



УДК 618.14–006.55–08:615.37

И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, В.А. Хорольский, Н.В. Колесникова
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ
НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ,
СОПРЯЖЕННЫМ С БЕСПЛОДИЕМ

*Кубанский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Седина 4. E-mail: anna.khorolskaya@gmail.com*

Цель: патогенетически обосновать включение иммунокоррекции в комплексное лечение наружного эндометриоза, сопряженного с бесплодием, и оценить ее эффективность.

Материалы и методы: выделены 2 группы пациенток: I группа (73 больных) – получавшие в комплексном лечении Ронколейкин, II группа (72 больные) – получавшие только традиционную терапию.

Результаты: введение Ронколейкина (на системном и местном уровне) в комплексную терапию больных НГЭ I и II стадии, страдающих бесплодием, патогенетически обосновано и позволяет повысить эффективность лечения: в сравнении с традиционной терапией в 1,5 раза чаще достигнуть наступления желанной беременности и регресса другой клинической симптоматики.

Выводы: на современном этапе включение адекватной иммуномодулирующей терапии в комплексное дифференцированное лечение больных НГЭ, страдающих бесплодием, с учетом активности процесса является перспективным направлением в разработке этой проблемы.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, Ронколейкин.

I.I. Kutshenko, A.E. Khorolskaya, V.A. Khorolskiy, N.V. Kolesnikova
MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT
OF PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL
ENDOMETRIOSIS, CONJUGATED WITH STERILITY

*Kuban state medical university,
Department of gynecology, obstetrics and perinatology
Russia, Krasnodar, Cedina street, 4 E-mail: anna.khorolskaya@gmail.com*

Purpose: To prove pathogenically the addition of immunocorrection in a complex treatment of an external endometriosis conjugated with the sterility, and to access its effectiveness.

Materials and Methods: There are two groups of patients: the I group (73 patients) – received Roncoleikin in a complex treatment, the II group (72 patients) – were given only traditional therapy.

Results: Inclusion of the Roncoleikin (at the system and local levels) in the complex therapy of the patients with EGE of the first and second stages, who are suffering from the sterility, is proved pathogenically and allows to increase the effectiveness of the treatment: it allows to achieve the desired pregnancy and the regression of other symptomatology 1.5 times more often compare to traditional therapy.

Summary: At the current stage the inclusion of an adequate immunomodulating therapy in the complex differential treatment of the patients with EGE suffering from sterility, with the account of the process' activity, is a perspective way in the study of this problem.

Keywords: external genital endometriosis, sterility, Roncoleikin.



Введение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии [1,2]. По данным различных авторов, у гинекологических больных эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний женских половых органов и миомы матки [3,4,5].

Эндометриоз сопровождается значительными нарушениями репродуктивной и менструальной функций, стойким болевым синдромом, вовлекает в патологический процесс практически все органы и системы организма, отрицательно сказываясь на общем состоянии, работоспособности и качестве жизни больных [4,5,6]. Особое медико-социальное значение эта проблема приобретает у молодых женщин, страдающих бесплодием [7]. Частота выявления наружного генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста по данным различных авторов 12-50% [5]. Среди бесплодных больных фертильного возраста начальные стадии (I-II) НГЭ выявляются до 38% случаев [8], составляя основную часть женщин с бесплодием и сопутствующим ему НГЭ всех стадий распространения. При этом основную часть пациенток, у которых бесплодие является единственным или ведущим симптомом, составляют больные с начальными стадиями НГЭ. В настоящее время наличие взаимосвязи между эндометриозом и бесплодием не вызывает сомнений, хотя совершенно необъяснимо несоответствие между клинической картиной заболевания и анатомо-топографическими изменениями [7].

На современном этапе доказано, что в патогенезе эндометриоза определенную роль играют иммунологические нарушения. И именно ослабление клеточного иммунитета и активности клеток – естественных киллеров – объясняет прогрессирующее течение заболевания. Работами последних лет показано, что у пациенток с НГЭ имеет место значительное снижение цитотоксической активности NK-клеток, прямо коррелирующее со степенью распространенности эндометриоза [8]. Кроме того, накоплен определенный материал о роли цитокинов, обеспечивающих благоприятные условия для внедрения и развития жизнедеятельных элементов эндометрия. Известно, что очаги эндометриоза могут сами становиться непосредственными продуцентами факторов роста, цитокинов, онкогенов, инициируя нарушения межклеточного равновесия органов и тканей брюшной полости, усугубляя имеющийся иммунодефицит. В настоящее время особое значение приобретают исследования, посвященные выяснению роли факторов локального иммунитета в механизме развития бесплодия при эндометриозе [5].

«Золотым» стандартом диагностики начальных стадий перитонеального эндометриоза на сегодняшний день является лапароскопия с последующим подтверждением диагноза при гистологическом исследовании биопсийных материалов из гетеротопий [9,10]. При локализации гетеротопий на поверхности брюшины точность лапароскопической диагностики достигает 100% [5,9]. При лапароскопии оценивается локализация, стадия эндометриоза, характер очагов гетеротопий.

Несмотря на возросшие диагностические возможности и расширение арсенала лечебных мероприятий, распознавать и лечить больных эндометриозом не становится легче. Проблема НГЭ, особенно начальных стадий, оказалась более сложной, чем представлялась 15-20 лет назад. Накопилась информация о разнообразии клинической картины, более сложными представляются вопросы бесплодия и беремен-

ности при эндометриозе. Появились «болезни лечения» и другие трудности, связанные с гормональной терапией. Увеличились частота и тяжесть аллергических реакций, развивающихся в процессе лечения больных эндометриозом. По многим аспектам терапии пациенток с НГЭ, страдающих бесплодием, существуют противоречивые мнения [10].

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость максимального удаления у этих больных всех эндометриоидных очагов при лапароскопии. Вместе с тем, ряд авторов обосновывает, что при оперативных вмешательствах возможно удаление лишь видимых гетеротопий, тогда как микроскопические имплантаты, особенно обладающие морфогенетической и формообразующей активностью, могут оставаться незаметными и персистировать. В связи с чем, с целью оптимизации терапии, современные авторы, предлагают дифференцированный подход к послеоперационному ведению этих пациенток, в частности, проведение послеоперационной закрепляющей гормонотерапии при активном процессе. Тем не менее, по данным этих же авторов, преодоление бесплодия и других симптомов НГЭ, даже после комбинированного лечения минимальных его проявлений, остается серьезной задачей.

Новые факты, полученные в последние годы, при исследовании звеньев клеточного и гуморального иммунитета, свидетельствуют об из значительных нарушениях. При этом имеющиеся сведения о системе нейтрофильных гранулоцитов (НГ) как символа нарушений резервных возможностей иммунитета придают особую значимость функциональному исследованию нейтрофилов на локальном и системном уровне при НГЭ, сопряженном с бесплодием. Поэтому углубленное изучение функциональной активности НГ при наружном генитальном эндометриозе приобретает особое значение при решении вопроса о целесообразности назначения иммунокорректирующей терапии и оценки ее эффективности.

Материалы и методы

Обследованы 145 больных с гистологически подтвержденным НГЭ I и II стадий в возрасте от 19 до 35 лет. Диагноз был установлен при комплексном клинко-лабораторном, в том числе эндоскопическом, обследовании. Стадии устанавливали в соответствии с Американской классификацией эндометриоза R-AFS(1985). Кроме того, определяли активность по Г.А. Савицкому (2002) [3]. Эндометриоз подтверждался патоморфологическим исследованием биоптата.

Объектом иммунологического обследования была периферическая кровь и перитонеальная жидкость больных НГЭ и условно здоровых женщин того же возраста. В работе использован комплекс методов, тестирующих функциональное состояние системы НГ по параметрам их фагоцитарной (%ФАН, ФИ, %П), микробицидной (в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (KM)) и рецепторной функции (CD11b, CD25, CD16, CD95).

При обследовании у пациенток была определена следующая стадия и активность НГЭ: I стадия – у 69, II стадия – у 76 больных; среди пациенток I стадии распространения неактивный процесс выявлялся у 32 пациенток, а активный – у 37; среди II стадии распространения неактивный процесс был выявлен у 10, а активный – у 66 больных.

На основании клинко-иммунологического обследования была разработана комплексная терапия начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием, с использованием Ронколейкина как местно, так и системно.

Для оценки эффективности предлагаемой терапии все пациентки были разделены на клинические группы:



основная группа (73 пациентки) – в дополнение к традиционной терапии получавшие Ронколейкин

группа сравнения (72 пациентки) – больные, получившие традиционную комплексную, в том числе гормональную, терапию.

Выявленные различия в исходных клинико-иммунологических показателях в зависимости от стадии и активности процесса в дальнейшем при анализе клинико-иммунологической эффективности проводимой терапии в клинических группах позволили выделить 3 клинико-иммунологические подгруппы:

- больные НГЭ I-II степени распространения с неактивной формой (по иммунологическим критериям различий между больными I и II степенями выявлено не было) – 42 пациентки;
- больные НГЭ I степени распространения с активной формой – 37 пациенток;
- больные НГЭ II степени распространения с активной формой – 66 больных.

Включение больных в ту или иную группу проводилось методом случайной выборки и по основным параметрам (возрасту, наступлению менархе, гинекологическому и соматическому анамнезу, статусу, длительности течения, степени распространения и активности данного заболевания) достоверных различий выявлено не было.

После хирургического лечения пациенткам с активной формой был назначен курс гормонотерапии. Лечение проводилось по общепринятым схемам агонистами гонадотропина – релизинг гормонов (диферелин) в течение 6 месяцев.

Пациентки I-II стадии неактивного НГЭ после хирургического гормонального лечения не получали.

В основной группе дополнительно вводился Ронколейкин по следующей методике: вводили местно (внутрибрюшинно) по 0,25 мг, разведенных в 50 мл изотонического раствора NaCl с добавлением раствора человеческого альбумина, во время лапароскопической санации очагов НГЭ и на II сутки послеоперационного периода. Одновременно с местным и на IV сутки послеоперационного периода Ронколейкин вводили системно (0,5 мг, растворенного в 2 мл воды для инъекций, подкожно в переднюю брюшную стенку).

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием пакета статистических

программ Microsoft Excel 2010 (Windows 7), программы «СТАТИСТИКА» 6.0); достоверность различий оценивалась с помощью вычисления параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Фишера для групп малых выборок.

Результаты и обсуждение

Все больные НГЭ предъявляли жалобы на бесплодие, а также у ряда больных с активными формами сопутствующими жалобами были тазовая боль (80%), альгодисменорея (37,5%), диспареуния (25%), мено- и метроррагия (40% и 11% соответственно).

При иммунологическом обследовании в периферической крови при неактивном НГЭ I-II стадии отсутствовали признаки проапоптотической активации нейтрофилов (CD95) с сохранением адекватной активности оксидантной микробицидной системы.

При этом достоверно снижалось число клеток, несущих рецепторы к IL-2 (CD25), и возрастало число клеток, экспрессирующих функционально значимые рецепторы адгезии (CD11b) и цитотоксичности (CD16)

При активном НГЭ I стадии на системном уровне наблюдались сходные изменения с неактивным процессом за исключением выраженной депрессии кислородзависимого метаболизма клеток (в периферической крови на 60% и в перитонеальной жидкости на 15%) и увеличения числа CD95(+) - НГ в крови на 10% и перитонеальной жидкости на 50%.

При активном НГЭ II стадии имело место максимальное возрастание числа проапоптотических клеток и дальнейшая депрессия оксидантной биоцидности. Обращает на себя внимание тот факт, что при активном НГЭ количество CD16(+) и CD11b(+)-НГ достоверно снижается по сравнению с другими клиническими подгруппами (рис. 1).

В перитонеальной жидкости при неактивном НГЭ I-II стадии имеют место признаки общей функциональной депрессии клеток с незначительным увеличением числа CD95(+)-НГ (на 30%). Следует отметить, что при активном НГЭ данные тенденции более выражены с максимальными изменениями при II стадии (рис. 2).

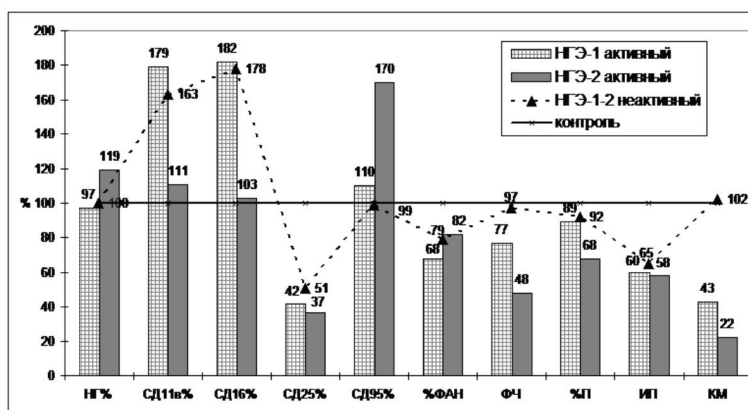


Рис.1 Изменение функциональной активности нейтрофилов периферической крови при НГЭ разной степени распространения и активности (в % от контроля)

Примечание (здесь и далее): НГ – нейтрофильные гранулоциты, CD11b – рецептор адгезии, CD16 – рецептор цитотоксичности, CD25 – рецептор к интерлейкину-2, CD 95 – рецептор апоптоза, %ФАН – процент фагоцитоза, ФЧ – фагоцитарное число, %П – процент переваривания, ИП – индекс переваривания, КМ – коэффициент мобилизации оксидантной биоцидности нейтрофильных гранулоцитов

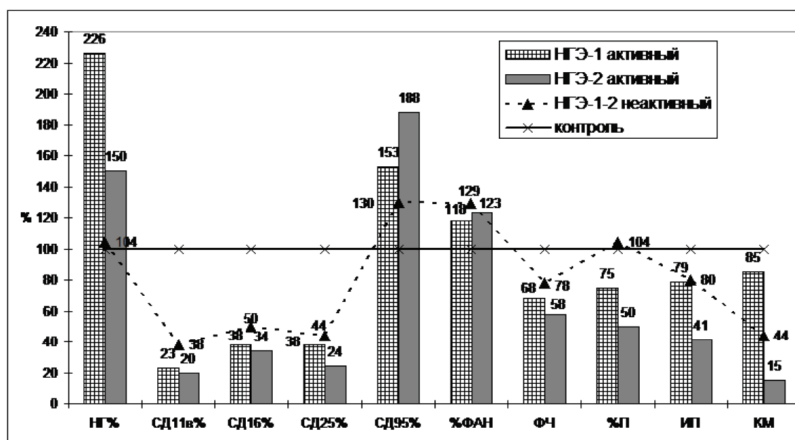


Рис. 2 Изменение функциональной активности нейтрофилов перитонеальной жидкости при НГЭ разной степени распространения и активности (в % от контроля)

Исходя из полученных данных, достоверными диагностическими критериями НГЭ разной степени распространения с учетом активности процесса следует считать: показатели рецепторного аппарата нейтрофилов (CD11b-, CD16-, CD25-, CD95), коэффициент мобилизации кислородзависимой микробицидной системы нейтрофилов в стимулированном NBT - тесте (КМ).

Учитывая достоверную разницу в функциональной активности нейтрофилов на локальном и системном уровне, для иммунологического мониторинга можно использовать данные показатели только периферической крови.

Полученные данные дополняют известные сведения литературы о существенных изменениях в иммунной системе женщин с НГЭ и свидетельствуют о значительных дефектах клеток врожденного иммунитета.

Установленное нами патогенетически значимое значительное снижение числа нейтрофилов, несущих рецепторы к ИЛ-2 (CD25), независимо от стадии и активности процесса, а также другие выявленные нарушения обосновывают целесообразность включения в комплексную терапию данного заболевания иммуномодулятора цитокиновой природы, обладающего плеiotропной активностью на различные звенья иммунитета (ИЛ-2).

Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась в динамике – на фоне проводимой терапии и в течение года после ее окончания (через 1, 3, 9 и 12 месяцев).

Наступление беременности при исходном 100%-ном бесплодии наблюдалось в обеих клинических группах в течение всего периода наблюдения. Однако во всех трех подгруппах группы, получавших Ронколейкин, достоверно отмечалась более выраженная положительная разница: уже через 3 месяца у пациенток с неактивным НГЭ, и через 9 месяцев мониторинга – у больных с активным НГЭ. К концу года наблюдения в подгруппе больных I-II стадии неактивного процесса жалобы на бесплодие предъявляли всего 5 (22,7%) пациенток основной группы ($P<0,05$) и 12 (60%) пациенток группы сравнения ($P<0,05$). В подгруппе активного процесса I стадии к концу года наблюдения беременность наступила у 15 (79%) пациенток основной группы ($P<0,05$) и у 12 (66,7%) пациенток группы сравнения ($P<0,05$). То есть жалобы на бесплодие сохранились у 4 (21,1%) больных, получавших в дополнение Ронколейкин и у 6 (33,3%) больных, получавших только традиционную терапию. В подгруппе II стадии активного процесса к концу года наблюдения беременность наступила у 22 (68,7%) пациенток I группы ($P<0,05$) и у 13 (38,2%) пациенток II группы.

Таким образом, за год наблюдения больные, получавшие в дополнение к традиционной терапии Ронколейкин, реализовали свое желание забеременеть в 1,5 раза чаще, чем пациентки, получавшие только традиционную терапию (52 (71,2%) и 35 (48,6%) соответственно) (рис. 3).

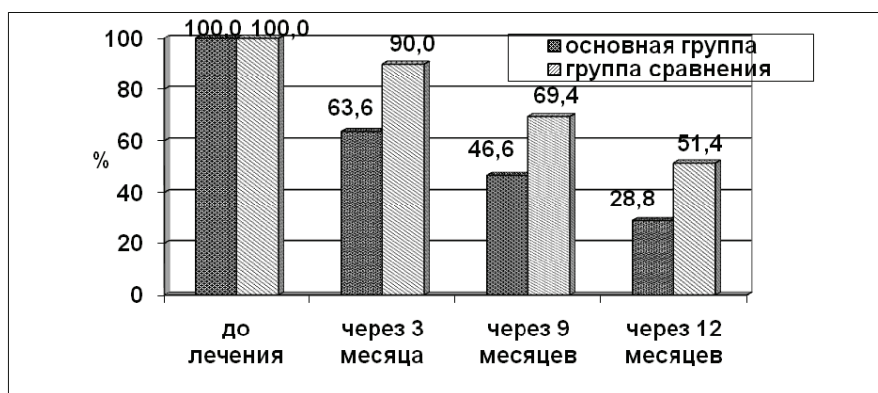


Рис. 3 Динамика бесплодия по клиническим группам в процессе мониторинга



Среди пациенток I и II стадии активного НГЭ сопутствующим клиническим синдромом был болевой. Исчезновение тазовой боли отмечалось в обеих группах сравнения, но в группе введения Ронколейкина достоверно положительная разница наблюдалась через 3 месяца и в течение всего последующего периода мониторинга. Следует отметить, что если в группе традиционной терапии за последние 3 месяца у 2 больных был рецидив тазовой боли, то в основной группе положительная динамика отмечалась в течение всего года. Таким образом, исчезновение симптома тазовой боли у пациенток, получавших Ронколейкин, наблюдалось в 3 раза чаще.

По симптому диспареунии еще более выражена разница в группах. Так, и в подгруппах I и II стадии активного НГЭ, получавших дополнительно Ронколейкин, после 3 месяцев наблюдения данный симптом полностью отсутствовал, тогда как в группе получавших только традиционную терапию к концу года отмечали рецидив состояния у 4% больных.

Эта же динамика характерна и по симптому альгодисменореи, который исходно отмечали только больные II стадии активным НГЭ. Через 9 месяцев количество больных в основной группе снизилось до 4 (12,5%) и оставалось стабильным, а в группе сравнения 2 (5,9%) пациентки, как и при симптоме тазовой боли, отмечали рецидив.

Для оценки восстановления менструальной функции характерны те же тенденции. Так, симптом меноррагии достоверно уменьшился во всей группе получавших Ронколейкин к 9 месяцу мониторинга и концу года в подгруппе I стадии активного НГЭ отмечалось полное исчезновение этого симптома. В группе получавших только традиционную терапию за весь период наблюдения наблюдалось уменьшение меноррагии всего 9,7%, из них в подгруппе II стадии активного НГЭ за последние 3 месяца состояние оставалось стабильным, а в подгруппе I стадии активного НГЭ отмечался рецидив у 4,6% больных.

До лечения жалобы на метроррагии предъявляли только пациентки II активного НГЭ. К концу периода мониторинга у пациенток, получавших Ронколейкин, этот симптом полностью отсутствовал, тогда как в группе сравнения к 9 месяцу мониторинга уменьшился почти на 9%, а за последующие 3 месяца был отмечен рецидив у 3% пациенток.

Для определения состояния психоэмоциональной сферы у всех пациенток было проведено тестирование по тестам оценки невротических состояний К.К. Яхина и Д.М. Менделевича (1996) [11]. Нарушения психоэмоциональной сферы различной степени тяжести - от лабильного состояния и чувства тревоги до депрессивных и истерических нарушений - были выявлены более чем у 80% пациенток, а при активном процессе в 100% случаев. Во всех подгруппах основной группы отмечалась выраженная положительная динамика нормализации психоэмоционального состояния уже на фоне введения Ронколейкина. За последующий период наблюдения в подгруппе неактивного и II стадии активного НГЭ группы получавших Ронколейкин данная динамика наблюдалась в течение первых 9 месяцев, и за последующие 3 месяца состояние этих пациенток осталось стабильным. В подгруппе I стадии активного НГЭ в восстановлении психоэмоционального состояния отмечалась положительная динамика в течение 3 месяцев мониторинга, далее динамики в этой подгруппе не наблюдалось. В группе, получавших традиционную терапию, также наблюдалась положительная динамика, хотя

количество пациенток с восстановлением психоэмоциональной сферы было достоверно ниже.

При этом в подгруппах неактивного и I стадии активного НГЭ к концу года наблюдения отмечался рецидив нарушений. Можно отметить, что восстановление психоэмоционального статуса у больных, получавших Ронколейкин, отмечалось в 1,8 раза чаще, чем в подгруппе, получавших традиционную терапию (52 (71,2%) и 28 (38,9%) соответственно).

У пациенток с неактивным НГЭ I-II стадии по сравнению с исходным уровнем данных (до лечения) уже через 1 месяц после терапии с включением Ронколейкина наблюдаются выраженная тенденция к нормализации исследуемых показателей с достоверным восстановлением их до уровня возрастной нормы через 3 месяца и к концу мониторинга (через 12 месяцев). При проведении традиционной терапии нормализация показателей отмечается лишь к 12-му месяцу наблюдения в отношении CD11b-, CD 16, CD95(+)- НГ, в то время как оксидантная биоцидность клеток и число НГ, несущих рецепторы к ИЛ-2 (CD25), не достигают полностью уровня нормы.

У пациенток с активным НГЭ I стадии на фоне терапии НГЭ Ронколейкином, начиная с 1-го месяца наблюдений отмечается отчетливая тенденция к нормализации исследуемых показателей с их полным восстановлением к концу мониторинга (12 мес.).

Кроме того, изолированная традиционная терапия не позволяет выявить тенденции к нормализации функциональной активности НГ во все сроки исследования. На фоне изолированной гормональной традиционной терапии тенденция к нормализации начинает просматриваться после 3 месяца, однако не наступает к концу мониторинга.

У пациенток с активным НГЭ II степени распространения картина изменения показателей на фоне лечения с использованием Ронколейкина сходна с таковой во второй клинической подгруппе.

При изолированной традиционной терапии активного НГЭ 2 степени распространения удается достигнуть к концу мониторинга (через 12 месяцев) полной нормализации числа клеток, несущих функционально значимые рецепторы (CD 16, CD 11b), тогда как уровень содержания CD95-позитивных клеток остается достоверно выше контрольного, а величина КМ - достоверно ниже такового у здоровых женщин.

Наиболее выраженным дефектом НГ при НГЭ является снижение количества CD25-позитивных НГ, который традиционной терапией не ликвидируется, и только Ронколейкин полностью восстанавливает этот показатель к концу наблюдений.

Выводы

Результат проведенного исследования свидетельствует, что введение Ронколейкина (на системном и местном уровне) в комплексную терапию больных НГЭ I и II стадии, страдающих бесплодием, позволяет повысить эффективность лечения: в сравнении с традиционной терапией в 1,5 раза чаще достигнуть наступления желанной беременности и регресса другой клинической симптоматики.

Таким образом, на современном этапе включение адекватной иммуномодулирующей терапии в комплексное дифференцированное лечение больных НГЭ, страдающих бесплодием, с учетом активности процесса является перспективным направлением в разработке этой проблемы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Сельков С.А. Системный и локальный уровень регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская, О.В. Павлов и др. // Журн. акуш. и жен. бол. – 2005. – Т.LIV, вып.1. – С.20-28.
2. Ищенко А.И. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, И.В. Стенович и др. // Акуш. и гин. – 2007. – №5. – С. 67-72.
3. Савицкий Г.А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование) / Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин. – СПб.: Элби-СПб, 2002. – 170с.
4. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, 2006. – 411с.
5. Denny E.A. clinical overview of endometriosis: a misunderstood disease / E. Denny, C.H. Mann // Br. J. Nurs. – 2007. – Vol.16, №18. – P.1112-1116.
6. Collinet P. Endometriosis and infertility / P. Collinet, C. Decanter, C. Lefebvre et al. // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2006. – Vol.34, №5. – P.379-384.
7. Allaire C. Endometriosis and Infertility: F Review / C. Allaire // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol.51, №3. – P.164-168.
8. Манухин И.Б. Тактика лечения бесплодия при наружном эндометриозе / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Л.Б. Студеная и др. // Мат. IX Всерос. форума «Мать и дитя»: Сб. тез. – М., 2007. – С.455-456.
9. De Almeida Filho D.P. Accuracy of laparoscopy for assessing patients with endometriosis / D.P. De Almeida Filho, J.L. De Oliveira, V.F. Do Amaral // Sao. Paulo Med. J. – 2008. – Vol.126, №6. – P.305-308.
10. Albee R.B. Jr. Laparoscopic excision of lesions suggestive of endometriosis or otherwise atypical in appearance: relationship between visual findings and final histologic diagnosis / R.B. Jr. Albee, K. Sinervo, D.T. Fisher // J. Minim Invasive Gynecol. – 2008. – Vol.15, №1. – P.32-37.
11. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения. – М.: Мед. Пресс, 2001. – 427с.

ПОСТУПИЛА: 25.10.2010