1,00	43,76±1,04	41,48±0,79
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,083	
CD16, %	24,00±2,00	15,60±0,96	15,88±0,69
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,810	
CD25, %	32,10±2,70	26,67±1,09	20,96±1,01
Достоверность отличий	P1-2=0,050 P1-3=0,001	P2-3=0,001	

Уровень продукции ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8 и ФНОα МНК ПЖ в культуре клеток *in vitro* при НГЭ был достоверно выше, а уровень продукции ИЛ2 и ИФНγ был достоверно ниже по сравнению с пациентками контрольной группы. При наличии спаечного процесса малого таза у больных НГЭ, в отличие от больных НГЭ группы сравнения, МНК ПЖ продуцируют достоверно большее количество ФНОα, ИЛ6, ИЛ8 и достоверно меньшее количество ИФНγ и ИЛ2. Уровень продукции ИЛ4 и ИЛ1β МНК ПЖ больных НГЭ со спаечным процессом не отличается от больных контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4

Продукция цитокинов МНК перитонеальной жидкости больных
в группах сравнения, ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные НГЭ	
		Группа сравнения (n=37)	Основная группа (n=63)
№ группы	1	2	3
ИЛ1 β , пкг/мл	64,12 \pm 3,21	79,00 \pm 3,30	79,54 \pm 2,79
Достоверность отличий	P1-2=0,002 P1-3=0,001	P2-3=0,903	
ФНО α , пкг/мл	78,98 \pm 2,46	181,40 \pm 10,83	221,70 \pm 11,36
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,020	
ИФН γ , пкг/мл	39,69 \pm 1,04	25,41 \pm 1,69	16,94 \pm 1,17
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,001	
ИЛ2, пкг/мл	49,54 \pm 4,16	32,90 \pm 1,79	30,85 \pm 1,23
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,019	
ИЛ6, пкг/мл	234,60 \pm 33,8	2006,00 \pm 42,69	2181,00 \pm 29,76
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,001	
ИЛ8, пкг/мл	528,80 \pm 28,40	1110,00 \pm 53,71	1336,00 \pm 39,04
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,001	

В нативной ПЖ пациенток с НГЭ возрастает концентрация ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8, при этом снижается уровень ИЛ2 и ИФН γ , в то время как достоверных различий в уровне ИЛ4 по сравнению со здоровыми женщинами выявлено не было. У больных НГЭ со спаечным процессом малого таза, по сравнению с больными НГЭ контрольной группы, в ПЖ возрастает уровень ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8, уровень ИЛ2 и ИФН γ снижается, а уровень ИЛ4 и ИЛ1 β не претерпевает существенных изменений (табл. 5).

Учитывая полученные результаты иммунологического обследования, на третьем этапе исследования была проведена сравнительная оценка эффективности послеоперационной местной селективной иммунотерапии в профилактике рецидивов спаечного процесса с внутрибрюшным введением противовоспалительного геля «Intercoat».

Таблица 5

Уровень цитокинов в перитонеальной жидкости больных в группах сравнения, (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные НГЭ	
		Группа сравнения (n=37)	Основная группа (n=63)
№ группы	1	2	3
ИЛ1β, пкг/мл	131,6±7,18	470,50±23,24	465,20±16,70
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,851	
ФНОα, пкг/мл	8,09±1,32	45,47±3,29	56,02±3,03
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,021	
ИФНγ, пкг/мл	121,30±10,80	73,13±4,79	60,78±3,15
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,027	
ИЛ2, пкг/мл	29,97±1,60	20,14±1,30	16,63±0,79
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,016	
ИЛ6, пкг/мл	44,52±2,75	66,58±4,88	84,55±4,09
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,007	
ИЛ8, пкг/мл	23,30±2,70	173,60±10,43	206,60±10,73
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,043	

Все пациентки основной группы и группы сравнения были сопоставлены по жалобам, возрасту, анамнезу, структуре гинекологической и экстрагенитальной патологии, результатам иммунологического исследования ПК, объему хирургического вмешательства. У всех пациенток проводилась гистологическая верификация НГЭ.

При сочетании НГЭ со спаечным процессом малого таза наиболее часто пациентки предъявляли жалобы на бесплодие, которое отмечалось у 78,0% женщин, болевой синдром был ведущей жалобой у 92,0% пациенток, дисменорея – у 27 (54,0%) пациенток, тазовая боль, не связанная с менструацией, – у 24 (48,0) пациенток. О диспареунии сообщали 9 (18,0%) женщины, наличие боли в крестце отмечали 19 (38,0%) пациенток. 26 (52,0%) больных сообщали о нарушениях менструального цикла, 16 (32,0%) из них указывали на меноррагии, у 17 (34,0%) пациенток имели место мажущие кровянистые выделения до начала менструации и после ее завершения. О нарушениях психоэмоциональной сферы различной степени выраженности (от раздражи-

тельности до депрессии) сообщали все включенные в исследование пациентки. Достоверных различий по частоте выявления отдельных жалоб в исследуемых группах до начала лечения выявлено не было.

Концентрация СА-125 выше 35 МЕ/мл в сыворотке ПК до начала исследования наблюдалась у 34 (68,0%) больных основной группы, 18 (69,2%) из них проводилась профилактика спаечного процесса осуществлялась внутрибрюшным введением противоспаечного геля «Intercoat», у 16 (66,6%) женщин, противоспаечная терапия которым осуществлялась внутрибрюшным введением «Ронколейкина».

В ходе эндоскопического вмешательства было установлено, что у 35 (70,0%) пациенток наиболее часто очаги эндометриоза локализовались на брюшине Дугласова пространства, у 27 (54,0%) больных – в области крестцово-маточных связок, в 26 (52,0%) случаях – на широких маточных связках, и значительно реже – на брюшине пузырьно-маточного углубления (у 10 (20,0%) пациенток). Эндометриоидные кисты яичников или поверхностные очаги эндометриоза яичников были диагностированы у 41 больной (82,0%). Как видно из представленных данных, существенных различий по локализации эндометриоидных гетеротопий у больных основной группы и группы сравнения выявлено не было.

Комбинация очагов НГЭ разного цвета интраоперационно диагностирована у 43 (86,0%) больных, изолированные очаги НГЭ черного цвета выявлены у 7 (14,0%) пациенток. Необходимо отметить, что между пациентками основной группы и группы сравнения достоверных различий по частоте встречаемости очагов НГЭ разного цвета выявлено не было.

У всех больных основной группы и группы сравнения степень тяжести спаечного процесса малого таза была расценена как среднетяжелая или умеренная. В группе сравнения больных НГЭ до начала лечения средняя степень тяжести спаечного процесса была выявлена в 11 (42,3%) случаях, умеренная – в 15 (57,7%) случаях. В основной группе больных до начала лечения средняя степень тяжести спаечного процесса имела место в 10 (41,7%) случаях, умеренная степень тяжести – в 14 (58,3%) случаях. Таким образом, исследуемые группы больных по степени тяжести спаечного процесса малого таза достоверно не различались.

При выполнении хромосальпингоскопии обе маточные трубы были непроходимы у 13 (50,0%) пациенток группы сравнения и у 13 (54,2%) пациенток основной группы. Проподимость одной маточной трубы была сохранена у 7 (26,9%) пациенток контрольной и у 5 (20,8%) больных основной группы. Следовательно, по степени выраженности спаечного процесса в малом тазу исследуемые группы существенно не различались.

Таким образом, на основании оценки степени распространения НГЭ и степени выраженности спаечного процесса у 7 (26,9%) больных группы сравнения и у 6 (25,0%) пациенток основной группы диагностирована II степень распространения НГЭ; у 37 (74,0±6,2%) пациенток (19 (73,1%) и 18

(75,0%) пациенток, соответственно) выявлена III степень распространения НГЭ. Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по степени распространения НГЭ.

До начала лечения показатели иммунной системы ПК в сравниваемых группах достоверно не отличались и полностью соответствовали ранее выявленным иммунным нарушениям. Так, количество моноцитов в ПК у пациенток с НГЭ в сочетании со спасчным процессом малого таза во всех группах превышало нормальные значения в 1,5 раза, продукция ИЛ1 β МНК ПК *in vitro*, возрастала на 15%, ФНО α – на 30%, ИЛ6 – в 1,5 раза, ИЛ8 – в 4,5 раза. Продукция ИЛ2 и ИЛ4 МНК ПК при НГЭ независимо от наличия спасчного процесса достоверно не отличалась от нормальных значений, в то время как содержание ИФН γ было снижено на 50%.

Через 1 месяц после завершения лечения, относительное количество CD3, CD4, CD8, CD16 и CD25-лимфоцитов в ПК больных группы сравнения оставалось пониженным, в то время как абсолютное количество не отличалось от нормальных показателей, а относительное и абсолютное количество моноцитов превышало нормальные значения. По сравнению со здоровыми женщинами и пациентками группы сравнения, в ПК больных, получавших иммунотерапию, возрастало количество CD4-лимфоцитов на 33,8%, CD3-лимфоцитов – на 22,8%, CD8-лимфоцитов – на 18,5%, CD16-лимфоцитов – на 82,1%, CD25-лимфоцитов на 130,8%. Кроме этого, при применении селективной терапии в раннем послеоперационном периоде отмечалось достоверное снижение относительного количества моноцитов ПК.

Через 1 месяц после хирургического лечения у пациенток группы сравнения продукция цитокинов МНК ПК не изменилась. В группе больных основной группы продукция ИЛ1 β МНК ПК возрастала в 2,0 раза, ИЛ2 – в 4,1 раза, а ИФН γ – в 3,5 раза. Кроме этого, на фоне проводимой селективной иммунотерапии у больных нормализовалась продукция ФНО α , продукция ИЛ6 снижалась по сравнению с исходной в 1,5 раза, а ИЛ8 в 3 раза.

Согласно полученным данным, у больных группы сравнения через 6 месяцев после операции сохранялось увеличенное количество моноцитов и сниженное относительное содержание CD3, CD4, CD8, CD16 и CD25-лимфоцитов в ПК. У больных основной группы через 6 месяцев от начала лечения абсолютное и относительное количество CD3, CD4, CD8 и CD25-лимфоцитов в ПК соответствовало показателям, характерным для здоровых женщин. Необходимо отметить, что у пациенток, получавших селективную иммунотерапию в раннем послеоперационном периоде, относительное количество CD3, CD4, CD8, CD16 и CD25-лимфоцитов было достоверно выше, чем у больных группы сравнения.

При оценке продукции цитокинов МНК ПК *in vitro* у женщин группы сравнения через 6 месяцев после завершения комплексной терапии сохранялось повышенная выработка ИЛ1 β на 23,5%, ФНО α – на 34,3%, ИЛ6 – в 1,6 раза, ИЛ8 – в 4,2 раза, а уровень продукции ИФН γ оставался пониженным на

26,8 % по сравнению с нормальными значениями. В основной группе больных через 6 месяцев наблюдалась нормальная продукция исследуемых цитокинов МНК ПК (ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ФНО α и ИФН γ), в то время как продукция ИЛ2 МНК ПК оставалась повышенной в 1,6 раза по сравнению с нормальными показателями.

В рамках оценки клинической эффективности селективной иммунотерапии по сравнению с внутривенным введением противовоспалительного геля «Intercoat» проводилось определение частоты возникновения болевого синдрома, нарушения менструальной функции и психоэмоциональных дисфункций в течение 12 месяцев после завершения курса противорецидивной терапии НГЭ.

До начала лечения 22 (91,7%) пациентки основной и 24 (92,3%) больных группы сравнения предъявляли жалобы на боль в нижних отделах живота разного характера и интенсивности. Через 1 месяц после завершения комплексного лечения ни одна из пациенток исследуемых групп не предъявляла жалоб на болевой синдром. Через 3 месяца после окончания лечения болевой синдром наблюдался у 2 (8,3%) пациенток основной и у 2 (7,7%) женщин группы сравнения. Спустя 6 месяцев после завершения терапии у 7 (26,9%) пациенток группы сравнения отмечалось возобновление болевого синдрома. Спустя 12 месяцев после завершения лечения рецидив болевого синдрома отмечался у 4 (16,7 \pm 7,6%) больных основной группы, в то время как в группе сравнения количество пациенток увеличилось до 8 (30,8%).

До начала терапии у 13 (54,2%) пациенток основной и у 13 (50,0%), больных группы сравнения были диагностированы различные нарушения менструальной функции. Ни одна из пациенток исследуемых групп не предъявляла жалоб на нарушение менструальной функции через 1 месяц после завершения лечения. Спустя 12 месяцев наблюдения у 3 (12,5%) пациенток, получавших селективную иммунотерапию, и у 2 (7,7%) больных группы сравнения наблюдалось нарушение менструального цикла.

До начала лечения бесплодие было диагностировано у 19 пациенток основной группы и у 20 больных группы сравнения. По истечении 12 месяцев наблюдения после завершения комбинированного лечения с использованием «Ронколейкина» беременность наступила у 12 (63,2%) пациенток, тогда как в группе сравнения – у 7 (35,0%) больных.

Девяти (75,0%) женщинам основной группы и 5 (71,4%) пациенткам группы сравнения удалось успешно выносить беременность. Все женщины были родоразрешены в срок абдоминальным по совокупности показаний (возраст старше 30 лет и бесплодие в анамнезе, тазовое предлежание крупного плода, ранее оперированная отслойка сетчатки, хроническая сердечная недостаточность, тяжелый гестоз и др.). Эндометриозные гетеротопии, а также признаки спаечного процесса не были обнаружены ни у одной из пациенток в исследуемых группах.

Согласно протоколу клинического исследования, всем небеременным

женщинам основной группы и группы сравнения (15 и 21 пациентка, соответственно) через 12 месяцев после окончания противорецидивной терапии (спустя 18 месяцев после хирургического лечения) произведена повторная лапароскопия, в ходе которой у 7 пациенток основной группы (29,2%) и у 9 (34,6%) женщин группы сравнения был подтвержден рецидив НГЭ.

Спаечный процесс при повторном оперативном вмешательстве диагностирован у 3 (12,5%) пациенток основной группы и у 8 (30,8%) женщин группы сравнения. У двух (8,3%) пациенток основной группы и 3 (11,5%) женщин группы сравнения интраоперационно выявлена непроходимость одной маточной трубы. Обе маточные трубы были непроходимы у 4 (15,4%) пациенток группы контроля и ни у одной женщин, получавших профилактику спаечного процесса внутрибрюшным введением «Ронколейкина».

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления спаечного процесса малого таза при НГЭ составляет 37,4%, при этом у 24,4% пациенток заболевание сопровождается трубноперитонеальным бесплодием, а частота рецидивов спаечного процесса после проведения комплексной терапии НГЭ составляет 30,8%.

2. Возникновение спаечного процесса при НГЭ сопровождается прогрессированием иммунной дисфункции, характеризующейся достоверным снижением CD25 лимфоцитов в 1,3 раза.

3. При развитии спаечного процесса, ассоциированного с НГЭ, наблюдается достоверное увеличение содержания в ПЖ провоспалительных цитокинов, обладающих цитотоксическим и проангиогенным действием (ФНО α в 1,2 раза, ИЛ6 – в 1,3 раза, ИЛ8 – в 1,2 раза) и снижением концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ2 – в 1,2 раза, и ИФН γ – в 1,2 раза), что ведет к неизбежному повреждению мезотелия и является пусковым моментом в процессе адгезиогенеза при НГЭ.

4. Включение генно-инженерного аналога эндогенного интерлейкина-2 в послеоперационную терапию у пациенток с НГЭ в сочетании со спаечным процессом малого таза способствует устранению иммунологических факторов развития адгезиогенеза, что сопровождается повышением противоопухолевой активности иммунной системы в виде достоверного увеличения количества CD4 и CD8 лимфоцитов в 1,3 раза, CD25 лимфоцитов – в 1,5 раза по сравнению с пациентками, которым проводилась профилактика послеоперационного спайкообразования внутрибрюшным введением противоспаечного геля «Intercoat».

5. При местном использовании генно-инженерного аналога эндогенного интерлейкина-2 после хирургического лечения НГЭ частота возникновения спаечного процесса, ассоциированного с данным заболеванием, по сравнению с использованием в послеоперационном периоде внутрибрюшного введения противоспаечного геля «Intercoat», снижается в 2,5 раза, а частота наступления беременности увеличивается в 1,8 раз, что свидетельствует об

эффективности предлагаемой схемы профилактики адгезиогенеза, ассоциированного с НГЭ.

Практические рекомендации

1. Предлагаемая схема селективной иммунотерапии рекомендована как для профилактики рецидивов спаечного процесса малого таза, ассоциированного с НГЭ, а так же для предотвращения активации адгезиогенеза после любых операций на органах малого таза.

2. Для профилактики адгезиогенеза в послеоперационном периоде предложена следующая схема применения генно-инженерного аналога эндогенного ИЛ2 «Ронколейкина»: после выполнения хирургического вмешательства через полихлорвиниловый катетер, дренирующий полость малого таза ввести в брюшную полость 500 000 ЕД «Ронколейкина», разведенного в 10 мл физиологического раствора. В послеоперационном периоде 500 000 ЕД «Ронколейкина», разведенного в 20 мл физиологического раствора вводить в брюшную полость с интервалом в 1 день, суммарная доза на курс – 1 500 000 ЕД.

3. Возможные побочные реакции в виде субфебрильной температуры, озноба, артралгии в раннем послеоперационном периоде купировать назначением нестероидных противовоспалительных средств.

4. В случае рецидивирования клинических и лабораторных признаков НГЭ и отсутствия беременности в течение 1 года после окончания противорецидивной терапии необходимо проведение повторного эндоскопического вмешательства.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Пыдра, А.Р.** Особенности иммунной дисфункции при рецидивировании наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, В.А. Аксененко, М.С. Кундохова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №4. – с.55-58.

2. **Пыдра, А.Р.** Использование «Ронколейкина» для профилактики спаечного процесса после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза/ Р.В.Павлов/ Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск.-2012.Том 6(14).- №2.- с.134-135

3. **Пыдра, А.Р.** Состояние иммунной системы перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом, осложненным спаечным процессом малого таза /Р.В.Павлов/ Астраханский медицинский журнал .-2012.№2 с.79-82

4. **Пыдра, А.Р.** Клиническая эффективность и иммунорегуляторное действие «Ронколейкина» в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т.4, № 4. – С.437.

5. **Пыдра, А.Р.** Использование «Ронколейкина» в лечении бесплодия,

ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом / Р.В. Павлов, В.А. Аксененко, М.С. Кундохова // Материалы XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. 2010 – С.212.

6. Пыдра, А.Р. Применение «Ронколейкина» в профилактике рецидивов спаечного процесса малого таза в гинекологии / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Материалы XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2010 – С.212.

7. Пыдра, А.Р. Использование «Ронколейкина» в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, С.А. Сельков, М.С. Кундохова // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2010. – С.470-471.

8. Пыдра, А.Р. Клиническая эффективность и иммунорегуляторное действие «Ронколейкина» в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, С.А. Сельков, М.С. Кундохова // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2010. – С.471.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГнРГ – гонадотропин рилизинг-гормон

ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон

МНК – мононуклеарные клетки

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

ПЖ – перитонеальная жидкость

ПК – периферическая кровь

ФНО – фактор некроза опухоли

CD – Cluster of Differentiation (кластер дифференцировки)

ПЫДРА АНТС РЕЙНОВИЧ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Сдано в набор 27.03.13. Подписано в печать 27.03.13. Формат 60×84 ¹/₁₆.
Бумага типогр. № 2. Печать офсетная. Гарнитура офсетная. Усл. печ. 1,0.
Уч.-изд. л. 1,2. Заказ 2052. Тираж 100 экз.

ГБУЗ СК СКЦ ЛФК и СМ
«Ставропольский краевой центр лечебной и спортивной медицины»
г. Ставрополь, ул. Комсомольская 89.