

НЕВОСТРУЕВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИДАТКОВ МАТКИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ И КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРЯЗЕВОГО ЭКСТРАКТА
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.00.01 – акушерство и гинекология

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск 2004

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Евтушенко Ирина Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор Логвинов Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Коломиец Лариса Александровна

кандидат медицинских наук Геренг Елена Андреевна

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Защита состоится «___» июня 2004 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан «___» мая 2004 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Герасимов А.В.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Хронические воспалительные заболевания придатков матки (ХВЗПМ), несмотря на успехи в разработке новых методов лечения и широкое внедрение в практическую медицину лапароскопии, продолжают оставаться одной из актуальных проблем клинической практики [Кулаков В.И., 2001; Сметник В.П., 2003; Henry-Suchet J., 2000]. Пациенты с воспалительными заболеваниями придатков матки составляют 60-65% всех гинекологических больных [Серов В.Н., 2003; Risser W.L., 2002]. ХВЗПМ являются частой причиной синдрома тазовых болей, бесплодия, невынашивания, эктопических беременностей и, как следствие, большого числа оперативных вмешательств [Берен Дж., 2002; Taylor R.C., 2001; Vilos G.A., 2002]. В связи с этим особую значимость имеет повышение качества лечения больных ХВЗПМ с использованием комплексных, патогенетически обоснованных подходов [Савельева Г.М., 1997; Ross J.D., 2001].

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные данные о патоморфогенезе хронического воспаления в придатках матки [Ковальский Г.Б., 1996; Краснопольский В.И., 1998; Herschlag A., 2000; Furuya M., 2002]. Однако до настоящего времени остаются предметом дискуссии степень вовлечения в воспалительный процесс яичников, обратимость морфологических нарушений в придатках матки на фоне ХВЗПМ, возможность влияния на репаративные процессы в яичниках и маточных трубах. Имеются единичные экспериментальные исследования, посвященные этой проблеме, однако их результаты зачастую носят противоречивый характер [Тихоновская О.А., Логвинов С.В., 1999; Ordonez J.L., 1999; Leese H.J., 2001].

В современных условиях при ХВЗПМ просматриваются четкие тенденции, с одной стороны, к использованию малоинвазивных методов оперативной диагностики и лечения, с другой – к оптимизации мероприятий, направленных на реабилитацию функций органов женской репродуктивной системы [Стругацкий В.М., 2003; Cibula D., 2001; Ness R.V., 2002]. Достижения последних лет дают основание считать методы физиотерапии одними из перспективных, учитывая их возможность дифференцированного и направленного действия на различные звенья патогенеза заболевания, повышение адаптационных возможностей при минимальном риске развития побочных реакций [Боголюбов В.М., 1998; Стругацкий В.М., 2002].

Несомненным резервом оптимизации лечения ХВЗПМ является применение природных лечебных грязей и препаратов, полученных на их основе, которые обладают способностью регулировать нейрогуморальные и иммунные процессы, предупреждать и снижать дистрофические изменения, стимулировать регенерацию клеточных элементов [Архипова Л.В., 1995; Стругацкий В.М., 2003].

В Институте химии нефти ТНЦ СО РАН (г. Томск) создан сухой экстракт иловой сульфидной грязи, содержащий комплекс минеральных солей, микроэлементов, органических веществ, обладающий широким спектром лечебных свойств: противовоспалительным, обезболивающим, гепатопротекторным и др. [Саратиков А.С., 2001; Венгеровский А.И., 2002]. Применение экстракта при остром воспалении придатков матки оказывает антиальтеративное, антиэкссудативное действие преимущественно за счет мембраностабилизирующего антиоксидантного действия, выражающегося в снижении концентрации продуктов липопероксидации и катаболизма рецепторов клеточных мембран [Тихоновская О.А., 1998, 1999, 2000].

Вместе с тем механизмы и закономерности лечебного действия экстракта иловой сульфидной грязи при ХВЗПМ остаются малоизученными.

Цель исследования. Изучить влияние экстракта иловой сульфидной грязи на морфофункциональное состояние придатков матки при хроническом воспалении в эксперименте и оценить его клиническую эффективность.

Задачи:

1. Разработать модели хронического воспаления придатков матки с выраженным пролиферативным компонентом.
2. Изучить на созданных моделях хронического воспаления придатков матки у экспериментальных животных характер, динамику и последовательность изменений различных тканевых элементов: эпителия, соединительнотканной стромы, сосудов, генеративных и эндокринных элементов.
3. Оценить на моделях хронического воспаления влияние электрофореза экстракта иловой сульфидной грязи на динамику морфофункционального состояния яйцеводов и яичников, интенсивность репаративных процессов и экспериментально обосновать возможность использования его в комплексном лечении хронического воспаления придатков матки.
4. Разработать способ лечения женщин с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки, включающий проведение пелоидофизioterапии с ранних сроков после лапароскопии.
5. Провести анализ эффективности применения способа лечения женщин с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки по непосредственным и отдаленным результатам.

Научная новизна. Разработаны экспериментальные модели хронического монокультурального и асептического воспаления яичников и яйцеводов у белых беспородных половозрелых крыс-самок. В эксперименте детально изучен патоморфогенез в придатках матки при хроническом воспалении, проанализирована роль различных структурных элементов в тканевых механизмах воспаления яйцеводов и яичников, определены последовательность и характер патологических нарушений.

Впервые установлено, что экстракт иловой сульфидной грязи снижает инициированную воспалением атрезию фолликулярного аппарата яичников, препятствует формированию фиброзно-склеротических спаечных изменений и способствует регрессии фиброзной ткани за счет активизации макрофагов и фиброкластов и нормализации процессов коллагеногенеза и коллагенолиза.

Клинически доказана высокая эффективность электрофореза 1% раствора иловой сульфидной грязи как патогенетически обоснованного компонента терапии ХВЗПМ. Впервые при данной патологии проведено изучение динамики гормональной функции яичников, функциональной активности маточных труб под влиянием пелоидофизioterапии. Полученные данные доказывают, что электрофорез экстракта, проводимый в ранних сроках после лапароскопических органосохраняющих вмешательств на придатках матки, оказывает стимулирующее влияние на функцию яичников, повышая секрецию эстрогенов и прогестерона; восстанавливает функциональную активность маточных труб.

Практическая значимость. Разработанные модели позволяют выполнять доклинические испытания новых способов лечения ХВЗПМ.

В результате проведенных исследований разработан патогенетически обоснованный способ комплексного лечения ХВЗПМ с использованием экстракта иловой сульфидной грязи. Предложенный способ лечения повышает терапевтическую эффективность по непосредственным и отдаленным результатам: снижает частоту рецидивов,

предупреждает формирование синдрома тазовых болей, трубно-перитонеального бесплодия, внематочной беременности.

Применение в гинекологической практике пелоидофизиотерапии во внекурортных условиях позволяет сделать последнюю экономически доступной широким слоям населения и имеет важное социально-экономическое значение.

Положения, выносимые на защиту.

1. В патоморфогенезе экспериментального хронического воспаления придатков матки вне зависимости от флогогена присутствуют сходные изменения, проявляющиеся расстройствами микроциркуляторного русла, массивной атрезией растущих фолликулов, фиброзно-склеротическими и спаечными процессами. В механизме тканевых нарушений важную роль играет нарушение в системе коллагеносинтез-коллагенолизис.
2. Применение экстракта иловой сульфидной грязи при хроническом воспалении придатков матки в эксперименте ограничивает повышение атрезии фолликулов яичника, ускоряет регенерацию слизистой яйцеводов, нормализует гемодинамику в микроциркуляторном русле, способствует обратному развитию фиброзно-склеротических и спаечных процессов.
3. В механизме лечебного влияния пелоидотерапии на придатки матки при хроническом воспалении в эксперименте одно из ведущих мест принадлежит активизации макрофагов и фиброкластов и нормализации процессов коллагеносинтеза и коллагенолиза, восстановлению ультраструктурной организации гематофолликулярного барьера
4. Электрофорез 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи повышает эффективность комплексного лечения хронического воспаления придатков матки у женщин по непосредственным и отдаленным результатам.

Внедрение в практику. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета СибГМУ по теме «Воспалительные заболевания органов малого таза»; на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ по теме «Женская репродуктивная система»; лечебной деятельности гинекологической клиники СибГМУ и «Центра женского здоровья» ООО МАДЕЗ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 8 в центральной печати, 11 – в материалах съездов и конференций. Получены 1 патент на изобретение и 1 решение о выдаче патента на изобретение.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции студентов и аспирантов “Здоровье молодежи – здоровье нации” (г. Томск, 1998), Итоговой конференции «Татьянин день» по результатам Российского конкурса на лучшую научную работу студентов 1998 г. по разделу “Медицинские науки” (г. Москва, 1999), конференции «Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины» (г. Томск, 1999), в Школе молодых исследователей “Достижения молекулярной биологии и разработка новых эффективных способов лечения болезней человека” (г. Москва, 1999), VI и IX Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (г. Москва, 1999, 2002), I, II, III Международных конгрессах молодых ученых и специалистов «Научная молодежь на пороге XXI века» (г. Томск, 2000, 2001, 2002), Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопической хирургии в гинекологии и акушерстве» (г. Томск, 2001), VI международной научно-практической конференции «Качество- стратегия XXI века» (г. Томск, 2001), Российской научной конференции с участием стран

СНГ «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической морфологии» (г. Томск, 2002), городской научно-практической конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ СибГМУ «Современные аспекты биологии и медицины» (Томск, 2003), Российской конференции «Актуальные вопросы урогинекологии» (г. Томск, 2003).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 204 страницах и состоит из введения, обзора литературы, собственных наблюдений, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 422 источника, из которых 250 на русском и 172 на иностранных языках. Диссертация содержит 16 таблиц, 4 фотографии, 32 микрофотографии, 10 электронограмм, 5 графиков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть. Эксперименты проведены на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ (зав.– проф. С.В. Логвинов) и на базе отдела нормальной физиологии и экспериментальной хирургии Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (зав. – проф. А.Н. Байков). Разработаны методики воспроизведения хронического воспаления придатков матки (Решение о выдаче патента на изобретение №2002117343/14 от 15 августа 2003 г).

Моделировали хроническое монокультуральное воспаление придатков матки следующим путем. Крысу фиксировали в станке в положении на спине. Операционное поле широко и тщательно выбривали. Кожу обрабатывали спиртом и 5-% йодной настойкой. Под ингаляционным наркозом парами эфира производили нижнюю срединную микролапаротомию. Рога матки с придатками выводили и обкладывали стерильными салфетками, увлажненными стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. Тонкой инъекционной иглой прокалывали яйцевод и продвигали иглу дистальнее. При помощи инсулинового шприца вводили 0,1 мл суточной культуры золотистого стафилококка (штамм №209), содержащей 50 млн микробных тел. Разведение культуры и установление количества микробных тел в единице объема производили на кафедре микробиологии СибГМУ непосредственно перед опытом. Аналогично проводили инфицирование второго яйцевода. Затем выполняли точечное десерозирование висцеральной брюшины яйцеводов и скарификацию покровного эпителия яичников стерильным медицинским скарификатором с двух сторон в 8-10 точках. Затем послойно отдельными узловыми швами закрывали рану передней брюшной стенки (брюшину, апоневроз и мышцу вместе, кожу - отдельно) кетгутом 4/0. Шов на коже обрабатывали йодонатом и животных помещали в клетки. Длительность операции составляла, в среднем, 8-10 минут.

В другой группе животных, после вскрытия брюшной полости аналогично с предыдущими сериями эксперимента, выполняли точечное десерозирование висцеральной брюшины яйцеводов и скарификацию покровного эпителия яичников с двух сторон в 8-10 точках. После этого над десерозированными участками распылялся медицинский тальк в дозе 0,1 мг/см² при помощи пластикового инсуфлятора. Затем послойно отдельными узловыми кетгутовыми швами закрывали рану передней брюшной стенки

Всего было проведено 7 серий опытов на 192 беспородных половозрелых белых крысах-самках. Дизайн исследования представлен в табл. 1.

На 30-е сутки экспериментального воспаления придатков матки назначали физиотерапию, состоящую из 10-ти процедур, проводимых ежедневно в утренние часы. Электрофорез и гальванизацию проводили по общепринятой методике аппаратом

«Поток-1». Электроды площадью 2см² располагали поперечно: катод на область крестца, анод – на нижние отделы живота. Обе прокладки смачивали 1% раствором пелоида, при гальванизации (группы сравнения II и IV) – физиологическим раствором. Электроды с прокладками фиксировали к туловищу животного эластическим бинтом, задние конечности при этом оставались свободными. Во время процедуры крыс держали в руках. Плотность тока составляла 0,03 мА/см², экспозиция 5 минут. К 3-ей процедуре плотность тока и продолжительность увеличивали до 0,06 мА/см² и 10 минут, соответственно.

Таблица 1

Дизайн экспериментального исследования влияния экстракта иловой сульфидной грязи на морфофункциональное состояние яичников и яйцеводов белых крыс-самок при хроническом воспалении

Серии эксперимента		Сутки эксперимента				Кол-во животных
		30	40	60	90	
1	Монокультуральное воспаление в сочетании с точечным десерозированием (группа сравнения I)	*	*	*	*	32
2	Монокультуральное воспаление в сочетании с точечным десерозированием +курс гальванизации (группа сравнения II)	↑	* ↓	*	*	24
3	Монокультуральное воспаление в сочетании с точечным десерозированием +курс электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи (основная группа I)	↑	* ↓	*	*	24
4	Точечное десерозирование в сочетании с распылением микродоз талька (группа сравнения III)	*	*	*	*	32
5	Точечное десерозирование в сочетании с распылением микродоз талька +курс гальванизации (группа сравнения IV)	↑	* ↓	*	*	24
6	Точечное десерозирование в сочетании с распылением микродоз талька +курс электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи (основная группа II)	↑	* ↓	*	*	24
7	Интактные животные (контрольная группа)	*	*	*	*	32

Примечание: * - сутки взятия материала; стрелками обозначены начало ↑ и окончание ↓ физио- и пелоидофизиотерапии.

Животных выводили из эксперимента в различные сроки опыта, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные Министерством здравоохранения РФ, путем декапитации под эфирным наркозом, в стадию диэструса, которую определяли кольпоцитологически. Количество животных и сроки взятия материала представлены в табл.1.

При аутопсии визуально изучали состояние органов брюшной полости: наличие и характер выпота, состояние брюшины, величину, подвижность и положение рогов матки, яйцеводов, яичников, выраженность спаечного процесса.

Объектами гистологического исследования являлись яйцеводы и яичники. Органы фиксировали в 12% нейтральном формалине и жидкости Карнуа. Депарафинированные срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Гистохимически с постановкой соответствующих контролей выявляли РНК и ДНК – по Браше; гликоген и нейтральные гликопротеины – ШИК-реакцией по Ман-Манусу.

Проводили морфоколичественный анализ структурной перестройки тканевых компонентов яичников с помощью окулярной измерительной сетки, состоящей из большого квадрата, содержащего 25 точек [Автандилов Г.Г., 1990]. Для изучения межтканевых взаимоотношений при воспалении и под влиянием гальванизации и электрофореза исследовали динамику удельного объема примордиальных, растущих и зрелых фолликулов, атретических фолликулов и тел, желтых тел, сосудов, интерстициальной ткани. На серийных срезах через каждые 150-200 мкм ткани яичников производили подсчет примордиальных, растущих и зрелых фолликулов, атретических фолликулов и тел, желтых тел.

Для электронной микроскопии материал фиксировали в 2,5% глутаральдегиде, забуференном на 0,2 М какодилатном буфере (рН 7,2) по D.D. Sabatini, K. Bensch, R.J. Barnett (1963) при температуре 4°C. Затем постфиксировали в 1% растворе четырехокси осмия в течение 4-х часов, дегидратировали в спиртах возрастающей крепости и заливали в аралдит. Срезы получали на ультратоме LKB (Швеция). Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим, ультратонкие контрастировали уранилацилатом и цитратом свинца, изучали в электронном микроскопе JEM-7A (Япония).

Клиническая часть. Работа выполнена с 2001 по 2003 годы в СибГМУ на кафедре акушерства и гинекологии (зав. – проф. И.Д. Евтушенко), на базе гинекологической клиники, биохимической и бактериологической лабораторий, отделения ультразвуковой и радиоизотопной диагностики, физиотерапевтического отделения, а также в Центре Женского Здоровья ООО «МАДЕЗ» (лицензия В 083818 от 30.08.2002).

В соответствии с поставленными задачами под наблюдением находились 85 женщин с различными формами и вариантами течения ХВЗПМ (хронический сальпингоофорит, гидросальпинкс, трубноперитонеальная форма бесплодия, синдром тазовых болей).

В качестве основных критериев включения пациенток в исследование являлись наличие диагноза ХВЗПМ в сочетании с бесплодием и/или синдромом тазовых болей и согласие на лапароскопию с последующим курсом физиотерапии. Критериями ограничения были наличие клинических симптомов острого воспалительного процесса, генитального эндометриоза, миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия, мужской фактор бесплодия и противопоказания к проведению физио- либо пелоидо-физиотерапии.

Диагноз был поставлен на основании: анамнеза; общего и гинекологического исследования; общепринятых (стандартных) лабораторных методов, ультразвукового сканирования, компьютерной кимопертубации маточных труб, лапароскопии и гистероскопии.

Определение гематологических, биохимических показателей осуществляли при поступлении в клинику, после лапароскопии и по завершении лечения. Бактериоскопические исследования влагалищного отделяемого и цервикальной слизи осуществляли при поступлении в стационар и после проведения лечения. Выявление *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* проводили у 71 больной методом прямой иммунофлюоресценции с использованием наборов «ХламиСлайд»,

«УреаСлайд», «МикоСлайд» НПФ ЛАБдиагностика г. Москва, определение Ig M и Ig G к указанным инфектам в сыворотке крови 63 пациенток методом иммуноферментного анализа.

Для клинической оценки состояния овариально-менструального цикла использовали тесты функциональной диагностики яичников (n=85), определение содержания гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) и половых стероидных гормонов (эстрадиол и прогестерон) в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов (n=45). У всех пациенток предварительно был исключен мужской фактор бесплодия.

Эхографическое исследование органов малого таза проводили линейным датчиком 3,5 МГц и трансвагинальным 5,0 МГц на аппарате SDM-50 фирмы «Shimadzu» (Япония).

Компьютерная кимопертубация производилась при поступлении в стационар и через 1-3 месяца после окончания лечения на 9-11-й день менструального цикла с использованием диагностического комплекса ДЛТБ-01 (Россия). Исследование проведено 61 пациентке.

Лапароскопия, показаниями для которой были первичное и вторичное бесплодие, синдром тазовых болей, проводилась в плановом порядке в 100% случаев (n=85). У всех больных во время лапароскопии был исключен генитальный эндометриоз. Повторная лапароскопия, показанием для которой являлись бесплодие, апоплексия яичника и внематочная беременность выполнена 15 пациенткам. Всем пациенткам интраоперационно проводили хромогидротубацию. При нарушении проходимости выполняли сальпингофимбиолизис, сальпингофимбриопластику, сальпингостомию. Во время лапароскопии оценивали состояние органов малого таза и степень распространенности спаечного процесса (по классификации Hulka et al., 1978), в случаях выявления спаечного процесса в брюшной полости и малом тазе осуществляли адгезиолизис, сальпингоовариоадгезиолизис.

Гистероскопия с биопсией эндометрия проведена у 25 пациенток, страдающих бесплодием. Во время гистероскопии оценивали состояние устьев маточных труб, полости матки, исключали маточную форму бесплодия.

Для лапароскопии и гистероскопии использовали эндоскопическое оборудование и инструментарий фирм «Storz» (Германия), «Крыло» (Россия).

Всем больным в послеоперационном периоде проводили комплексное лечение, включающее создание лечебно-охранительного режима и медикаментозную терапию: антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, спазмолитические, седативные и другие средства.

Дизайн исследования был построен таким образом, что все пациентки с верифицированным диагнозом ХВЗПМ, после лапароскопии были в случайном порядке отнесены к одной из трех групп. Для этого использовалась последовательность случайных чисел, генерируемых компьютером.

Основную группу (n=35) составили женщины с ХВЗПМ, которым после лапароскопии, на фоне медикаментозной противовоспалительной терапии, с 1-2-х суток от момента операции проводили абдоминально-сакральный электрофорез 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи (патент на изобретение № 2215556 от 10 ноября 2003 г). Первая группа сравнения (n=25) состояла из больных с ХВЗПМ, получавшим в послеоперационном периоде только медикаментозную терапию. Во вторую группу сравнения (n=25) вошли женщины с ХВЗПМ, которым с 1-2-х суток после лапароскопии на фоне стандартной терапии осуществляли курс абдоминально-сакральной галь-

ванизации. Контрольную группу составили 21 клинически здоровая женщина репродуктивного возраста.

Физиотерапевтические процедуры назначали при положительной динамике клинико-лабораторных показателей с 1-2-х суток после оперативного вмешательства и проводили ежедневно в утреннее время, с обязательным отдыхом в течение 1,5-2-х часов. При осуществлении электрофореза электроды площадью 200-300 см² располагали поперечно на область крестца (катод) и над лобком (анод), гидрофильные прокладки смачивали 1% раствором экстракта иловой сульфидной грязи (на одну процедуру 20-30 мл), плотность тока составляла 0,03-0,06 мА/см², продолжительность воздействия – 10-20 минут. Один курс пелоидофизиотерапии состоял из 10-12 процедур. При проведении пелоидофизиотерапии оценивали ответную бальнеофизиореакцию с учетом рекомендаций В.П. Казначеева (1969), И.Е. Оранского и П.Г. Царфиса (1989). В работе был использован экстракт иловой сульфидной грязи (патент №1793578 от 10.08.93; свидетельство №175350 от 24.05.99) созданный в институте химии нефти СО РАН коллективом авторов: В.Н. Буркова, А.С. Саратиков, В.Л. Баранник, А.И. Венгеровский и др. Экстракт иловой сульфидной грязи выпускается в виде порошка светло-серого цвета (сертификат соответствия № РОСС RU. АЯ53. В72213), а водный раствор для проведения пелоидофизиотерапии изготавливали в аптечных условиях.

Длительность наблюдения за больными составила от 6 до 18 месяцев. Оценка эффективности лечения осуществляли согласно методическим рекомендациям Занько С.Н. (1998), Тихоновской О.А. (2000).

Статистический анализ данных осуществляли при помощи лицензионного пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Описание качественных признаков проводили путем вычисления абсолютных и относительных частот. Использовали параметрический (критерий Стьюдента) и непараметрический (U-тест Mann-Whitney) методы сравнения. Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ по Спирмэну. Нормальность распределения в сравниваемых группах проверяли с помощью статистики хи-квадрат (χ^2)-теста [Флетчер Р., 1998; Гланц С., 1999].

Весь материал получен и проанализирован автором лично.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения в придатках матки при хроническом воспалении и после проведения курса электрофореза 1% раствора иловой сульфидной грязи

Созданная модель ХВЗПМ, вызванного введением культуры золотистого стафилококка, имела, на наш взгляд, характерные для клинического течения ХВЗПМ у женщин патогенетические признаки – мультифакториальность, первоначальную контаминацию слизистой оболочки яйцеводов с флогогеном, восходящее и двухстороннее инфицирование, механическую травматизацию покровного эпителия яичников и брюшины яйцеводов [Серов В.Н., 1997; Занько С.Н., 1998; Hiller S.G., 1998; Battaglia D.F., 2000].

Медицинский тальк в сочетании с точечным десерозированием висцеральной брюшины яйцеводов и скарификацией покровного эпителия яичников был выбран для создания модели хронического асептического воспаления по нескольким причинам. Известно, что спаечный процесс различной степени тяжести выявляется при лапароскопии у женщин, страдающих ХВЗПМ в 55-85% случаев [Адамян Л.В., 1999; Воробьев А.А., 2001; Timor-Tritsch I.E., 1998; Molander P., 2000]. В тоже время, имеются сведения об определенной роли талька в формировании спаечных сращений и

развитии ХВЗПМ при его попадании в операционную рану [Мынбаев О.А., 1998; Duron J.J., 1996; Baikwill F.R., 2000; Ness R.B., 2000].

При вскрытии брюшной полости животных, выведенных на 30 и 40-е сутки из эксперимента с монокультуральным воспалением в сочетании с десерозированием висцеральной брюшины яйцеводов и скарификацией покровного эпителия яичников, спаечный процесс имеет умеренно выраженный, но распространенный характер. Определяются множественные тонкие, безсосудистые, прозрачные и полупрозрачные спайки. Маточные рога несколько отечны, гиперемированы, а иногда характеризуются изменениями по типу гидросальпинкса в дистальных отделах с вовлечением яйцеводов. В брюшной полости отмечается небольшое количество свободной экссудативной жидкости. Париетальная и висцеральная брюшина умеренно гиперемированы. При гистологическом исследовании в яичниках и яйцеводах обнаруживается картина хронического воспалительного процесса со значительным пролиферативным компонентом, инфильтраты, содержащие клетки макрофагального ряда, а также оксифильные массы в области спаек и нарушение целостности покровного эпителия яичников. Гемодинамические расстройства микроциркуляторного русла проявляются престазом и стазом форменных элементов крови, пристеночным расположением лейкоцитов, явлениями тромбоза и отека межклеточного вещества. В растущих фолликулах яичников отмечается дисконфлексация, некротические и некробиотические изменения фолликулярного эпителия.

На 60 и 90-е сутки обнаруживаются выраженные склеротические изменения периваскулярной соединительной ткани, образование фиброзной ткани в области спаек, в белочной оболочке яичников, собственной пластинке слизистой яйцеводов. При электронной микроскопии среди клеток соединительнотканной стромы яичника определяются фибробласты, в цитоплазме которых преобладают цистерны гранулярного эндоплазматического ретикула, значительная часть из которых расширена и заполнена умеренной электронной плотности материалом. Коллагеновые фибриллы вблизи указанных клеток имеют обычную ультраструктуру и характерную им поперечную исчерченность. Ультраструктура клеток фибробластического ряда, коллагеновых фибрилл, компактно расположенных вблизи фибробластов, отсутствие в цитоплазме последних фагоцитарных вакуолей, свидетельствуют о преобладании коллагенсинтетических процессов. В местах спаек сальника и париетальной брюшины с яйцеводами и яичниками обнаруживаются многочисленные клеточные инфильтраты, в составе которых при постановке реакции по Браше выявляются единичные плазмодциты и тканевые базофилы.

В слизистой яйцеводов отмечается «склеивание» части складок, деструкция эпителиоцитов, проявляющаяся кариопикнозом. Ультраструктурная организация эпителия яйцеводов характеризуется наличием немногочисленных микроворсинок на апикальной поверхности. В цитоплазме таких эпителиоцитов снижено количество митохондрий, матрикс которых просветлен, а кристы и внутренняя мембрана подвержены частичной деструкции. Высоко содержание клеток фибробластического ряда, характеризующихся расширенными цистернами эндоплазматического ретикула.

Десерозирование висцеральной брюшины яйцеводов и скарификация покровного эпителия яичников в сочетании с распылением микродоз талька позволило создать модель асептического хронического воспаления придатков матки с преобладанием пролиферативного компонента. Как и на модели с введением культуры золотистого стафилококка, на 30 и 40-е сутки в яичниках и яйцеводах обнаруживается картина хронического воспалительного процесса, однако с более выраженным пролифератив-

ным компонентом. Выявляются плотные спайки между яичниками, яйцеводами и сальником и формирование фиброзной ткани. В адвентиции кровеносных сосудов имеет место разрастание и гомогенизация коллагеновых волокон, обладающих интенсивной фуксинофилией при окраске по Ван-Гизону и проявляющих высокое сродство к лейкофуксину при постановке ШИК-реакции. В корковом веществе яичников и стенке яйцеводов зачастую выявляются гигантские клетки инородных тел вблизи микрокристаллов талька. Описываемые клетки имеют вытянутую форму, а также несколько ядер. Умеренно выраженные явления фиброза отмечаются в собственной пластинке слизистой яйцеводов. В мозговом слое яичников обнаруживается пролиферация клеток соединительной ткани.

На 60 и 90-е сутки обнаруживаются выраженные склеротические изменения периваскулярной соединительной ткани и образование фиброзной ткани не только в области спаек, в белочной оболочке яичников, собственной пластинке слизистой яйцеводов, но в корковом веществе яичника и мышечном слое стенки яйцевода. Выявляется массивная атрезия примордиальных и растущих фолликулов. Происходит образование псевдокистозных структур в области спаек.

Проведенные эксперименты показали, что применение абдоминально-сакральной гальванизации не является методом лечения, оказывающим существенное влияние на течение ХВЗПМ у крыс и фактором, препятствующим склеротическим изменениям в яичниках и яйцеводах. Сразу после окончания курса гальванизации отмечаются некоторое уменьшение спайкообразования, гемодинамических нарушений, явлений лейкоцитарной инфильтрации в области спаек, а также пролиферации гистиоцитарных элементов в периваскулярной соединительной ткани яичников и яйцеводов. Обнаруживается незначительная активация процессов роста фолликулярного аппарата яичников. В поздние сроки опыта (60 и 90-е сутки) в корковом и мозговом веществе яичника, стенке яйцеводов выражены склеротические изменения, генеративный аппарат характеризуется преобладанием атретических процессов.

Проведение курса электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи модифицирует динамику и характер тканевых процессов в придатках матки, наблюдаемых при хроническом экспериментальном воспалении. Уменьшается степень выраженности и распространенность спаечного процесса. Возрастает содержание тканевых базофилов и плазмоцитов, что является косвенным признаком активации местных иммунных процессов и показателем репарации соединительной ткани. Со стороны генеративного аппарата выявляется довольно высокое содержание растущих и зрелых фолликулов, имеющих обычное гистологическое строение. Цитоплазма фолликулярных эпителиоцитов характеризуется умеренным содержанием свободных рибосом, цистерн гранулярной и гладкой эндоплазматической сети, митохондрий. Ооциты растущих, зрелых и примордиальных фолликулов также, как правило, не обнаруживают существенных ультраструктурных изменений. В строме яичников повышено содержание клеток макрофагального ряда, имеющих неравномерные по величине фагосомы, многочисленные вакуоли. Перегруженные фагосомами макрофаги обнаруживаются в составе атретических фолликулов и желтых тел. Электрофорез 1% раствора экстракта значительно уменьшает развитие склеротических изменений и разрастание соединительнотканной стромы. При электронной микроскопии в некоторых участках стромы яичника часто встречаются клетки фибробластического ряда, представляющие по своей структуре типичные фиброкласты. Нередко удается наблюдать картины фагоцитоза данными клетками пучков коллагеновых фибрилл. Явления периваскулярного склероза практически не выявляются. Эндотелиальные клетки сосу-

дов имеют обычную ультраструктурную организацию, располагаются на базальных мембранах, вблизи которых высокое содержание микровезикул. Миоциты яйцеводов характеризуются нормальным строением миофиламентов, высоким содержанием рибосом в эндотелии. Значительно меньше, чем в опытах без пелоидофизиотерапии, содержание тальковых телец в области спаек. А сами тельца, в большинстве случаев, представлены отдельными мелкими фрагментами.

Для выявления эффектов проводимой пелоидофизиотерапии показательной и функционально значимой является динамика изменений фолликулярного аппарата яичников. В возрастной динамике генеративных элементов яичника в группе интактных животных (контроль) отмечено снижение среднего содержания в срезе яичника примордиальных фолликулов ($6,3 \pm 0,2$ на 30-е сутки и $5,2 \pm 0,2$ на 90-е сутки) и увеличение количества атретических фолликулов и тел к 90-м суткам эксперимента ($4,5 \pm 0,2$ и $5,7 \pm 0,2$, соответственно), при относительно стабильных показателях растущих фолликулов и желтых тел. В группе сравнения I (монокультуральное воспаление) обнаружено достоверное по сравнению с контролем снижение содержания примордиальных и, особенно, вторичных и третичных фолликулов, начиная с 30-х суток опыта и до минимальных количественных показателей последних к 90-м суткам ($4,8 \pm 0,2$ и $3,7 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,01$). Количество желтых тел при хроническом монокультуральном воспалении в динамике значимо снижается от 30-х к 90-м суткам эксперимента. Это обусловлено, по всей вероятности, усилением атрезии растущих фолликулов и дегенеративными изменениями самих желтых тел. В группе сравнения III (асептическое воспаление) также прослеживается динамика уменьшения численности примордиальных, растущих и зрелых фолликулов и желтых тел, начиная с 30-х и по 90-е сутки наблюдения. Количественные показатели свидетельствуют о достоверно большей вовлеченности в патологический процесс изучаемых генеративных элементов яичников по сравнению с наблюдаемыми при монокультуральном воспалении. Так, количество желтых тел на 90-е сутки достоверно снижено по сравнению с контролем ($1,9 \pm 0,1$ против $4,4 \pm 0,2$ у интактных животных, $p < 0,01$) и с группой с монокультуральным воспалением ($2,3 \pm 0,2$, $p < 0,01$). Проведение гальванизации (группы сравнения II и IV) вызывает после окончания эксперимента кратковременное усиление роста фолликулов. Динамика остальных показателей существенно не отличается от наблюдаемой в группах сравнения I и III. В то же время, практически все показатели в различные сроки эксперимента, включая отдаленные, достоверно отличаются от таковых в группе интактных животных. Электрофорез 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи на фоне хронического монокультурального воспаления (основная группа I) и хронического асептического воспаления (основная группа II) существенно изменяет динамику количественных показателей фолликулярного аппарата яичников на 40-90-е сутки эксперимента. В изучаемые сроки статистически значимо по отношению к группам сравнения I, II, III, IV возрастает содержание растущих фолликулов и желтых тел и снижается количество атретических фолликулов. Так, на 90-е сутки количество атретических фолликулов и тел в основной группе I равно $5,5 \pm 0,5$ против $10,7 \pm 0,8$ и $10,6 \pm 0,4$ в группах сравнения I и II, соответственно, ($p < 0,01$). В тот же срок содержание растущих и зрелых фолликулов в основной группе II равно $6,5 \pm 0,3$ против $3,0 \pm 0,3$ и $3,1 \pm 0,1$ в группах сравнения III и IV, соответственно, ($p < 0,01$). Данный факт, вероятно, свидетельствует о том, что пелоидофизиотерапия нормализует рост и созревание фолликулов с последующей овуляцией части из них и формированием полноценных желтых тел. В поздние сроки после электрофореза пелоида (90-е сутки)

содержание примордиальных, растущих и атретических фолликулов, а также желтых тел достоверно не отличается от зарегистрированного у интактных животных.

При изучении динамики удельного объема основных структурно-тканевых элементов яичника с помощью сетки Автандилова результаты исследования яичников интактных животных указывают на отсутствие значимой возрастной динамики во временных рамках проводимого эксперимента. В группе сравнения I (монокультуральное воспаление) и группа сравнения III (асептическое воспаление) отмечается достоверное снижение удельного объема растущих и зрелых фолликулов. Так, в группе сравнения I удельный объем указанных генеративных элементов яичника составляет $12,0 \pm 0,5\%$ на 30-е сутки и $8,5 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) на 90-е сутки, а в группе сравнения III эти показатели составляют $11,8 \pm 0,7\%$ и $8,1 \pm 0,6\%$, соответственно, уровень достоверности по сравнению с удельным объемом у интактных животных тот же. Аналогично с изменениями удельного объема растущих меняется динамика удельного объема желтых тел. Со стороны удельного объема атретических фолликулов и тел в контрольных сериях I и III, напротив, прослеживается четкая тенденция к увеличению численных значений. Так, при монокультуральном воспалении на 30-е сутки удельный объем атретических фолликулов и тел равняется $7,6 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$), а на 90-е сутки уже составляет $10,8 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$). В серии опыта с хроническим асептическим воспалением удельные объемы на 30-е и 90-е сутки составляют $8,0 \pm 0,4\%$ и $11,5 \pm 0,4\%$, соответственно, ($p < 0,05$). Удельный объем сосудистых элементов яичников на протяжении всего срока эксперимента в группах с хроническим воспалением придатков матки снижается. Однако значимые различия по сравнению с удельным объемом сосудов в контроле обнаруживаются только в поздние сроки опыта – на 60 и 90-е сутки. Вероятно, это связано с развитием периваскулярного склероза. Параллельно возрастает удельный объем интерстициальной ткани, что, очевидно, является следствием пролиферативных фиброзно-склеротических изменений соединительной и железистой тканей стромы яичника. Наибольшее увеличение удельного объема интерстициальной ткани по сравнению с контролем выявлено при хроническом асептическом воспалении. На 30-е сутки опыта у интактных животных и в группе сравнения III удельный объем интерстициальной ткани составляет $33,6 \pm 1,8\%$ и $40,8 \pm 2,1\%$, соответственно, ($p < 0,05$); к 90-м суткам – $33,8 \pm 2,6\%$ и $49,5 \pm 1,8\%$, соответственно, ($p < 0,05$). В экспериментах с гальванизацией (группы сравнения II и IV) не удается выявить значимых отклонений в динамике удельных объемов структурно-функциональных компонентов яичника по сравнению с наблюдаемой в опытах без лечения. После проведения курса электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи наблюдаются изменения удельных объемов структурных компонентов яичника, однако, в зависимости от модели хронического воспаления имеющие особенности. Так, в серии эксперимента с монокультуральным воспалением (основная группа I) увеличиваются удельные объемы растущих и зрелых фолликулов, желтых тел до значений удельных объемов у интактных животных. Удельный объем атретических фолликулов и тел остается на уровне интактного контроля, нет достоверных различий в удельных объемах сосудов. Антисклеротическое действие проявляется отсутствием значимых различий в удельных объемах интерстициальной ткани. На 90-е сутки в основной группе I и в контроле эти показатели равняются $36,5 \pm 1,8\%$ и $33,8 \pm 2,6\%$, соответственно, ($p > 0,05$). После проведения курса электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи при хроническом асептическом воспалении (основная группа II) обнаруживаются некоторые отличия. На 90-е сутки опыта в основной группе II удельный объем атретических фолликулов и тел значимо больше,

чем в контроле, однако достоверно меньше, чем в группах сравнения III и IV на 60 и 90-е сутки. В те же сроки несколько снижен по сравнению с удельным объемом у интактных животных удельный объем желтых тел. Удельный объем интерстициальной ткани на 60 и 90-е сутки достоверно отличается от аналогичного показателя в контроле, но вместе с тем значимо меньше, чем в группах с хроническим асептическим воспалением и после проведения курса гальванизации.

Влияние комплексного лечения с применением электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи на клиническое течение и исход хронического воспаления придатков матки

Проведено обследование и лечение 85 женщин репродуктивного возраста с различными вариантами клинического течения ХВЗПМ: хронический сальпингоофорит, гидросальпинкс, трубноперитонеальная форма бесплодия, синдром тазовых болей. Возраст больных составлял от 18 до 35 лет (средний $24,6 \pm 3,8$ лет). В анамнезе у 91,8% пациенток имели место отягощенный преморбидный фон и разнообразные сопутствующие хронические экстрагенитальные заболевания. 45 пациенток ранее перенесли хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, у 38 из них были операции по поводу гинекологической патологии. При исследовании репродуктивной функции выявлено, что беременность была у 47 (55,3%) женщин, тогда как роды – только у 31 (36,5%). Прерывание беременности в сроке до 12 недель в анамнезе имели 39 (45,9%) пациенток, у каждой второй из их числа отмечались послеабортные осложнения. Осложненное течение беременности, родов и послеродового периода в анамнезе у каждой второй женщины. Бесплодие установлено у 79 (92,9%) женщины: первичное – у 40,5%, вторичное – у 59,5%. Более 2/3 больных отмечали перенесенные ранее ИППП. У 41,2% отмечено более 2-х эпизодов инфекции нижнего и верхнего этажа генитального тракта. Длительность течения ХВЗПМ составила в среднем $3,6 \pm 0,5$ года, при этом у большинства пациенток (84,7%) – от 3-х до 5-ти лет, с рецидивами заболевания от 1-го до 3-х раз в год. До настоящей госпитализации большинство больных (92,9%) неоднократно проходили курсы противовоспалительной терапии в амбулаторных и стационарных условиях. После проведения медикаментозного лечения положительный клинический эффект у большинства больных (64,4%), как правило, сохранялся в течение 2-3-х месяцев.

При поступлении в стационар 94,1% пациенток не имели выраженных общих и местных симптомов. Ведущей жалобой было отсутствие беременности при регулярной половой жизни без использования контрацепции (у 92,9% женщин). На боли в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области, преимущественно ноющего характера, не связанные с фазами менструального цикла, жаловались 73 (85,9%) женщины. Жалобы на диспареунию выявлены у каждой третьей пациентки.

Результаты исследования генитального статуса свидетельствовали о течении воспалительного процесса с преобладанием рубцово-спаечных проявлений: ограничение подвижности 82 (96,5%) и пальпаторная болезненность 73 (85,9%) придатков матки, тяжесть в области придатков 59 (69,4%), наличие опухолевидных образований продолговатой формы с четкими контурами, мягковатой консистенции (гидросальпинкс) – 19 (22,4%). Основному заболеванию сопутствовали хронический эндометрит (подтвержденный гистологически) у 11,8% больных, эрозия шейки матки у 8,2%.

При исследовании показателей периферической крови не выявлено достоверных различий у здоровых женщин и женщин, больных ХВЗПМ, по количественным показателям гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов. В лейкоцитарной формуле больных

ХВЗПМ отмечена абсолютная и относительная лимфопения. При бактериоскопическом исследовании влагалищного секрета у 57,7% женщин установлена II-я, у 42,3% – III-я степень чистоты. Урогенитальный хламидиоз выявлен у 28,2% обследованных женщин, уреоплазмоз и микоплазмоз диагностированы в 3,5% и 2,3% случаев, соответственно.

Всем больным проводили в динамике трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое сканирование органов малого таза. При поступлении в стационар эхографических признаков патологии не было выявлено у 41,2% больных. В 21,2% случаев визуализировались расширенные маточные трубы. Нарушения положения тела матки отмечено в 27,1% наблюдений, близкая расположенность придатков к ребрам матки – у 37,6% обследованных женщин. Наличие структур повышенной эхоплотности в области придатков матки и их неровные, нечеткие контуры при ультразвуковом сканировании обнаружено в 24,7% исследований.

Компьютерная кимопертубация при поступлении в стационар произведена 61 (71,8%) пациентке (табл. 2).

Таблица 2

Показатели кимографической пертубации женщин, больных ХВЗПМ ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые женщины (n=50)	Больные ХВЗПМ (n=61)	P
$P_{\text{баз}}$, мм рт ст	55,31±4,60	96,94±5,62	<0,05
$P_{\text{тр}}$, мм рт ст	84,69±10,72	118,08±8,41	<0,05
$P_{\text{макс}}$, мм рт ст	98,44±9,74	129,29±5,67	<0,05
Среднее	0,21±0,09	0,48±0,02	<0,05
Среднеквадратичное отклонение	5,69±0,25	3,25±0,16	>0,05
Асимметрия	0,22±0,07	-0,41±0,08	<0,05
Эксцесс	-0,89±0,09	0,09±0,04	>0,05
Максимальная частота (за 2 мин)	12,81±0,63	6,76±0,54	<0,05
Коэффициент гармоничности	30,79±1,91	46,37±2,65	<0,05

Примечание: Показатели здоровых женщин даны по А.И. Волобуеву (1992).

Проподимость маточных труб была нарушена у 98,4% больных женщин, у 42,3% определялись признаки отсутствия проходимости. Изменения функциональной активности маточных труб характеризовались, преимущественно, повышением их тонуса ($P_{\text{баз}}$), а также тонуса истмико-ампулярных ($P_{\text{тр}}$) и маточно-истмических отделов ($P_{\text{макс}}$). Амплитуда сокращений была снижена во всех проведенных исследованиях. Показатель среднего значения кривой пертубации у обследованных пациенток был положительным, так как кривая находилась, в среднем, выше нулевой линии, что свидетельствует о преобладании амплитуд процессов сжатия над процессами расслабления при сокращении маточных труб и является признаком гипертонуса. По отрицательному показателю асимметрии можно судить о преобладании по времени процессов сжатия над процессами расслабления. Частота сокращений была достоверно снижена, а коэффициент гармоничности, напротив, повышен по сравнению с нормой. Наши данные подтверждаются результатами исследований ряда авторов [Волобуев А.И., 1992; Мызенская М.Е., 2000; Диамант И.И., 2004].

Для клинической оценки функциональной активности яичников были использованы ТФД у всех женщин, определение содержания гонадотропных гормонов и по

ловых стероидных гормонов в сыворотке крови у 45 больных. У 53 (62,4%) женщин с ХВЗПМ функциональное состояние яичников по ГФД и уровню эстрадиола и прогестерона оставалось не измененным. Эстрадиол на 12-14-й день менструального цикла составлял $453,7 \pm 48,1$ нг/л, прогестерон на 22-24-й день был равен $29,7 \pm 2,1$ нмоль/л. Указанные значения достоверно не отличались от соответствующих у здоровых женщин контрольной группы (n=21): $469,4 \pm 37,8$ нг/л и $33,1 \pm 2,8$ нмоль/л. У 21 (24,7%) пациентки был диагностирован двухфазный менструальный цикл с недостаточностью лютеиновой фазы. Содержание прогестерона в сыворотке крови на 22-24-й дни было равным $9,8 \pm 1,7$ нмоль/л. У 11 (12,9%) больных выявлена хроническая ановуляция. Уровень эстрадиола на 12-14 день менструального цикла составил $60,6 \pm 14,2$ нг/л, прогестерон на 22-24 день цикла равнялся $7,6 \pm 1,4$ нмоль/л.

При лапароскопии (n=85) у больных был выявлен ряд патологических изменений внутренних половых органов, патогномичных для хронического воспалительного процесса – извитость и гиперемия маточных труб, неотчетливо выраженные фимбриальные отделы, наличие серозоцеле (гидатид) и перитубарных спаек. У 27,1% диагностированы гидросальпинксы. Пиосальпинксы и тубоовариальные образования у оперированных больных отсутствовали. У 81 (95,3%) пациентки был диагностирован спаечный процесс малого таза (по классификации Hulka et al., 1978): I-ой степени – у 21%, II-ой – у 44,4%, III-ей – у 27,2% и IV-ой – у 7,4%. Наиболее выраженный спаечный процесс отмечен у больных с длительно текущими, часто рецидивирующими ХВЗПМ ($r=0,96$) и наличием в анамнезе оперативных вмешательств по поводу осложненного течения острых воспалительных заболеваний придатков матки ($r=0,72$), либо внематочной беременности ($r=0,77$) (табл. 3). У 14 больных имели место функциональные кисты яичников (желтого тела).

Таблица 3

Степень выраженности спаечного процесса малого таза в зависимости от количества эпизодов обострения ХВЗПМ и перенесенных ранее оперативных вмешательств

Степень спаечного процесса	Количество эпизодов обострения ХВЗПМ		Сальпингомия, келифоэктомия	Реконструктивно-пластические операции при бесплодии	Оперативные вмешательства при ОВЗПМ	Цистэктомия	Резекция яичника	Кесарево сечение
	Менее 3-х	Более 3-х						
I степень, n=17	10					3	2	2
II степень, n=36	8	13	3	5	3	2	2	
III степень, n=22	1	9	8	2	2			
IV степень, n=6		2	3	1				

Во время лапароскопии при проведении хромогидротубации у 48 (50,6%) больных выявлена непроходимость маточных труб на уровне фимбриальных отделов, причем у 18 (21,2%) диагностирована окклюзия обеих маточных труб. Интраоперационные вмешательства, носившие функционально-реконструктивный характер, были направлены либо на лечение и профилактику спаечного процесса малого таза, либо непосредственно на маточные трубы и яичники (табл. 4). Гистероскопия с биопсией эндометрия проведена 25 пациенткам с бесплодием.

Характер лапароскопических вмешательств у больных ХВЗПМ

Характер оперативного вмешательства	N _{абс}	N _%
Адгезиолизис	81	95,3
Сальпингофимбриолизис	61	71,8
Сальпингофимбриопластика	42	49,4
Сальпингостомия	17	21,2
Гидатидэктомия	24	28,2
Цистэктомия	14	16,5
Хромогидротубация	85	100

С 1-2-х суток после лапароскопии на фоне антибактериальной терапии назначали физиотерапию (группа сравнения II) либо пелоидофизиотерапию (основная группа). При выборе антибактериальных средств учитывались клинико-anamnestические показатели, результаты обследования на ИППП и обобщенные литературные данные о возбудителях, обычно выявляемых у подобного контингента больных [Кулаков В.И., 2001; Серов В.Н., 2003; Jamieson D.J., 2000]. При проведении физиолечения для достижения лучших результатов соблюдали принципы хронобальнеотерапии [Оранский И.Е., 1998].

Противопоказаниями для проведения физиотерапевтических процедур служили: температура тела выше 37,5°C, лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$ и выше, СОЭ более 35 мм/час, выраженная менструальноподобная реакция, индивидуальная непереносимость электропроцедур. При наблюдении в процессе лечения за основной группой было отмечено, что все пациентки, получавшие пелоидофизиотерапию, переносили процедуры удовлетворительно. При подборе количественных параметров физиотерапевтического воздействия важны принципы «малых доз» и «разумной достаточности» [Комарова Л.А., 1997; Улащик В.С., 1998]. Экспериментально установлен положительный терапевтический эффект при остром воспалении яичников и яйцеводов при проведении электрофореза 1% раствора экстракта с плотностью тока 0,03-0,06 мА/см² [Тихоновская О.А., 1999]. Именно такие малые интенсивности параметров преформированных физических факторов способствуют высокой проницаемости кожи при отсутствии теплового эффекта, нежелательного в раннем послеоперационном периоде [Казначеев В.П., 1969; Стругацкий В.М., 2003].

Положительная клиническая динамика проявлялась после 3-4-х процедур, первоначально в виде обезболивающего эффекта. К окончанию комплексного лечения с использованием электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи анальгезирующее действие наблюдалось у 85,7% пациенток, у 14,3% эффект был частичным. При бимануальном исследовании больных основной группы после 7-ми процедур придатки матки были умеренно пастозны лишь у 3-х пациенток, безболезненными у 33 (94,3%).

В первой группе сравнения непостоянные боли внизу живота тянущего характера в течение всего времени пребывания в стационаре в послеоперационном периоде ощущали 84% женщин. У большинства женщин этой группы (88%) при проведении влагалищного исследования на 7-е сутки после лапароскопии обнаруживались пастозные и умеренно болезненные маточные придатки.

Во второй группе сравнений анальгезирующее действие курса абдоминально-сакральной гальванизации отмечено в 36% наблюдений и, преимущественно, после 6-

7 процедур. Обезболивающий эффект в данной группе зарегистрирован достоверно реже, чем в основной группе ($p < 0,05$; $\chi^2 = 6,82$). Умеренная пастозность придатков отмечалась более чем у половины женщин, получавших лечение по данной схеме.

Морфологический состав периферической крови в первые-вторые сутки после оперативного вмешательства характеризовался однотипными изменениями во всех исследуемых группах. Определялись умеренный лейкоцитоз ($8,2 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$), отклонение нейтрофильной формулы влево, увеличение СОЭ до $18,3 \pm 1,1$ мм/час. При ультразвуком исследовании органов малого таза пациенток основной группы и групп сравнения на 7-8-е сутки после лапароскопии эхоскопически визуализировались крупные яичники с нечеткими контурами и свободная жидкость в позадиматочном пространстве в небольшом объеме у 11,4% в группе I, и у 64% и 48% в группах II и III, соответственно ($p < 0,05$; $\chi^2 = 7,42$). Данные ультразвуковые изменения в совокупности с пастозностью и болезненностью придатков матки при бимануальном исследовании были расценены как проявление экссудативных процессов в придатках матки в раннем послеоперационном периоде.

При проведении пелоидофизиотерапии и физиотерапии оценивали местные и общие ответные реакции организма на лечебное воздействие, объединенные термином бальнеофизиореакция. У больных, получавших в комплексе терапевтических мероприятий электрофорез 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи, клинические проявления бальнеофизиореакции отмечены в 88,6% случаев: физиологическая у 83,9% и патологическая, I степени обострения у 16,1% пациенток. У всех больных бальнеофизиореакция расценена как ранняя (на 3-4-ю процедуру), непродолжительная по времени (24-48 часов), легкая или умеренная по интенсивности. На фоне проведения курса гальванизации ответная бальнеофизиореакция зарегистрирована у 44% больных: физиологическая 72,7% и патологическая, I степени обострения в 27,3% случаев. При возникновении бальнеофизиореакции по типу I степени обострения у всех больных не отменяли физио- либо пелоидофизиотерапию, а ограничивались только снижением количественных параметров процедур, то есть уменьшением силы тока, сокращением продолжительности воздействия. В некоторых случаях дополнительно назначали нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, раптен-рапид), седативные средства или фитоадаптогены.

При анализе непосредственных результатов лечения больных ХВЗПМ основной группы и групп сравнения, констатирована более выраженная эффективность при использовании электрофореза 1% раствора экстракта сульфидной иловой грязи. К моменту окончания терапии в стационаре клиническое выздоровление достигнуто у 91,4% пациенток основной группы и 28% и 36% женщин I и II-й групп сравнения, соответственно ($p < 0,05$, $\chi^2 = 9,62$). Клинические результаты, по нашим наблюдениям, были эффективнее у больных с зарегистрированной бальнеофизиореакцией (физиологической или обострения I степени).

Критериями эффективности лечения ХВЗПМ является достижение в ближайшие сроки после проведенной терапии первого и второго уровней реабилитации – клинического выздоровления в сочетании с восстановлением эндокринной функции половой системы, а в более отдаленной перспективе – восстановление адаптационно-защитных механизмов, отсутствие рецидивов заболевания и реабилитация репродуктивной функции женщины (III уровень реабилитации) [Занько С.Н., 1998; Тихоновская О.А., 2000]. У пациенток основной группы, результаты лечения которых были расценены как клиническое выздоровление, непосредственно после лечения и в ближайшие сроки (2 месяца) наблюдали хорошее общее самочувствие, сон, аппетит, от-

сутствие болевого синдрома и диспареунии, исчезновение анатомических изменений органов малого таза, подтверждено гинекологическим и эхографическим исследованиями, нормализация гематологических и биохимических показателей, отсутствие нарушений менструальной и гормональной функций. В случае уменьшения объективных симптомов заболевания, либо купировании не всех симптомов, а лишь части из них, в совокупности с склонностью к нормализации при анализе лабораторных данных, результаты лечения расценивали как улучшение.

Устранение тазовой боли, по нашему мнению связано с несколькими факторами: эндоскопическим разъединением спаек, улучшением микроциркуляции органов и тканей малого таза в результате проведения электрофореза экстракта, а также его непосредственного влияния на интрамуральный нервный аппарат в яичниках и маточных трубах, дефибрирующего и антисклеротического действия [Ахмедов Н.К., 1982; Архипов В.В., 1993].

Об опосредованном действии электрофореза экстракта иловой сульфидной грязи на иммунную систему можно судить по нормализации в периферической крови уровня лимфоцитов, что можно расценивать как положительный иммунный ответ на проводимую терапию [Матвеева Н.К., 1995; Брезницкий О.В., 2002].

В отдаленные сроки главными критериями излеченности больных наряду с вышеуказанными являлись отсутствие рецидивов воспалительного процесса, а также восстановление репродуктивной функции женщин. При сравнении отдаленных результатов лечения больных ХВЗПМ основной группы и групп сравнения, отмечена более выраженная эффективность при использовании электрофореза 1% раствора экстракта сульфидной иловой грязи (табл. 5).

Таблица 5

Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ХВЗПМ
после курса пелоидофизioterапии и групп сравнения

Результаты лечения	Основная группа (n=35)		Группа сравнения I (n=25)		Группа сравнения II (n=25)	
	N _{abc}	N _%	N _{abc}	N _%	N _{abc}	N _%
Непосредственные						
Клиническое выздоровление	32	91,4	7	28,0*	9	36,0*
Улучшение	3	8,6	18	72,0*	16	64,0*
Отдаленные						
Стойкое выздоровление	26	74,3	5	20,0*	6	24,0*
Рецидивирование	9	25,7	19	76,0*	18	72,0*
Неопределенные результаты			1	4,0	1	4,0
Повторная лапароскопия	2	5,7	6	24,0	7	28,0*
Беременность планировали	n=35		n=22		n=23	
Беременность	19	55,9	5	22,7*	6	26,1*
В том числе внематочная			1		1	

Примечание: * - по сравнению с основной группой, $p < 0,05$; $\chi^2 > 3,841$

В отдаленные сроки после лечения (через 3 и 6 месяцев), для оценки функционального состояния и проходимости маточных труб проводили компьютерную кимопертубацию. У больных получавших курс пелоидофизioterапии, отмечалось достоверное снижение трубного и максимального давления, что указывает на уменьшение спазма и улучшение функции трубно-маточных сегментов, а также хорошее состоя-

ние ампулярно-истмических отделов маточных труб. Снижение базового давления являлось признаком, свидетельствующим об улучшении тонуса и проходимости маточных труб. Возрастание амплитуды сокращений маточных труб проявлялось увеличением среднеквадратичного отклонения. Отмечено увеличение числа и восстановление ритмичности сокращений маточных труб, что подтверждалось возрастанием числа максимальных сокращений и снижением коэффициента гармоничности. В группах сравнения большинство показателей уже через 3 месяца после проведенного лечения достоверно отличалось от нормальных, за исключением $P_{тр}$ и $P_{макс}$ в группе сравнения II и $P_{тр}$ в группе сравнения I. Через 6 месяцев данные кимографической пертубации были близки к показателям, полученным у женщин до лечения.

С целью оценки гормональной функции яичников определяли концентрацию половых стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон) и гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) у 21 женщины, получавшей в послеоперационном периоде электрофорез 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи и у женщин 17 и 18 из I и II групп сравнения, соответственно. Исследование проводили через 2-3 месяца после лечения. Установлено, что содержание эстрадиола на 12-14-й день менструального цикла у женщин основной группы составило $456,1 \pm 29,8$ нг/л ($p < 0,05$). Прогестерон на 22-24-й день был равен $30,9 \pm 3,7$ нмоль/л. В группах сравнения эти же показатели составили: эстрадиол – $358,4 \pm 16,3$ и $389,9 \pm 14,6$ нг/л, соответственно ($p < 0,05$); прогестерон – $15,1 \pm 0,9$ и $16,8 \pm 1,7$ нмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Достоверных отличий в содержании гонадотропных гормонов получено не было.

В основной группе из 35 женщин, не пользовавшихся контрацепцией, беременность в первые 12 месяцев наступила у 55,9%. В группах сравнения беременность наступила у 22,7% и 26,1%, соответственно ($p < 0,05$; $\chi^2 = 6,24$).

Причинами повторной лапароскопии у больных после лечения ХВЗПМ в отдаленные сроки были: внематочная беременность, рецидивирующий гидросальпинкс, апоплексия яичника. В основной группе выполнено две повторных лапароскопии: одна операция по поводу рецидивирующего гидросальпинкса, вторая – в связи с апоплексией яичника. Примечательно, что во время проведения лапароскопии у пациенток основной группы спаечный процесс в области органов малого таза отсутствовал, а у пациентки с апоплексией проходимость маточных труб была сохранена.

В первой группе сравнения выполнено 6 повторных лапароскопий: 4 – в связи с рецидивами гидросальпинкса, одна при апоплексии яичника и одна в связи с прогрессирующей трубной беременностью. Лапароскопически в трех случаях диагностирован спаечный процесс I-ой степени, в двух II-ой и в одном III-ей степени.

Во второй группе сравнения произведено 7 повторных лапароскопий: одна при геморрагической форме апоплексии яичника, пять – при рецидивирующем гидросальпинксе и одна в связи с прогрессирующей трубной беременностью. Спаечный процесс I-ой и II-ой степени отмечен, соответственно, в четырех и трех случаях.

Следует отметить, что проведение повторных лапароскопий женщинам, находящимся под наблюдением, позволило в более короткие сроки решить вопрос о рекомендации планирования беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона).

Количество рецидивов ХВЗПМ, причем не чаще одного раза в год, в группе женщин, получавших в послеоперационном периоде пелоидофизиотерапию в 3 раза меньше, чем в группах сравнения. Реверсия болевого синдрома отмечена у 8,6% женщин основной группы против 48% в группе сравнения I и 44% в группе сравнения II, $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,25$. Неопределенные результаты – то есть нежелание обследоваться

женщин с синдромом тазовых болей или переезд в другой город, наблюдались в единичных случаях.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований и данные, полученные в клинической части работы, свидетельствуют о высокой эффективности применения экстракта иловой сульфидной грязи в комплексе лечебных мероприятий у больных ХВЗПМ.

ВЫВОДЫ

1. Разработанные экспериментальные модели позволяют получить хроническое воспаление придатков матки с выраженным спаечным процессом в области яичников и яйцеводов, отличаются относительной простотой воспроизведения и стабильностью воспалительного процесса.
2. Хроническое монокультуральное и асептическое воспаление придатков матки в эксперименте вызывает выраженную пролиферацию и фиброзно-склеротические изменения соединительной ткани в яичниках и яйцеводах, снижение содержания примордиальных, растущих и зрелых фолликулов, желтых тел, усиливает их атрезию.
3. Электрофорез 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи способствует регрессии вызванных воспалением фиброзных изменений, уменьшению удельного объема соединительной ткани и выраженности спаечного процесса. Экстракт ограничивает атретические процессы в яичниках и стимулирует рост, созревание фолликулов и формирование желтых тел.
4. В тканевых механизмах антисклеротического действия экстракта иловой сульфидной грязи важную роль играет активизация фиброкластов и макрофагов, регулирующих процессы синтеза и резорбции коллагена. Экстракт уменьшает вызванные воспалением гемодинамические сосудистые нарушения и ультраструктурные изменения гематофолликулярного барьера.
5. Проведение лапароскопии и раннее начало пелоидофизиотерапии в послеоперационном периоде позволяют улучшить результаты комплексного лечения женщин с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки.
6. Применение электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи с 1-2-х суток после лапароскопии повышает эффективность лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки по непосредственным и отдаленным результатам: клиническое выздоровление при лечении разработанным способом отмечено в 91% случаев; частота эпизодов обострения и рецидивирования синдрома тазовых болей уменьшается в 3 раза, восстановление детородной функции достигнуто у 55% больных.

Практические рекомендации

1. Больным ХВЗПМ после проведения лапароскопии рекомендуется назначение с 1-2-х суток после операции курса электрофореза 1% раствора экстракта иловой сульфидной грязи. Процедуры осуществляются по стандартной абдоминально-сакральной методике. Электроды площадью 200-300 см² располагаются поперечно на область крестца (катод) и над лобком (анод). Гидрофильные прокладки смачиваются 1% раствором экстракта. Плотность тока составляет 0,03-0,06 мА/см², продолжительность воздействия – 10-20 минут. Курс состоит из 10-12 процедур, проводимых в утренние часы, ежедневно, с обязательным отдыхом в течение 1-2-х часов после физиолечения.

2. Критериями эффективности лечения ХВЗПМ является достижение в ближайшие сроки после проведенной терапии первого и второго уровней реабилитации –

клинического выздоровления (отсутствие субъективных и объективных признаков воспаления в совокупности с нормализацией эхоскопической картины) в сочетании с восстановлением эндокринной функции половой системы (по результатам ТФД и уровню половых стероидных гормонов в плазме крови). В более отдаленные сроки эффективность проведенного лечения оценивается по отсутствию рецидивов заболевания, нормализации данных компьютерной кимопертубации и реабилитации репродуктивной функции женщины – наступлению беременности (III уровень реабилитации).

3. При отсутствии наступления беременности в течение 6-12 месяцев после комплексного лечения, либо проведении повторной лапараскопии по поводу ХВЗПМ, рекомендуется планирование беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Состояние генеративного аппарата яичников белых крыс при экспериментальном неспецифическом воспалении// Рукоп. депон. в ВИНТИ. – М., 1997. – №798. – 8с. (соавт. С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова).
2. Гистохимические изменения в яичниках белых крыс-самок при экспериментальном воспалении придатков матки под влиянием бальнеофизиотерапии// Рукоп. депон. в ВИНТИ. – М., 1997.- №799. – 13 с. (соавт. С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова).
3. Экспериментальное обоснование нового способа лечения воспалительных заболеваний придатков матки с использованием грязевого препарата Эсобел// Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины: Сб. ст. мол. уч. и ст. (по мат. междунаро. конф). – Томск, 1999. – С. 111-113. (соавт. Е.Р. Дашевская).
4. Влияние грязевого препарата эсобела на воспалительные изменения придатков матки// Бюллет. exper. биологии и медицины. - 2000. – №1 (приложение). – С.21-25. (соавт. О.А. Тихоновская, И.Д. Евтушенко, М.С. Петрова, С.В. Логвинов).
5. Влияние грязевого препарата эсобел на морфофункциональное состояние генеративного аппарата яичников белых крыс при экспериментальном воспалении // «Науки о человеке». Сб. ст. мол. уч. и спец. По мат. Международ. конгр. “Научная молодежь на пороге XXI века”. – Томск, 2000. – С. 10-12.
6. Влияние фонофореза эплира на ультраструктурные изменения яичников и яйцеводов при экспериментальном воспалении// Морфология. – 2000. – Т.117. – Вып. 2. – С. 68-72. (соавт. О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, С.В. Логвинов, И.Д. Евтушенко).
7. Спаечный процесс брюшной полости белых крыс-самок с экспериментальным хроническим воспалением придатков матки// Сб. ст. мол. уч. и спец. по мат. второго конгр. “Научная молодежь на пороге XXI века”. – Томск, 2001. – С. 92-93. (соавт. Н.Н. Мороз, Р.В. Волков, И.Б. Майборода).
8. Моделирование хронического воспаления придатков матки у белых крыс// Сб. тр. I Всерос. науч.-практ. конф. “Актуальные проблемы эволюционной и популяционной физиологии человека”. – Тюмень, 2001. – С. 103-106. (соавт. С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская).
9. Влияние сухого экстракта иловой сульфидной грязи на генеративный аппарат яичников при экспериментальном хроническом воспалении// Тезисы IX Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”. – Москва, 2002. – С. 669. (соавт. С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, И.Б. Михайлова, Д.А. Ляшок, И.А. Петров).

10. Моделирование хронического воспаления яичников и яйцеводов у белых крыс// Морфология. – 2002. – Т.121. – №2-3. – С.156-157. (соавт. О.А. Тихоновская, И.А.Петров, С.В. Логвинов).
11. Воздействие электрофореза экстракта иловой сульфидной грязи на придатки матки при экспериментальном хроническом воспалении// Сб. ст. всеросс. Науч. конф. «Акт. вопр. exper. и клин. морфологии» посвящ. 150-летию со дня рожд. А.С. Догеля. – Томск, 2002. – С. 150-152. (соавт. С.В. Логвинов, И.Д. Евтушенко, О.А. Тихоновская, И.Б. Михайлова, Д.А. Ляшок, И.А. Петров).
12. Применение пелоидофизиотерапии в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний придатков матки// Сб. ст. мол. уч. и спец. по мат. третьего конгр. “Научная молодежь на пороге XXI века”. – Томск, 2002. – С. 129-131. (соавт. И.Б. Михайлова, И.А. Петров, Д.А. Ляшок).
13. Состояние генеративного аппарата придатков матки при экспериментальном воспалении и бальнеофизиолечении// Сб. науч. трудов МГМСУ – М., 2002. – С.76-78. (соавт. И.Б. Михайлова, Д.А. Ляшок, И.А. Петров).
14. Эффективность экспериментальной пелоидофизиотерапии хронических воспалительных заболеваний придатков матки// Мат. IV Росс. Форума «Мать и дитя». – Т.II. – М., 2002. – С. 270-272. (соавт. С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская).
15. Экспериментально-морфологическое обоснование нового способа лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки с использованием сухого экстракта иловой сульфидной грязи// Сб. тр. науч.-пр. конф. ”Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины – 2002”. – СПб, 2002. – С.48-51.
16. Пелоидофизиотерапия в реабилитации женщин, перенесших эндоскопические реконструктивно-пластические операции на придатках матки// Мат. Росс. науч.-пр. конф. «Актуальные вопросы урогинекологии». – Томск, СГМУ, 2003. – С.55-59. (соавт. И.Д. Евтушенко, С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, Н.И. Вороновская, В.Н.Ткачев).
17. Способ моделирования хронического воспаления придатков матки. Решение о выдаче патента на изобретение №2002117343/14 от 15.08.2003 (соавт. О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов).
18. Новые возможности ранней послеоперационной реабилитации женщин с вторичным бесплодием, перенесших эндоскопические реконструктивные вмешательства на маточных трубах// Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – №10. – Красноярск, 2003. – С. 443-452. (соавт. И.Д. Евтушенко, О.А. Тихоновская, В.Н.Ткачев, Н.И. Вороновская, Л.В. Муштоватова, С.В. Логвинов).
19. Способ лечения воспалительных заболеваний женских половых органов// Изобретения. Полезные модели. – 2003. – № . – С. (соавт. О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов, М.С. Петрова, И.Ю. Бухарина, И.А. Петров).

Авторские свидетельства и патенты на изобретения:

1. Способ лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. Патент на изобретение РФ № 2215556 от 10.11.2003 (соавт. О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов, М.С. Петрова, И.Ю. Бухарина, И.А. Петров).
2. Способ моделирования хронического воспаления придатков матки. Решение о выдаче патента на изобретение №2002117343/14 от 15.08.2003 (соавт. О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов).