

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Михайловская Мария Васильевна

**Оптимизация тактики ведения пациенток после
гистероскопии.**

14.01.01 акушерство и гинекология
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор
Селихова М.С.

Научный консультант:

д.м.н., профессор
Белан Э.Б.

Волгоград – 2017

Содержание

Введение	3-9
Глава 1. Обзор литературы	9-39
1.1. Гистероскопия как неотъемлемая часть современной гинекологии	9-14
1.2. Гистероскопия – особый раздел оперативной гинекологии.....	15-25
1.3. Современные методы профилактики инфекционных осложнений после проведения гистероскопии.....	26-31
1.4. Антибиотикопрофилактика и антибиотикорезистентность	32-34
1.5. Роль врождённого иммунитета при развитии воспалительной реакции.....	35-39
Глава 2. Объём и методы исследования	40-52
Глава 3. Результаты собственных исследований	53-113
3.1. Результаты ретроспективного анализа	53-57
3.2. Клиническая характеристика обследованных пациенток	58-75
3.3. Показания к гистероскопии у пациенток обследованных групп	76-81
3.4. Серозометра как показание к гистероскопии	82-85
3.5. Ведение пациенток группы сравнения	86-91
3.6. Результаты специальных методов исследования пациенток группы сравнения.....	92-104
3.7. Прогностические критерии инфекционных осложнений после гистероскопии.....	105-108
3.8. Ведение пациенток основной группы.....	109-113
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	114-130
Выводы	131-132
Практические рекомендации	133-134
Список сокращений	135-136
Список литературы	137-169

Введение.

На современном этапе развития медицины приоритетным направлением модернизации здравоохранения в России является охрана здоровья матери и ребенка. Вместе с тем, результаты исследований свидетельствуют, что XXI век ознаменовался увеличением частоты заболеваемости органов репродуктивной системы [33,34,66,104,106].

Данные Савельевой Г.М. и соав. (2013) свидетельствуют о том, что в настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения внутриматочной патологии считается гистероскопия [110,112]. Исследования Daniilidis A., Pantelis A., Dinas K. и соавт. (2012) свидетельствуют, что гистероскопия обладает чувствительностью 0,84-0,97 и специфичностью 0,88-0,93 в отношении диагностики внутриматочной патологии. Установлено, что возможность одновременного удаления патологического образования определяет высокую эффективность данной процедуры [27,30,34,285,286].

Так как гистерорезектоскопия является оперативным вмешательством то, как и при любой операции есть риск возникновения осложнений. Согласно данным мировой литературы частота осложнений ГС варьируется в пределах 0,4-6,0% [20,110,112,125,164,250,271,].

Инфекционно-воспалительные осложнения ГС из всех видов осложнений встречаются наиболее часто (0,6-2,5%) (развиваются на 2-3-и сутки послеоперационного периода) и продолжают оставаться одной из актуальных проблем применения диагностической и хирургической ГС [20,110,121,164,253,262].

Различные виды внутриматочных вмешательств по данным Стрижакова А.Н. (2008) в 3-10% случаев приводят к развитию послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, оказывающих негативное влияние на состояние

здоровья и репродуктивную функцию женщин детородного возраста. Развитию воспалительных осложнений способствует нарушение целостности слизистой оболочки матки при проведении гистероскопии, что служит "входными воротами" для распространения инфекции из нижележащих отделов репродуктивной системы.

Однако, очевидно, что риск развития инфекционных осложнений у пациенток зависит от многих факторов и не может быть одинаков у всех больных, направляемых на гистероскопию. В настоящее время в доступной нам литературе мы не встретили исследований, позволяющих рассчитывать факторы риска инфекционных осложнений после гистероскопии индивидуально для каждой пациентки. На наш взгляд, только персонифицированный подход в профилактике осложнений воспалительного характера позволит разработать оптимальную тактику ведения послеоперационного периода у пациенток после выполнения гистероскопии. Учитывая все возрастающую частоту данного вмешательства среди гинекологических больных и крайне негативное влияние инфекционных процессов гениталий на репродуктивное здоровье женщины, задача разработки эффективных методов профилактики воспалительных осложнений после внутриматочных вмешательств является крайне актуальной.

По мнению ряда исследователей после неосложненных гистероскопических операций нет необходимости в специальных лечебно-профилактических мероприятиях, и пациентка может быть выписана из стационара в день операции или на следующий день [29]. Другие авторы придерживаются мнения о необходимости проведения антимикробной терапии в послеоперационном периоде [110,224].

Таким образом, в настоящее время нет единого алгоритма ведения пациенток после гистероскопии и определение риска реализации инфекционных осложнений, выбор тактики ведения послеоперационного периода в каждом конкретном случае остается на усмотрении врача.

Цель исследования: сохранение репродуктивного здоровья женщин за счет повышения эффективности профилактики инфекционных осложнений после гистероскопии.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выполнения гистероскопий за последнее десятилетие по данным гинекологических стационаров г. Волгограда.
2. Оценить значение общего анализа крови для разработки показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений у пациенток после гистероскопии.
3. Изучить экспрессию TLR4 рецепторов на моноцитах периферической крови при неосложненном послеоперационном периоде и при развитии инфекционных заболеваний.
4. Разработать объективные прогностические критерии риска возникновения инфекционных осложнений после гистероскопии.
5. Разработать алгоритм тактики дифференцированного ведения пациенток после гистероскопии в зависимости от степени инфекционного риска.
6. Провести клиническую апробацию усовершенствованного метода ведения пациенток после гистероскопии.
7. Разработать практические рекомендации по ведению пациенток после гистероскопии.

Научная новизна исследования.

Впервые оценено значение определения индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) у пациенток после выполнения гистероскопии.

Впервые изучена экспрессия TLR4 на гранулоцитах и моноцитах периферической крови у пациенток после гистероскопии при неосложненном течении послеоперационного периода и при развитии инфекционных процессов.

Разработан алгоритм дифференцированной тактики ведения пациенток после гистероскопии с учетом индивидуального риска манифестации воспалительных осложнений, что позволило снизить частоту инфекционных осложнений.

Практическая значимость исследования.

Впервые разработан алгоритм тактики ведения пациенток после выполнения гистероскопии, основанный на оценке индивидуального риска развития инфекционных осложнений.

Доказано, что показатель индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений $\geq 0,8$ ассоциируется с повышением относительного риска развития осложнений в послеоперационном периоде после выполнения гистероскопии (RR 12,9 [95% CI 1,9; 276,0]).

Доказана эффективность определения экспрессии TLR4 на гранулоцитах и моноцитах периферической крови у пациенток после гистероскопии как маркера высокой степени манифестации инфекционных осложнений.

Клиническая апробация разработанного алгоритма ведения пациенток после гистероскопии с учетом индивидуального риска развития инфекционных осложнений позволило снизить частоту инфекционных осложнений до 0,7%, избежав неоправданного назначения антибиотиков в курсовом режиме у 99,3% пациенток.

Положения, выносимые на защиту.

1. Частота выполнения гистероскопии в плановом порядке в последнее десятилетие возросла в 14,5 раз, большинство (58,43%) пациенток, направленных на выполнение гистероскопии находятся в пери- или постменопаузальном периоде.
2. Дифференцированная тактика ведения пациенток после гистероскопии с учетом показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) и экспрессии TLR4 в периферической крови позволяет снизить частоту воспалительных процессов.
3. Использование объективных критериев прогнозирования инфекционных осложнений позволит снизить фармакологическую нагрузку и обеспечить благоприятное течение послеоперационного периода у пациенток после гистероскопии при ранней выписке из стационара.

Апробация работы.

Основные положения работы были доложены на 71-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (24-27 апреля 2013г., г. Волгоград), на конференции с международным участием «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2016» (22 апреля 2016г., г. Санкт-Петербург), на «XIX региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области» (11-14 ноября 2014г., г. Волгоград), на «73-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвящённой 80-летию ВолгГМУ» (22-25 апреля 2015г., г. Волгоград). а также отражены в материалах общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (6-9 сентября 2014г., г. Сочи), VI Международной научной конференции «SCIENCE4HEALTH 2015. Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (14–18 апреля

2015г., г.Москва), международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» (10 октября 2015г., г.Волгоград).

Публикация работ по теме диссертации.

По результатам исследований опубликовано 16 печатных работ, из них 5 в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, рекомендуемых для публикаций материалов диссертационных исследований.

Внедрение в практику.

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебную работу гинекологических стационаров КБСМП № 7 (400002. г.Волгоград, ул. Казахская,1) и ОКБ №1(400131, г.Волгоград, ул.Ангарская, 13), а также в учебный процесс подготовки клинических интернов и ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии ВолгГМУ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из содержания, введения, обзора литературы, объема и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами, содержит 38 рисунков. Список использованных источников содержит 287 источников: 153 отечественных и 134 иностранных.

Глава 1. Обзор литературы.

1.1. Гистероскопия как неотъемлемая часть современной гинекологии.

Приоритетным направлением модернизации здравоохранения в России является охрана здоровья матери и ребенка. Вместе с тем, результаты исследований свидетельствуют, что XXI век ознаменовался увеличением частоты заболеваемости органов репродуктивной системы [33,34,99,66,104,106]. Усовершенствование работы лечебно-профилактических учреждений, направленное на достижение оптимальных результатов в сохранении здоровья женщин, возможно лишь при внедрении инноваций различного характера в их деятельность [78]. В настоящее время внедрение новейших медицинских технологий, касающихся диагностических и лечебных мероприятий, является ведущим направлением инновационной деятельности лечебно-профилактических учреждений в России [59].

В структуре гинекологической патологии последнее десятилетие существенное значение приобретает внутриматочная патология. По данным Адамян Л.В (2013) в настоящее время эндоскопические методы исследования, к которым относится и гистероскопия (ГС), приобрели широкое распространение в клинической практике для диагностики и лечения гинекологических заболеваний [10].

В мире по данным различных авторов, наиболее информативным методом выявления внутриматочной патологии служит гистероскопия, которая является единственным методом, позволяющим при необходимости произвести прицельную биопсию, с помощью оптической системы гистероскопа, подозрительного участка эндометрия с последующим его гистологическим исследованием. Визуальный осмотр полости матки также позволяет при обнаружении внутриматочной патологии, провести одномоментно хирургическое вмешательство в полости матки [41,43,67,79,160,181,184,265].

Результаты исследований Пучкова К.В. с соавт. (2012г.) демонстрируют повышение частоты встречаемости внутриматочной патологии и возможности

эндоскопических, малоинвазивных методов лечения доброкачественной внутриматочной патологии при помощи гистероскопии [102].

Патология эндо- и миометрия занимает ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости, служит причиной патологических кровотечений, бесплодия, болевого синдрома [158,167,212,269]. Внедрение эндоскопических технологий в клиническую практику изменило классические подходы к диагностике и лечению гинекологических больных [8,9,12,26,31,40,47,70,156,276].

На современном этапе развития медицины гистероскопия является одним из самых информативных методов диагностики внутриматочной патологии и хирургического лечения патологии полости матки, без которой не обходится ни одно гинекологическое отделение [11,13,14,23,24,43,50,79,80,103,104,110].

Возможности гистероскопии отмечают многие исследователи, подчеркивая, что этот метод является в настоящее время методом выбора для коррекции внутриматочной патологии, в том числе при удалении подслизистых миоматозных узлов и больших полипов, рассечении внутриматочной перегородки, разделении синехий, аблации эндометрия, устранении стеноза цервикального канала [37,44,91,125,141,170,174,178,187,191].

Таким образом, гистероскопия является золотым стандартом в исследовании полости матки на протяжении более 170 лет [52,140].

Потребовалось много лет и немало усилий гинекологов всего мира для того, чтобы стандартизировать метод гистероскопии, сделать его безопасным и эффективным. Согласно источникам архивных материалов, эра развития эндоскопии берет начало с 1877 г., когда Max Nitze представил медицинской комиссии Саксонского Королевства цистоскоп собственной конструкции, а уже в 1879г. в Вене впервые публично продемонстрировал свое изобретение на больном. В 1895 г. врач-гинеколог Ernest Bumm выступил с докладом на Венском Конгрессе, в котором изложил первые результаты клинического применения гистероскопа и доказал, что с помощью гистероскопа можно

диагностировать изменения в эндометрии, грануляции, язвы, полиповидные разрастания.

Основными вехами в развитии гистероскопии был 1925 год, когда Rubin и Gauss предложили применять для расширения полости матки газ и жидкость и выдвинул идею о возможности введения через дополнительный канал гистероскопа режущего инструмента. Спустя два года F. Mikulicz-Radecki и A. Freund (1927) первыми выполнили биопсию эндометрия под контролем гистероскопа.

Начиная с 1980-х годов прошлого столетия гистероскопия во всем мире практически вытеснила привычные расширение и выскабливание полости матки как единственно доступные методы для диагностики внутриматочной патологии.

В России развитию гистероскопии способствовали работы Л.С. Персианинова (1970), А.И. Волобуева (1972,1973), Л.И. Бакулевой (1979), Г.М. Савельевой (1996, 1997), В.Г. Бреусенко (1996, 1997) [79,80,109,110].

В 1997 г. докторами S. Betocchi, L. Selvaggi был представлен способ доступа в полость матки, названный впоследствии гистероскопией «по Бетокки» (бесконтактной гистероскопией, офисной гистероскопией, «no touch» гистероскопией) [52,54,55]. Данное изобретение позволило действительно без анестезии проводить не только диагностическую, но и хирургическую гистероскопию в условиях амбулатории. В настоящее время выделяют три основные модификации гистероскопии:

1. офисная гистероскопия
1. стационарная гистероскопия
2. гистерорезектоскопия

При этом, по данным Мальцевой Л.И.(2012), все три вида гистероскопии существуют до сих пор, конкурируя через одинаковые показания, но имея разные лечебно-хирургические возможности [87]. Важно отметить, что возможность проведения гистероскопии по своей методике профессор С. Бетокки обосновал тем, что минимальный диаметр наружного и внутреннего отверстия цервикального канала составляющий около 5 мм, соответствовал наружному

размеру используемого гистероскопа. По своей конструкции офисный гистероскоп представляет собой миниатюризированный стационарный гистероскоп и при практически идентичных терапевтических возможностях не требует проведения анестезии [99,147,182,189,272]. Таким образом, по данным Carta G. и соавт. (2012) стационарная проигрывает офисной как минимум необходимостью анестезии, а резектоскопии — мощностью хирургического воздействия на патологический объект в полости матки, соответственно, необходимость в использовании гистероскопа диаметром более 5 мм отсутствует [184,208,222,234,257]. Вместе с тем, в современной гинекологии, по мнению большинства исследователей всего лишь 15-20% гинекологов применяют офисную гистероскопию в своей рутинной практике [31,177]. В то же время, Всемирная организация здравоохранения рекомендует применять офисную гистероскопию во всех случаях обнаружения патологического процесса при проведении УЗИ или гистеросальпингографии (ГСГ), а также у женщин после неудавшихся попыток вспомогательных репродуктивных технологий [5,50,92,110,171,236,246,284].

Данные Савельевой Г.М. и соавт. (2013) свидетельствуют о том, что настоящее время «золотым стандартом» лечения внутриматочной патологии считается резектоскопия [110,112].

По мнению большинства исследователей сегодня внутриматочная хирургия представлена офисной и стационарной гистероскопией, гистерорезектоскопией, внутриматочной морцелляцией, внутриматочным термовоздействием (криовоздействие, термоабляция, микроволновая абляция) и фетальной хирургией [22,48,53,54,56,259].

На пороге XXI века началось зарождение и развитие новой отрасли оперативной гинекологии - внутриматочной хирургии. Многочисленные инновации повысили безопасность и эффективность гистероскопических технологий и позволили расширить границы их применения как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Сегодня происходит эволюционное вытеснение старых технологий новыми. Так, монополярная резектоскопия практически

вытеснена биполярной резектоскопией, а гистероскопия по Бетокки должна вытеснить стационарную гистероскопию в скором времени. Разнообразие технологий и инструментов, имеющих совпадающие показания к применению, однако различающихся по эффективности, безопасности и удобству применения позволяют врачу сделать выбор, наиболее отвечающий запросам пациентки [22,60,106,125,172,180,181,188].

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению выполнения количества гистероскопий как с диагностической целью, так и с лечебной [40,55,64,81,92,99,170].

На настоящий момент прослеживается тенденция к нарастанию количества органосохраняющих оперативных вмешательств, которые позволяют женщинам репродуктивного возраста выполнить детородную функцию. Следует подчеркнуть, что в России в последние годы почти треть детей рождена женщинами старше 35 лет, в связи с этим следует придерживаться тактики преимущественно органосохраняющих операций, особенно у пациенток, не реализовавших свои репродуктивные планы [47,103,104,140].

Гистероскопия, по мнению большинства исследователей, получила широкое распространение в силу очевидных преимуществ [101,120,123,125,156,172].

Если раньше гистероскопия производилась только в крупных лечебных учреждениях и была трудно доступна для многих больных, то в настоящее время гистероскопия стала неотъемлемым методом исследования в большинстве гинекологических стационаров. В последнее время стало возможным осуществление гистероскопии и в амбулаторных условиях, в стационарах одного дня [39,63,64,118].

В настоящее время гистероскопия находит применение и в детской гинекологии. Данные Уваровой Е.В. (2015) свидетельствуют о том, что бесконтактная гистероскопия является высокоэффективным методом диагностики состояния матки у девочек подростков с аномальными маточными кровотечениями и может быть внедрена в практику работы врачей акушеров-гинекологов, оказывающих срочную стационарную медицинскую помощь детям

и подросткам [133,134]. Это объясняется тем, что современное оборудование для проведения бесконтактной гистероскопии ("No-touch") без использования зеркал и пулевых щипцов с атравматичным расширением цервикального канала при помощи оптики позволяет детально рассмотреть стенки влагалища, канал шейки матки, стенки матки и устья маточных труб на экране монитора под большим увеличением [52,55,140,196,268]. По данным многих исследователей бесконтактная гистероскопия требует меньше времени, чем стандартная гистероскопия, к тому же отмечаются меньшие показатели болевых ощущений [201,222,231,264].

Если ранее гистероскопия носила чаще всего диагностический характер, то теперь она превратилась в традиционный доступ для выполнения внутриматочных хирургических вмешательств, таких как удаление полипов, удаление эндометрия, удаление инородного тела и т.д. [202]. В настоящее время гистероскопия прочно заняла свое место в практической деятельности акушеров-гинекологов и вошла в современный арсенал методов обследования и лечения в гинекологии [7,40]. Владение методом гистероскопии стало необходимым для квалифицированного специалиста.

1.2. Гистероскопия – особый раздел оперативной гинекологии.

Современная гистероскопия стала большим, чем просто внутриматочное исследование, она открыла новый раздел хирургической гинекологии - внутриматочная хирургия. Ее возможности в замене лапаротомических операций дали неоценимый вклад в развитие хирургической гистероскопии [65,67,68,69,70,196,179].

По мнению большинства исследователей к проведению гистероскопии у гинекологических больных имеется широкий спектр показаний: нарушения менструального цикла в различные периоды жизни женщины, кровянистые выделения в постменопаузе, подозрение на следующие заболевания и состояния: подслизистая миома матки, аденомиоз, рак эндометрия, аномалии развития матки, внутриматочные синехии, остатки плодного яйца в полости матки, инородное тело в полости матки, перфорация стенки матки, уточнение места расположения внутриматочного контрацептива или его фрагментов, бесплодие, невынашивание беременности, контрольное исследование полости матки после операций на матке, пузырного заноса, хорионэпителиомы, оценка эффективности и контроль при проведении гормональной терапии, осложненное течение послеродового периода [25,30,38,45,90,151,159,165,223,225,238,245,260].

Данные Daniilidis A., Pantelis A., Dinas K. и соавт. (2012) свидетельствуют, что гистероскопия обладает чувствительностью 0,84-0,97 и специфичностью 0,88-0,93 в отношении диагностики внутриматочной патологии. Установлено, что возможность одновременного удаления патологического образования определяет высокую эффективность данной процедуры [27,30,34,285,286].

На сегодняшний день по данным Мальцевой (2013) существенная доля обнаруживаемой при гистероскопии патологии в полости матки влияет на успех лечения бесплодия. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев заболевания хроническим эндометритом, что, очевидно, связано с распространением инфекций, передающихся половым путем, широким и зачастую нерациональным использованием внутриматочной контрацепции,

ростом числа абортов и различных внутриматочных манипуляций [5,7,30,71,82,88,93,97,100,135,144,147,182]. Результаты исследований Мотивиловой Т.М. (2013) показали, что гистероскопия по макроскопическим признакам позволяет идентифицировать хронический эндометрит только в 35–60% случаев, поэтому всегда необходимо проводить морфологическое исследование биоптата эндометрия, что считается «золотым стандартом» диагностики данного заболевания [93]. Гистероскопическое исследование по данным Авраменко (2014) может быть использовано для фаллопоскопии (изучения состояния маточной трубы и некоторых манипуляций в ней), где используется гибкий гистероскоп диаметром 0,5 мм и длиной 150 см. [7].

Если раньше считалось (Бреусенко В.Г. 2004), что для диагноза аденомиоза при гистероскопии на 6–7-й день менструального цикла должны быть видны эндометриоидные ходы, из которых может поступать кровь, то по данным современных исследований более характерными критериями являются изменение внутреннего рельефа полости матки, наличие рубцов, крипт, неровного скалистого рисунка, который не меняется после удаления функционального слоя эндометрия [6,34,108,131,192,219]. Окончательный диагноз устанавливается на основе биопсии миометрия с последующим морфологическим исследованием [101,146,175,242].

Современная гистероскопия внесла существенные изменения в методы лечения миомы матки. Наличие субмукозной миомы матки, сопровождающейся кровотечениями, ранее практически имела только один метод лечения – ампутация матки. На сегодняшний день возможно выполнение органосохраняющей операции [243]. Разработана классификация субмукозных миоматозных узлов, которая выделяет три типа узлов: тип 0 — узел полностью находится в полости матки; тип 1 — большая ($\geq 50\%$) часть узла находится в полости матки; тип 2 — меньшая часть ($\leq 50\%$) находится в полости, а большая часть находится в толще стенки матки. Если у пациентки выявляется 0-й и 1-й типы миомы, это является показанием для выполнения гистерорезекции с

сохранением матки, 2-й тип миоматозного узла требует учета сопутствующих факторов [66,103,104,141,201,229,248,254,266].

По результатам исследований Тарасенко Ю.Н., Салова И.А., и соавт. (2013) гистероскопия является основным методом диагностики и лечения перегородки в полости матки. По данным авторов гистероскопическая метропластика снижает частоту невынашивания с 80 до 14%, преждевременных родов с 9 до 6% [122,125,191].

Данные исследования И.В.Ключарова, А.А.Хасанова (2012) свидетельствуют о том, что причиной возникновения синехий является повреждение эндометрия до базального слоя при выскабливании полости матки, в результате эндометрита, гистерорезекции нескольких миом, аблации эндометрия, облучении тазовых органов. В результате возникает нарушение менструальной и репродуктивной функций, различные аномалии беременности: привычное невынашивание, нарушения прикрепления плаценты, внутриутробная задержка развития плода. Таким образом, офисная гистероскопия и одновременный адгезиолизис являются лучшим лечением синехий полости матки [126,215,218,221,252,261].

Bettocchi S., Achillarre M.T., Ceci O., Luigi S. (2012) отмечают в своих данных ценность гистероскопического исследования при таких патологиях эндометрия, как гиперплазия, полипы и рак эндометрия. Многие авторы отмечают, что аденоматозные пролиферативные процессы выявляются при гистероскопии четко. Система постоянной ирригации и возможность прицельной биопсии эндометрия позволяют отмыть полость матки при наличии кровянистых выделений и загрязнений, уточнить распространенность процесса и подтвердить / исключить опухолевую природу образования [5,58,124,145,149,152,241,255,274].

Результаты исследований многих авторов отражают ценность гистероскопического исследования при диагностике перфорация матки и при удалении инородных тел из полости матки [106,194,282]. Инородные тела представлены внутриматочными контрацептивами, хирургическими нерассасывающимися нитями, полимерными проводниками, которые лежат свободно в полости или внедрены в миометрий [283]. Для обнаружения

перфорационного отверстия по данным Stefanescu A, Marinescu B. (2012) оптимально использовать офисный гистероскоп, т.к. малый диаметр позволяет не только диагностировать наличие, но и безопасно изучить ход перфорационного канала, проникновение в брюшную полость, определить наличие травм прилегающих органов и тканей.

Данные отечественных исследователей очередной раз подтверждают, что гистероскопия является в настоящее время методом выбора для коррекции внутриматочной патологии, в том числе при удалении подслизистых миоматозных узлов и больших полипов, рассечении внутриматочной перегородки, разделении синехий, аблации эндометрия, устранении стеноза цервикального канала [48,50]. Ряд авторов в результате своих исследований демонстрируют, что внедрение новых технологий позволило сократить послеоперационный период в среднем на $3,45 \pm 0,0018$ дней, ($p < 0,0001$), сократить расход антибактериальных и обезболивающих препаратов и в связи с этим уменьшить стоимость лечения, а так же достичь наиболее полного косметического эффекта и полноценной реабилитации больных, в том числе генеративной функции у молодых женщин и соответственно высокого качества жизни у больных переходного и перименопаузального возраста [32,33,36,50,98,287].

Гистероскопию проводят как в экстренном, так и в плановом порядке. Перед плановой операцией необходимо стандартное клиничко-лабораторное обследование [11,13,14,15,79,104]. Перед аблацией эндометрия обязательно исключают злокачественные и предраковые процессы в половых органах [106,109,110,178,179,180]. Плановую гистероскопию лучше проводить в ранней пролиферативной фазе менструального цикла (оптимально на 5–7-й день менструального цикла), когда эндометрий тонкий и слабо кровоточит [93]. Однако при необходимости оценить состояние эндометрия в секреторную фазу менструального цикла гистероскопию проводят за 3–5 дней до менструации [97]. Состояние стенок матки оценивают при контрольной гистероскопии после удаления слизистой оболочки [47,48]. У пациенток перименопаузального и

постменопаузального периода, а также в экстренных ситуациях время проведения гистероскопии не имеет значения [36,40,45,156,197,273].

Диагностическую гистероскопию можно выполнять амбулаторно при наличии стационара одного дня и возможности перевода пациентки в круглосуточный стационар в случае необходимости [39,237]. Амбулаторная гистероскопия неприемлема для нервозных пациенток, нерожавших женщин и пациенток в постменопаузе [23,51,206,216,247,275]. Оптимальные результаты абляции (резекции) эндометрия получают, если его толщина не превышает 4 мм, поэтому операцию желательно выполнять в раннюю фазу пролиферации [109,110,194]. При утолщенном эндометрии целесообразен предварительный механический кюретаж слизистой матки [150,160,207,240].

Для обезболивания гистероскопических операций продолжительностью не более 30 мин используют внутривенную анестезию, а при более продолжительных операциях — эндотрахеальный наркоз или эпидуральную анестезию [11,110,118,193,201,203,204].

В зависимости от используемой среды для расширения полости матки различают газовую и жидкостную гистероскопию. Применение газовой среды (углекислого газа) целесообразно при проведении диагностической гистероскопии и отсутствии кровяных выделений. Чаще применяют жидкостную гистероскопию. Для расширения полости матки чаще применяют 0,9% раствор натрия хлорида, раствор Хартмана, 5% раствор глюкозы, 1,5% раствор глицина.

При проведении газовой гистероскопии цервикальный канал предпочтительнее не расширять, либо расширить до № 6–7. При проведении жидкостной гистероскопии с использованием различных механических приспособлений для подачи жидкости цервикальный канал расширяют до № 11–12 для лучшего оттока избытка жидкости. При использовании системы с постоянной подачей и оттоком жидкости цервикальный канал расширяют до № 9–9,5.

При проведении газовой гистероскопии после извлечения расширителя в полость матки вводят корпус гистероскопа без оптической трубки. Через канал корпуса в полость матки вводят 40–50 мл 0,9% раствора хлорида натрия (для

промывания полости матки от крови), который затем с помощью отсоса удаляют. Затем к гистероскопу фиксируют оптическую систему с источником освещения и присоединяют трубку, по которой поступает углекислый газ из гистерофлятора со скоростью 50–60 мл/мин, при этом давление в полости матки не должно превышать 40–50 мм. рт.ст. Поочередно тщательно осматривают стенки матки, область устьев маточных труб и, на выходе, цервикальный канал. Оценивают цвет и толщину эндометрия, его соответствие дню менструального цикла, форму и величину полости матки, наличие тех или иных патологических образований и включений, рельеф стенок, состояние устьев маточных труб. При необходимости производят прицельную биопсию эндометрия биопсийными щипцами, проведенными через операционный канал гистероскопа. При отсутствии очаговой патологии телескоп удаляют из полости матки и производят отдельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки [205].

Уровень современного эндоскопического оборудования и возможности гистероскопии на сегодняшний день позволяют говорить об особом разделе оперативной гинекологии - внутриматочной хирургии [54,55,56,140,161,162,190,191,]. После определения характера внутриматочной патологии с помощью визуального осмотра от диагностической гистероскопии можно сразу перейти к оперативной, либо провести операцию после предварительной подготовки больной (тактика зависит от характера выявленной патологии и вида предполагаемой операции). Многие исследования свидетельствуют, что некоторые виды гистероскопических операций заменяют лапаротомию, а иногда и гистерэктомию, что имеет большое значение для женщин репродуктивного возраста и пациенток пожилого возраста с тяжёлой соматической патологией, когда серьёзные оперативные вмешательства представляют риск для жизни [22,24,95,195,209].

Гистероскопические операции условно разделяют на простые и сложные. Простые операции не требуют специальной длительной подготовки, могут быть выполнены во время диагностической гистероскопии, не требуют лапароскопического контроля, могут быть проведены амбулаторно при наличии

стационара одного дня. Простые гистероскопические операции проводят прицельно под контролем гистероскопа. Для них не всегда нужна сложная аппаратура, чаще используют операционный гистероскоп и вспомогательный инструментарий [89,91,99,110].

Гистерорезектоскопию выполняют с помощью специального электрохирургического инструмента — гистерорезектоскопа или резектоскопа. В последние годы чаще используют более безопасный по сравнению с монополярным биполярный резектоскоп [278].

При выборе операции в объеме аблации (резекции) эндометрия следует учитывать следующие факторы: нежелание женщины в дальнейшем иметь беременность, отказ от гистерэктомии, настойчивое желание пациентки сохранить матку, высокий риск осложнений при радикальной операции у больных с тяжелой соматической патологией [239]. Аблацию выполняют при величине матки не более 10–12 недель беременности, миомрезекцию — при условии, что ни один из узлов не превышает 4–5 см. [176,226]. В настоящее время разработаны основные принципы проведения гистероскопии и гистерорезектоскопии. При обнаружении участков эндометрия, подозрительных на малигнизацию, делают прицельную биопсию и операцию проводят после получения результатов гистологического исследования. При наличии полипов и подслизистой миомы матки сначала их иссекают петлевым электродом, а после этого начинают собственно резекцию эндометрия [198,199]. Для электрохирургической резекции эндометрия используют одну из следующих методик.

- Аблация эндометрия шаровым или цилиндрическим электродом путем гладильных движений в виде штрихов туда и обратно при мощности тока 75 Вт в режиме «коагуляция».
- Резекция эндометрия петлевым электродом, при которой эндометрий срезают в виде стружки по всей поверхности сверху вниз, проводят при мощности тока 80–120 Вт в режиме «резать».
- Комбинированный метод — резекция эндометрия задней, передней стенок и дна матки петлей на глубину 3–4 мм., а в области маточных углов и боковых стенок

коагуляция эндометрия шаровым электродом. В конце операции медленно снижают внутриматочное давление и коагулируют кровоточащие сосуды.

Резекцию эндометрия считают достаточной при появлении циркулярных мышечных волокон. При истонченном эндометрии глубина резекции составляет 2–3 мм. При более глубокой резке и работе по боковым стенкам возможно травмирование крупных сосудов с риском кровотечения и жидкостной перегрузки сосудистого русла. При любой из методик резекцию эндометрия прекращают, не доходя 1 см. до внутреннего зева для профилактики атрезии цервикального канала. Особенно осторожно производят резекцию эндометрия у пациенток с рубцом в нижнем сегменте матки после кесарева сечения. Желательно производить неглубокую резекцию или поверхностную коагуляцию шаровым электродом, избегая зоны рубца [210].

Внедрение биполярной энергии позволило использовать для растяжения полости матки 0,9% NaCl, работать в полости матки более длительное время, снизив риск метаболических и гемодинамических расстройств.

По мнению M. Vleugels (2013), биполярный генератор является идеальным для внутриматочной хирургии. Одними из последних усовершенствований стали: система автоматического удаления срезанных резектоскопом кусочков [217], и гистеропомпа, снабженная двумя роликовыми насосами и автоматически поддерживающая заданные параметры в полости матки [201]. Для проведения операций требуется общая или регионарная анестезия, а также стандартное предоперационное обследование и послеоперационное наблюдение.

Особенностями резектоскопии являются длительность обучения и накопления опыта врачом, необходимость в четких знаниях принципов электрохирургии, владение операционными приемами, знание симптомов и патогенеза развития осложнений и алгоритма действий по их предотвращению и терапии [106,200].

Так как гистерорезектоскопия является оперативным вмешательством, то как и при любой операции есть риск возникновения осложнений. Согласно данным мировой литературы частота осложнений ГС варьируется в пределах 0,4-6% [21,110,112,125,164,250,253,262,271,].

Среди хирургических осложнений выделяют интраоперационные и послеоперационные осложнения. К интраоперационным осложнениям относят перфорацию матки, кровотечение, воздушную эмболию, термические повреждения внутренних органов, ожог мягких тканей в области пассивного электрода, тромбоз глубоких вен голени.

Послеоперационные осложнения включают в себя послеоперационное кровотечение, инфекционно-воспалительные осложнения, внутриматочные синехии, гематометру.

Среди анестезиологических осложнений чаще возникают аллергические реакции на вводимые анестетики, вплоть до развития анафилактического шока, и другие анестезиологические осложнения. При использовании углекислого газа возможны сердечные аритмии вследствие метаболического ацидоза и газовая эмболия (проявляется резким снижением артериального давления, цианозом, при аускультации выслушивают типичное журчащее, дробное дыхание), которая может привести к смертельному исходу [16,20,271].

При использовании жидкостей наиболее грозным осложнением считают жидкостную перегрузку сосудистого русла вследствие абсорбции вводимой в полость матки жидкости, что сопровождается гиперволемией, гипонатриемией [18,253]. Возможно развитие отека легких и признаков церебральной раздражительности: беспокойства, спутанности сознания, головной боли, судорог. Для предотвращения этих осложнений необходимо соблюдать следующие правила: использовать расширяющие среды, подходящие для планирующейся операции; использовать оборудование, позволяющие определять давление в полости матки; подавать жидкость с определенной скоростью и одновременно отсасывать ее; поддерживать внутриматочное давление при использовании жидкости для расширения полости матки на возможно низком уровне, обеспечивающем хороший обзор; постоянно измерять количество введенной и выведенной жидкости; не допускать дефицита жидкости более 1500 мл. при использовании низкомолекулярных растворов и 2000 мл. — при применении

изотонического раствора хлорида натрия; избегать глубокого повреждения миометрия; стараться выполнить операцию в максимально короткое время.

К наиболее часто встречающимся интраоперационными хирургическими осложнениями относят перфорацию матки и кровотечение.

Перфорация матки может произойти при расширении цервикального канала или при проведении хирургических манипуляций в полости матки [17,262]. Следует учитывать факторы, предрасполагающие к перфорации матки: выраженная ретроверзия матки, введение гистероскопа при плохом обзоре, распространенный рак эндометрия, возрастные изменения тканей (атрофия шейки матки, потеря эластичности тканей) в постменопаузе, наличие рубца на матке.

Перфорацию во время операционной гистероскопии легко распознать, так как внутриматочное давление резко падает (за счет ухода жидкости в брюшную полость) и резко ухудшается видимость. Если в момент перфорации электрод не был активизирован, операцию немедленно прекращают. Если хирург не уверен в том, был ли электрод активизирован в момент перфорации, показана лапароскопия с ушиванием перфорационного отверстия и ревизией органов брюшной полости, а при необходимости лапаротомия.

Кровотечения при диагностической и операционной гистероскопии могут быть связаны с травмой шейки матки, перфорацией матки и проведением хирургической операции. Если кровотечение возникает сразу же после окончания операции, осматривают шейку матки. Кровотечение при травме шейки матки пулевыми щипцами останавливают придавливанием места наложения пулевых щипцов или наложением шва на шейку матки [17].

Кровотечения, не связанные с перфорацией матки, обычно бывают следствием глубокого повреждения миометрия и травмирования крупных сосудов. Сначала коагулируют кровоточащие сосуды шаровым электродом или лазером. Можно ввести в полость матки катетер Фолея № 8 и расширить его до 30 мл (длительность нахождения баллонного катетера в полости матки не должна превышать 12 ч). Помимо этого, проводят гемостатическую терапию, при неэффективности — гистерэктомию.

Для профилактики операционных кровотечений необходимо избегать глубокого повреждения миометрия, соблюдать особую осторожность при операциях на боковых стенках матки и в области внутреннего зева, где расположены крупные сосудистые пучки.

Значительно снизить количество осложнений и повысить безопасность резектоскопии позволило внедрение биполярной энергии, электролитных сред для расширения полости матки и усовершенствование конструкции гистеропомп, оснащение их функцией контроля за расходом и дефицитом израсходованной жидкости [13].

Инфекционно-воспалительные осложнения ГС из всех видов осложнений встречаются наиболее часто (0,6-2,5%) (развиваются на 2-3-и сутки послеоперационного периода) и продолжают оставаться одной из актуальных проблем применения диагностической и хирургической ГС [21,110,112,125,164,250,253,262,271].

1.3.Современные методы профилактики инфекционных осложнений после проведения гистероскопии.

Ведение послеоперационного периода после выполнения гистероскопии определяются особенностями ее выполнения. В послеоперационном периоде после диагностической гистероскопии с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой оболочки матки или после простых гистероскопических операций (удаление полипов эндометрия, разрушение нежных внутриматочных синехий, рассечение небольших перегородок, удаление субмукозных миоматозных узлов на узком основании) пациентку выписывают из стационара в день операции или на следующий день. Сукровичные или скудные кровяные выделения из половых путей наблюдают в течение 2–4 нед. Пациентку предупреждают о возможных выделениях. После рассечения внутриматочной перегородки и распространенных внутриматочных синехий назначают профилактический курс антибактериального лечения. После рассечения внутриматочных синехий практически все специалисты предлагают прием комбинированных оральных контрацептивов; можно вводить ВМК в полость матки на 2 месяца для профилактики рецидива [28,29,109,110].

Различные виды внутриматочных вмешательств по данным Стрижакова А.Н. (2008) в 3-10% случаев приводят к развитию послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, оказывающих негативное влияние на состояние здоровья и репродуктивную функцию женщин детородного возраста. Развитию воспалительных осложнений способствует нарушение целостности слизистой оболочки матки при проведении гистероскопии, что служит "входными воротами" для распространения инфекции из нижележащих отделов репродуктивной системы.

После проведения гистероскопии у больных с внутриматочной патологией наблюдается различное течение послеоперационного периода на фоне углубления сочетанных дисбиотических нарушений микрофлоры урогенитального тракта и кишечника, которые указывают на снижение

колониционной резистентности макроорганизма и могут служить эндогенными факторами риска развития нозокомиальных осложнений [62,113,114,117].

Этиологическими факторами воспалительных процессов в половых путях является широкий спектр возбудителей: бактерии, вирусы, хламидии, трихомонады, грибы, уреаплазмы, микоплазмы [35,94,119]. Эти возбудители способны нарушать защитный барьер слизистых оболочек, проникать в эпителий и подлежащие ткани, вызывать местный воспалительный процесс и далее генерализованную инфекцию. При этом основными патогенетическими звеньями воспаления являются альтерация, связанная с действием микробных токсинов, экссудация, возникающая вследствие повышения проницаемости сосудов, что способствует выходу части плазмы, белков, форменных элементов (нейтрофильные гранулоциты, моноциты) в интерстиций, а также пролиферация клеточных элементов, принимающих участие в регенерации [96,113,116].

Несмотря на то, что в возникновении первичного воспалительного процесса матки и придатков основная роль принадлежит болезнетворным организмам, в последующем у большинства больных с хроническими процессами микробный фактор уже не играет существенной роли в возникновении обострений [96]. Под влиянием неспецифических факторов развивается картина, воспроизводящая в большей или меньшей степени первоначальный патологический процесс. Вытеснение условно-патогенными микроорганизмами других членов микробного сообщества (*Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veilonella* spp., *Eubacterium* spp. и т. д.) также может приводить к развитию выраженного дисбиоза, крайняя степень которого проявляется в виде бактериального вагиноза [119,121,235].

Возникновению инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде способствует ряд факторов, составляющих особенности современной патологии: наличие экстрагенитальных заболеваний, нарушения общего и местного иммунитета, операционный стресс [83,86,279].

В развитии инфекционных осложнений большую роль играет колонизационная резистентность слизистых оболочек, которая обуславливает устойчивость эпителия к колонизации условно-патогенными микроорганизмами. В условиях операционного стресса, кровопотери, механической травматизации внутренней поверхности матки особое значение в развитии инфекционно-воспалительных осложнений послеоперационного периода приобретает условно-патогенная микрофлора цервикального канала и влагалища [94,116,153]. Поврежденный биологический барьер способствует снижению местного иммунитета и повышению вероятности восходящего пути инфицирования в послеоперационном периоде, многократно увеличивает риск гнойно-воспалительных осложнений в отдаленном периоде [84,85].

Результаты исследований отечественных авторов посвященные исследованию микроэкологии влагалища, показали, что среди причин послеоперационных осложнений важную роль играют дисбиотические заболевания влагалища. Нарушения микроценоза влагалища имеют 45-86% гинекологических больных, что может стать причиной развития инфекционных осложнений после внутриматочных хирургических вмешательств [81,83,153].

В системе предупреждения развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у женщин с внутриматочной патологией важное значение отводится выбору антимикробных препаратов, активных в отношении потенциальных возбудителей нозокомиальных инфекций, возможности прогнозирования характера течения послеоперационного периода для коррекции тактики ведения пациенток и оптимизации схем антимикробной профилактики при проведении внутриматочных вмешательств [61,62].

При проведении ГС практически нарушается целостность биоценозов в 4-х экологических нишах: влагалища (плоский эпителий), шейки (цилиндрический эпителий, среда желёз) и полости матки. Во многом это подразумевает необходимость профилактики таких ближайших и отдалённых осложнений ГС, как инфекционно-воспалительные [21,96,117].

Как следует из данных зарубежной литературы, при проведении гистероскопии у женщин с внутриматочной патологией послеоперационный период чаще протекает благоприятно, но иногда может сопровождаться развитием осложнений, прежде всего инфекционного генеза в виде эндометрита, бактериемии и др. [232,233].

Результаты многих исследований демонстрируют, что больные с внутриматочной патологией (миома матки, гиперпластические процессы в эндометрии и цервикальном канале) характеризуются высокой частотой встречаемости сочетанных дисбиотических нарушений микрофлоры урогенитального тракта и кишечника, которые усиливаются после проведения гистероскопии и являются факторами риска развития послеоперационных (нозокомиальных) инфекционно-воспалительных осложнений; во-вторых, выбор antimicrobных препаратов для интраоперационного введения с учетом регионального (внутрибольничного) регистра антибиотикорезистентности генитальной ассоциативной микрофлоры позволяют обеспечить эффективную профилактику развития у больных с внутриматочной патологией инфекционно-воспалительных осложнений при проведении гистероскопии [116,117].

По данным исследований Яроцкого Н.Е. (2008), благоприятному исходу оперативного вмешательства в оперативной гинекологии, как и в других областях хирургии, способствуют как организационные факторы (теоретическая и практическая подготовка специалистов; постоянное совершенствование хирургических навыков) так и хирургические (патогенетическая предоперационная подготовка больной, рациональная хирургическая тактика и бережное отношение к тканям, радикальное удаление пораженного очага, минимальные операционный травматизм и объем кровопотери, активное ведение послеоперационного периода).

Известно, что практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе. В человеческом организме можно идентифицировать

около 400 видов бактерий и 150 видов вирусов, но при этом клинические признаки какого-либо заболевания будут отсутствовать. Это связано с тем, что решающую роль в возникновении воспалительного ответа играет состояние макроорганизма, массивность его инфицирования, а также вирулентность микробного агента [62,113,148,153].

Именно поэтому в антибиотикопрофилактике имеет значение только периоперационное применение антибиотиков (АБ). При этом необходимая концентрация выбранного препарата в операционной ране должна быть достигнута уже в начале операции и сохраняться до ее окончания.

В отличие от общих хирургов акушерам-гинекологам, помимо состояния больной, наличия экстрагенитальной патологии, госпитальных и интраоперационных факторов, необходимо учитывать и так называемый «генитальный фактор», который характеризуется возможным наличием хронических заболеваний гениталий (сальпингоофорит, эндометрит и т.д.); заболеваний шейки матки; инфекций, передающихся половым путем, внутриматочных вмешательств и гинекологических операций в анамнезе [46,81,130].

По мнению многих авторов не вызывает сомнений необходимость проведения при ГС профилактической интраоперационной или послеоперационной антибактериальной терапии у больных с указанием в анамнезе на ранее перенесенные ВЗОМТ [32,35,46,94,136,142,256].

Исследования Майорова М.В. (2014) показали, что считается обоснованным профилактическое применение АБ широкого спектра (интра- и послеоперационно) у больных с бактериальным вагинозом при проведении внутриматочного вмешательства в экстренном порядке. В то же время при плановом внутриматочном вмешательстве, возможно предусмотреть в дооперационном периоде лечение бактериального вагиноза. При этом возникает вопрос о продолжительности лечения и критериях излеченности, позволяющих

говорить о нормализации микробиоценоза влагалища с последующим осуществлением внутриматочного вмешательства.

В настоящее время рекомендуется проведение однократного введения антибиотика в день выполнения операции в превентивных целях [109,110,121,256,264,275].

Основным регламентирующим документом по проведению гистероскопии в настоящее время является Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». В этом приказе подробно изложены основные показания к проведению данного вмешательства, однако вопрос ведения послеоперационного периода и методы профилактики инфекционных осложнений не указаны.

Однако, очевидно, что риск развития инфекционных осложнений у пациенток зависит от многих факторов и не может быть одинаков у всех больных, направляемых на гистероскопию. В настоящее время в доступной нам литературе мы не встретили исследований, позволяющих рассчитывать факторы риска инфекционных осложнений после гистероскопии индивидуально для каждой пациентки. На наш взгляд, только персонифицированный подход в профилактике осложнений воспалительного характера позволит разработать оптимальную тактику ведения послеоперационного периода у пациенток после выполнения гистероскопии. Учитывая все возрастающую частоту данного вмешательства среди гинекологических больных и крайне негативное влияние инфекционных процессов гениталий на репродуктивное здоровье женщины, задача разработки эффективных методов профилактики воспалительных осложнений после внутриматочных вмешательств является крайне актуальной.

1.4. Антибиотикопрофилактика и антибиотикорезистентность.

Общие принципы антибиотикопрофилактики в хирургии были сформулированы еще в 60-х годах минувшего века на основании классических экспериментальных работ J. Burke, а затем уточнены по результатам клинической апробации предложенных режимов и опыта применения антибиотикопрофилактики послеоперационной инфекции в 80-90-е годы [153,220]. Экспериментальными и клиническими испытаниями доказано, что проведение антибиотикопрофилактики в хирургической практике снижает частоту послеоперационных осложнений с 20-40% до 1,5-5% [35,62,94,116].

Как следует из представленных данных исследований Константиновой О.Д. с соавт. (2012), приоритетные представители ассоциативной генитальной микрофлоры (стафилококки, энтеробактерии) у больных с внутриматочной патологией обладают вариабельной антибиотикорезистентностью, что необходимо учитывать при эмпирическом выборе препарата (-ов) для проведения антибиотикопрофилактики инфекционно-воспалительных осложнений после гистероскопии. При этом предпочтение следует отдавать тем антибиотикам, которые, во-первых, эффективны как в отношении стафилококков, так и энтеробактерий, и, во-вторых, распространенность устойчивости к которым не превышает принятый пороговый уровень - доля антибиотикорезистентных штаммов потенциальных возбудителей должна быть менее 25%. Этим требованиям отвечают антибиотики и химиопрепараты следующих групп: цефалоспорины 1-3 поколений, карбапенемы, аминогликозиды и фторхинолоны, что в целом соответствует рекомендациям ведущих отечественных гинекологов [61,62,105,183].

Проведенные в последние годы экспериментальные и клинические исследования убедительно доказывают целесообразность применения антибиотикопрофилактики в гинекологии [122,123,153,270].

В системе предупреждения развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у женщин с внутриматочной патологией важное значение отводится выбору антимикробных препаратов и оптимизации схем антимикробной профилактики при проведении внутриматочных вмешательств [61,62,166,270]. По мнению Майорова М.В. (2008г.) в последнее время в связи с внедрением и использованием в гинекологии новых малоинвазивных и инвазивных методов диагностики и лечения возросла роль профилактического применения антибиотиков.

Исследования отечественных авторов показали, что считается обоснованным профилактическое применение АБ широкого спектра (интра- и послеоперационно) у больных с бактериальным вагинозом при проведении внутриматочного вмешательства в экстренном порядке [81,83,121]. В то же время при плановом внутриматочном вмешательстве, возможно предусмотреть в дооперационном периоде лечение бактериального вагиноза.

Под антибиотикопрофилактикой подразумевается назначение антибиотиков при отсутствии инфекции, но при высоком риске ее возникновения с целью предупреждения развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, уменьшения продолжительности терапии, сокращения пребывания в стационаре и снижения стоимости лечения [94].

Применение АБ перед операцией с точки зрения эффективности и предупреждения нежелательных последствий их длительного приема является наиболее результативным способом предотвращения контаминации раны [129,130].

Профилактическое применение АБ в акушерстве и гинекологии направлено на предупреждение развития инфекции, подавление размножения возможного возбудителя заболевания [35,121,153]. Однако, в последнее десятилетие принципиально изменился взгляд на назначение антибиотиков с профилактической целью.

Возрастающая антибиотикорезистентность становится одной из наиболее насущных проблем практической медицины. В апреле 2014 года ВОЗ опубликовал свой первый глобальный доклад по эпидемиологическому надзору за микробной резистентностью, проведенному в 114 странах, где был отмечен высокий уровень резистентности даже к цефалоспорином и фторхинолонам и 18 ноября был объявлен Международным днем борьбы с нерациональной антибиотикотерапией. Главный национальный эксперт в области здравоохранения Великобритании Салли Дэвис считает растущую полирезистентность микробов угрозой национальной безопасности. Российская ассоциация акушеров-гинекологов объявила 7 ноября 2013г. днем рациональной антибиотикотерапии в гинекологии, был принят «Кодекс врача, назначающего антибиотик».

Таким образом, целесообразность назначения антибиотиков после гистероскопии, выполненной в плановом порядке, с профилактической целью требует дальнейшего изучения. Гистероскопия является малоинвазивным методом воздействия. Вместе с тем, это инвазивное хирургическое вмешательство, которое имеет определенный риск инфекционных осложнений, которые по данным разных авторов составляют от 0,7 до 12% [21,121,123,125].

По мнению ряда исследователей после неосложненных гистероскопических операций нет необходимости в специальных лечебно-профилактических мероприятиях и пациентка может быть выписана из стационара в день операции или на следующий день [29]. Другие авторы придерживаются мнения о необходимости проведения антимикробной терапии в послеоперационном периоде [110,224].

Таким образом, в настоящее время нет единого алгоритма ведения пациенток после гистероскопии и определение риска реализации инфекционных осложнений, выбор тактики ведения послеоперационного периода в каждом конкретном случае остается на усмотрении врача.

1.5. Роль врождённого иммунитета при развитии воспалительной реакции.

В последнее время в медицине, и в акушерстве и гинекологии в частности, внимание учёных приковано к изучению показателей врожденного иммунитета. Толл-подобные рецепторы (Toll-likereceptors, TLR) являются основными сигнальными рецепторами и экспрессируются внутриклеточно и на поверхности нейтрофилов, макрофагов, дендритных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также натуральных киллеров [1,2,3,154,157,213,263,281].

Индивидуальная восприимчивость организма к инфекциям определяется патогенностью микроорганизмов, факторами окружающей среды и состоянием иммунной системы. Защита на местном уровне после инфицирования осуществляется прежде всего типичной воспалительной реакцией, которая направлена на распознавание и уничтожение патогена и его компонентов [57,111,128,139]. В- и Т-лимфоциты, осуществляющие адаптивный иммунный ответ, распознают патогены, используя высокоаффинные рецепторы. Однако развитие адаптивного иммунитета обычно происходит достаточно медленно, так как предполагает активацию, пролиферацию лимфоцитов и синтез ими белков: цитокинов и иммуноглобулинов. Более быстрое развитие иммунных реакций обеспечивается врожденным иммунным ответом, который распознает патогены при помощи специальных рецепторов более широкой специфичности, чем рецепторы лимфоцитов [76,115,138]. Эти рецепторы распознают молекулярные структуры, общие для целых групп инфекционных возбудителей, в первую очередь к ним относятся Толл-подобные рецепторы (TLR). TLR взаимодействуют с молекулярными структурами, которые не существуют у человека, но присутствуют на патогенах [72,73,157,168,169,244,249,251].

TLR широко распространены в клетках макроорганизма. Они индуцируют активацию и экспрессию специфических генов, экспрессия которых контролирует механизмы, обеспечивающие деструкцию внедряющихся патогенов. В

результате активации через TLR возникает широкий спектр биологических реакций – от индукции синтеза провоспалительных цитокинов и интерферонов (обеспечивающих реализацию реакций врожденного иммунитета) до экспрессии костимулирующих молекул, которые способствуют активации Т-лимфоцитов и стимулируют развитие адаптивного иммунного ответа [74,77,155,185,258,277,280].

По данным источникам литературы, впервые TLR был описан в 1985 году Кристианой Нюсляйн-Фольхард у дрозофилы. Во время изучения эффектов выявленных рецепторов у дрозофил, исследователь назвала это удивительным (нем. «toll»), и в результате дала название всей группе [115,227,242].

Согласно мнению других авторов, Toll-подобные рецепторы получили свое название от английского слова, которое переводится как «колокольчик у входной двери», делая акцент, что это первая сигнальная система организма [138,139].

Известно, что R. Medzhitov и C. Janeway в 1997 году впервые описали гомологичный ген у человека, кодирующий TLR4 [277]. У млекопитающих описаны 13 TLR, из них у человека встречаются 10. Эффекторные клетки врожденного иммунитета женских половых путей экспрессируют все 10 типов TLR, каждый из которых связывается со специфическим лигандом [74,75,157,263,277].

Рецепторы TLR экспрессируются иммунными и неиммунными клетками, в том числе эпителиоцитами кожи, слизистых оболочек респираторного, кишечного и мочевыводящего трактов, эндотелиоцитами, мышечными клетками, кардиомиоцитами, фибробластами и другими клетками [73,186,228,249,]. Наиболее выраженная активность экспрессии TLR характерна для дендритных клеток (DC), макрофагов и В-лимфоцитов [213,214,230,258].

В последние годы внимание исследователей обращено изучению показателей врожденного иммунитета в репродуктивном тракте женщины.

Данные исследователей демонстрируют, что эпителиальные клетки женских половых путей экспрессируют 10 типов Толл-подобных рецепторов, каждый из которых связывается только со специфичными лигандами [72,73,127,143]. Толл-подобные рецепторы играют важную роль в патогенезе ряда гинекологических осложнений, так как являются первыми структурами иммунной системы, контактирующими с лигандами инфекционных агентов и запускающими иммунный ответ [74,75,76,77,227,228].

Известно, что в эпителии влагалища, шейки матки, фаллопиевых труб и эндометрия, а также гладкомышечных клетках шейки матки и влагалища, клетках стромы эндометрия и маточных натуральных киллерах выявлена экспрессия TLR2 [154,155,263]. TLR4 экспрессируется в маточных трубах, эндометрии, шейке матки и влагалище, гладкомышечных клетках матки и шейки матки, стромальных клетках эндометрия и маточных натуральных киллерах [163,164,173,185,244]. Лигандом рецептора TLR4 являются липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Кроме того, TLR4 распознает белок теплового шока 60, гликофосфолипиды простейших и белковую оболочку вирусов. В клинических исследованиях показана способность TLR4 связываться с липополисахаридами *Neisseria gonorrhoeae*, липополисахаридами белками теплового шока, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* [3,74,280,281].

Таким образом, TLR выполняют в организме важную роль, которая заключается в развитии воспалительных реакций (активации врожденного иммунитета) в ответ на попадание в организм самых различных патогенов (простейших, грибов, бактерий, вирусов). Более того, по современным представлениям распознавание патогенов посредством TLR является ключевым моментом в формировании второй линии защиты – адаптивного иммунитета.

TLR-4 являются фактором врожденного иммунитета и представляют собой мембранно-ассоциированные молекулы, ответственные за индукцию внутриклеточного воспалительного каскада [173,227,228,244]. Лигандами для TLR-4 являются липополисахаридные комплексы грамм-негативных бактерий, в

меньшей степени – белки теплового шока, фибриноген, гепарина сульфат, фрагменты гиалуроновой кислоты, никель и некоторые другие агенты [1,2,3,74,128,280]. TLR-4 представлены на моноцитарно-макрофагальных, дендритных, тучных клетках, кишечинальном эпителии [249,277]. Конечной целью воспалительного ответа является удаление повреждающего агента. Недостаточная экспрессия рецептора ассоциируется с хронизацией, затяжным течением инфекции и воспалительного процесса [155,168,267].

В последнее десятилетие появились исследования, посвященные значению определения экспрессии Толл-рецепторов при физиологии и патологии репродуктивной системы женщины. Дмитриенко Г.В. (2015г.) проведено исследование, посвященное комплексному определению уровня провоспалительных цитокинов и экспрессии показателей врожденного иммунитета у беременных при физиологическом и осложненном течении с изучением корреляционных связей. На основании полученных результатов автором впервые предложено определение экспрессии TLR4 в крови в качестве маркера осложненного течения беременности и своевременной диагностики угрозы ее прерывания, оценена значимость экспрессии TLR4 в крови беременной женщины как показателя эффективности диагностики и выработки тактики ведения пациенток при угрозе прерывания беременности в ранние сроки [42].

Работы Пахомова С.П. (2013) посвящены роли Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе акушерских и гинекологических осложнений. Автором описана роль системы врожденного иммунитета в развитии акушерских и гинекологических осложнений, а именно Роль Толл-подобных рецепторов в невынашивании беременности ранних сроков, а так же в развитии послеродового иммунитета.

На наш взгляд, изучение экспрессии показателей врожденного иммунитета у пациенток, у которых планируются инвазивные методы диагностики и лечения, с целью определения риска манифестации воспалительной реакции после вмешательства, является перспективным и возможно позволит оценить степень

риска индивидуально для каждой пациентки. В доступной нам литературе подобных исследований мы не встретили. Это явилось одной из задач данного исследования.

Глава 2. Объем и методы исследования.

Для достижения поставленной цели было проведено исследование, которое включало ретроспективную и клиническую части.

Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ на базе гинекологических отделений Областной клинической больницы № 1 Волгоградской области (55 коек) и Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 7 г. Волгограда (80 коек).

С целью изучения частоты выполнения гистероскопий в срочном и плановом порядке и значимости гистероскопий в структуре оперативной активности за последнее десятилетие проведен ретроспективный анализ 5563 историй болезней пациенток, которым выполнялось данное вмешательство в гинекологических стационарах за 2007-2015 гг..

Клиническая часть исследования включала обследование 471 пациенток, которым проводилась лечебно-диагностическая гистероскопия в стационарных условиях. На момент госпитализации всем женщинам проводилось общеклиническое исследование согласно приказу №572н. Методы исследования включали общеклинические (группа крови и резус-фактор, общий анализ крови, анализ крови на RW, HbsAg, HCV, ВИЧ, общий анализ мочи, влагалищные мазки на флору), кроме того проводился посев из влагалища на бактериальную флору и изучалась влагалищная флора методом ПЦР. В соответствии с приказом №572н также использовались биохимические методы исследования (коагулограмма, общий белок крови, остаточный азот, мочевины, креатинин, печеночные пробы, трансаминаза). Кроме того, обследованным пациенткам проводились дополнительные методы исследования, включая УЗИ органов малого таза, ЭКГ по показаниям.

Все обследованные пациентки были разделены на 2 группы: основную (274) и группу сравнения (197). Часть пациенток (72) группы сравнения получали с

целью профилактики послеоперационных осложнений антибиотики в течение 3-4 дней в условиях стационара и они составили 1 группу сравнения. 125 пациенток этой группы получали с профилактической целью однократно антибиотик в день выполнения гистероскопии и они составили 2 группу сравнения. С целью изучения и оценки факторов риска реализации инфекционных осложнений после выполнения гистероскопии всем пациенткам второй группы сравнения проводились дополнительные исследования, а у части пациенток оценивался один из маркеров врожденного иммунитета – TLR-4.

Ведение пациенток основной группы основывалось на разработанных индивидуальных факторах риска и было дифференцированным в зависимости от результатов дополнительного обследования.

Перед началом работы было получено разрешение Регионального Этического комитета.

Критерии включения:

1. Пациентки репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов, поступившие в гинекологический стационар для выполнения гистероскопии, гистерорезектоскопии в плановом порядке.
2. Письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Пациентки, которым гистероскопия, гистерорезектоскопия выполнялись в срочном порядке.
2. Родильницы, поступившие для выполнения гистероскопии.
3. Возраст пациенток менее 18 лет.
3. Острые инфекционные процессы любой локализации.
4. Инвалиды.
5. Отказ пациентки от участия в исследовании.

Всем пациенткам после выполнения гистероскопии проводилось гистологическое исследование в патологоанатомических отделениях ОКБ № 1 и городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 7.

При наличии сопутствующей патологии пациенткам проводилась консультация смежных специалистов: терапевта, хирурга, лор-врача, стоматолога, эндокринолога, кардиолога. Методы исследования представлены в таблице №1.

Таблица №1.

Методы исследования.

№	Методы исследования
1.	Ретроспективный анализ историй болезней
2.	Клинические данные: Анамнез, объективное исследование
3.	Общеклинические исследования: Группа крови и резус-фактор, общий анализ крови, анализ крови на RW, HbsAg, HCV, ВИЧ, влагалищные мазки на флору, посев из влагалища на бактериальную флору, влагалищная флора методом ПЦР, общий анализ мочи.
4.	Биохимические методы: определение общего белка и белковых фракций, определение уровня глюкозы, определение электролитов крови, определение коагулограммы, остаточный азот, мочевины, креатинина, печеночные пробы, трансаминаза.
5.	Определение экспрессии в крови TLR 4
6.	Ультразвуковое исследование органов малого таза
7.	Гистероскопия
8.	Гистологическое исследование соскоба из полости матки

Все пациентки поступали в стационар в плановом порядке, с верифицированным диагнозом, который был выставлен амбулаторно. Наиболее информативным, часто применяемым и доступным методом диагностики внутриматочной патологии на поликлиническом этапе является ультразвуковое исследование. По данным УЗИ всем пациенткам был выставлен диагноз той или иной внутриматочной патологии. Эхографию проводили в первую фазу менструального цикла, а именно на 5-9 дни у пациенток с сохранённой менструальной функцией, и в любой день у пациенток в менопаузе. Ультразвуковая диагностика выполнялась на аппарате «MEDISON SA-8000 EX» с помощью конвексного и внутриволнового датчиков мощностью 3,0-7,0 МГц в режиме двухмерной визуализации по трансабдоминальной и трансвагинальной методике. Во время ультразвукового исследования особо оценивалось М-эхо, а именно его эхогенность, структура и величина его передне-заднего размера.

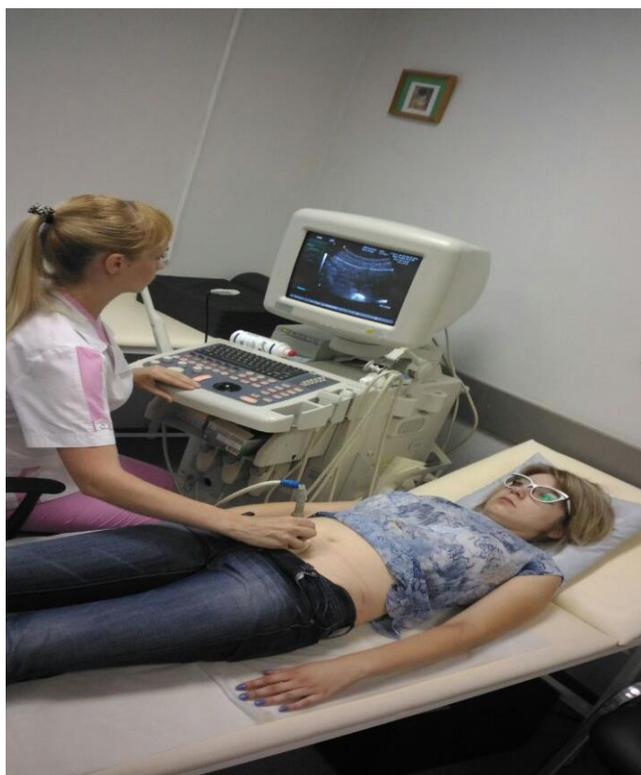


Рисунок 1. Ультразвуковое исследование.

При поступлении в стационар всем пациенткам выполнялась гистероскопия или гистерорезектоскопия в плановом порядке. Использовался жесткий гистероскоп Karl Storz (Germany, 2008) с оптикой Hamou II 30grad Hopkins II передне-бокового видения, крупноформатного изображения диаметром 8,6 мм с операционным каналом для введения в полость матки специальных инструментов. Средой для расширения полости матки с целью адекватной интраоперационной визуализации использовали 0,9%-й раствор натрия хлорида. Операция проводилась с применением в/в анестезии. Для расширения канала шейки матки применялся расширитель Гегара до № 9–9,5.



Рисунок 2. Гистероскоп Karl Storz (Germany) 2008.



Рисунок 3. Дизайн исследования.

Ведение пациенток 1 группы сравнения носило наблюдательный характер. В соответствии с рандомизацией всем пациентам этой группы с целью профилактики инфекционных осложнений назначался курс антимикробной терапии в течении 2-10 дней (в среднем $4,8 \pm 1,3$ дней). Выбор антибиотика определялся врачом в каждом случае отдельно и в соответствии с данными историй болезни включал разные группы антимикробных средств (цефалоспорины 2 поколения - цефотаксим или аминогликозиды 2 поколения - гентамицин).

Всем 125 пациенткам второй группы сравнения выполнялась гистероскопия в день поступления. Профилактика инфекционных осложнений проводилось путем однократного введения антибиотика (цефалоспорины 2 поколения в/в) за 30 минут до выполнения операции. В послеоперационном периоде антимикробной терапии не проводилось.

Основную группу составили пациентки, тактика ведения которых подбиралась индивидуально в зависимости от результатов специальных методов обследования, которые определялись амбулаторно в процессе обследования пациентки перед плановой гистероскопией. Всем пациенткам основной группы производили определение помимо показателей общего анализа крови, определение TLR-4 на гранулоцитах и моноцитах крови.

Специальные методы исследования проводилось на кафедре аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (зав.кафедрой – д.м.н., проф. Белан Э.Б.) на базе ГУЗ «Клинико-диагностическая консультация №2» г. Волгограда.

Для проведения исследования использовалась венозная кровь с ЭДТА, из которой стандартными методами выделяли лейкоциты и сыворотку для дальнейшего исследования.

Показатели общего анализа крови определяли на гематологическом анализаторе АСТ 5 DIFF (BeckmanCoulter, США). Кровь бралась в количестве 1

миллилитр в сухие пластиковые пробирки с ЭДТА, маркированные в соответствии с номерами историй болезни пациенток. Условия хранения крови: не более 3 суток в холодильнике.

При проведении контроля качества использовали аттестованный контрольный материал, которым являются фиксированные стабилизированные клетки крови. Измерение этих клеток по программе, аналогичной программе измерения проб, дает возможность оценить работу прибора. В гематологическом анализаторе заложена программа внутреннего контроля качества: автоматически строятся контрольные карты, рассчитываются статистические показатели по всем измерениям и всем расчетным параметрам. Оценка контрольных карт проводилась с помощью правил Вестгарда по предупредительным и контрольным материалам.

Лазерная проточная цитофлуориметрия это универсальный метод исследования лейкоцитов позволяющий не только получить детальные характеристики клеточных субпопуляций, но производить их препаративное разделение. Обработка полученных данных по специальной программе позволяет вычислить плотность данного рецептора на клеточной мембране.

Проточная цитофлуориметрия основана на измерении оптических свойств индивидуальной клетки, предварительно обработанной соответствующими моноклеарными клетками (МКА), мечеными флуоресцирующими красителями. Клетки образца проходят поодиночке через проточную кювету. В определенном месте поток клеток пересекает луч света (лазер, ультрафиолетовая лампа или их комбинация). Свет от возбужденных флуоресцирующих красителей, связанных с клеткой, улавливается, усиливается и преобразуется в определенную информацию-гистограмму. При использовании нескольких красителей, МКА и изменения угла рассеивания света возможно одновременное измерение нескольких параметров одной клетки (фагоцитоз, полноценность ДНК и т. д.). Современные цитометры позволяют исследовать не только популяции клеток, но и состояние мембраны клетки, изменение её формы и субструктур;

диагностировать аномальные клетки, активность внутриклеточных ферментов, активность митохондрий, интенсивность экспрессии генов и т. д.

Современное поколение приборов, совмещая лазерную и компьютерную технологии с использованием флюоресцентных красителей, дают возможность исследовать тысячи клеток в секунду.

Принцип метода основывается на том, что определенные субклассы лейкоцитов содержат на своей поверхности специфические рецепторы. Добавляя моноклональные меченные флюорохромом антитела к взвеси лейкоцитов, можно пометить определенные лимфоциты. Подсчет меченых лейкоцитов осуществляется за счет того, что флюорохром при освещении светом определенной длины волны начинает флюоресцировать, что отмечается прибором. Таким образом, определяются молчащие клетки и клетки меченные флюорохромом. Можно использовать сразу двойную или тройную метку – добавление к одной пробе антител разной специфичности меченных разными флюорохромами [Белан Э.Б., Гумилевский Б. Ю.2006].

Детекция TLR-4 в пробе с помощью метода проточной цитофлюориметрии.

Методика определения экспрессии TLR-4: в каждую пробирку добавляется по 50 мкл. крови с ЭДТА, добавляется по 5 мкл меченных флуоресцеинизотиоцианатом (FITC) моноклональных антител к TLR-4(Clonе HTA 125, 1 ml; Nycult biotech). Перемешивается на Vortex 1-2 секунды, инкубируется в темноте 15-20 минут, добавляется лизирующий раствор (OptiLyse B) по 250 мкл. и сразу же перемешивается на Vortex 3-4 секунды. Помещается в темное место на время от 10 минут до 2 часов, добавляется PBS (приготовление PBS: 1 таблетка на 100 мл воды) по 250 мкл., перемешивается. Через 5-10 минут пробы готовы к анализу.

Далее исследуемые пробы помещались в проточный цитофлюориметр FACScan (Becton Dickinson, США).

Учет результатов:

Степень экспрессии вычисляется как отношение интенсивности флуоресценции в опытной пробе к пробе с изотипическим контролем. При учете специфического свечения на проточном цитофлюориметре клетки экспрессирующие TLR-4 (моноциты и гранулоциты) из гейта лимфоцитов, будут располагаться по каналу FITC дальше границы негативного контроля. Характеристики установленных на проточном цитофлюориметре светофильтров таковы, что их область пропускания соответствует максимуму спектра испускания флуорофора. Но за счет того, что спектр испускания флуорофора может быть достаточно широким, часть его излучения может проходить сквозь другие светофильтры, настроенные на регистрацию излучения другого флуорофора. То есть, к примеру, некоторая доля излучения от красителя FITC будет регистрироваться в канале, предназначенном для фикоэритрина, искажая результаты измерения. Для исключения данного эффекта необходимо уменьшать сигнал с детектора пропорционально сигналу с соседнего детектора, компенсируя, таким образом, паразитное свечение соседних флуорохромов. Величина компенсации зависит от многих параметров: напряжения на фотоумножителе и как следствие его чувствительности, спектра используемых флуорохромов, производителя реактивов (меченые антитела от разных производителей имеют разное соотношение белок/флуорофора, соответственно одни и те же образцы, окрашенные различными антителами, будут давать сигналы разной интенсивности).

Компенсация 1 - FL1 против FL2, Mean-канал региона D3 = D4

Компенсация 2 - FL2 против FL1, Mean-канал региона D1 = D3

Для качественного анализа и контроля качества проводилась калибровка прибора с использованием латексных частиц, для проверки оптического выравнивания источника света и для контроля мощности источника света.

Материалы для контроля: REF 6605359 Flow-Check™Fluorospheres/ Flow-Check – полистероловые гранулы (флуоросферы). По каналу FITC использовали – FL1 HPCD – QC 1L Flow – Check-pro, Flow – Check™, 9434817, FL1@ 2.0., X, HPCV. По каналу PE использовали – FL2 HPCV – QC 1L Flow – Check-pro, Flow – Check™, 9434817, FL2@ 2.0., X, HPCV.

Флуоросферы являются референтным материалом с приемлемыми значениями для оптического выравнивания. В специальном программном приложении QC автоматически строились контрольные карты.

В качестве положительного контроля для проточной цитофлуориметрии использовались клетки IMMUNO-TROL™ Cells. IMMUNO-TROL™ Cells позволяет проверить наличие определенных антигенов для лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов, а также их абсолютный счет в одноплатформенной системе. Рассеивание света, распределение субпопуляций, интенсивность флуоресценции и плотность антигенов полностью симулирует параметры цельной крови.

IMMUNO-TROL™ LowCells обеспечивает то же самое качество и воспроизводимость как IMMUNO-TROL™ Cells за исключением более низкого абсолютного счета для CD4. IMMUNO-TROL™ LowCells также сохраняет стабильность в течение 90 дней после открытия флаконов.

По каналу FITC использовались FL1 HPCD – QC 1L Flow – Check-pro, Flow – Check™, 9434817, FL1@ 2.0., X, HPCV; по каналу PE использовались FL2 HPCV – QC 1L Flow – Check-pro, Flow – Check™, 9434817, FL2@ 2.0., X, HPCV.

Контроль качества исследований в лаборатории ГУЗ КДП №2 г. Волгограда проводился в соответствии с приказом МЗ РФ от 07.02.2000 №45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» и приказом МЗ РФ от 26.05.2003 №220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения

внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов».

Методы статистической обработки.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., США).

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. Распределение показателя считали нормальным при уровне значимости $p > 0,05$ [107].

Для количественной характеристики показателей использовали среднее арифметическое значение и среднеквадратическое отклонение (при нормальном распределении значений), медиану и интерквартильный размах (при непараметрическом распределении).

Для оценки достоверности различий двух независимых групп при нормальном распределении использовали параметрический критерий Стьюдента, при непараметрическом – критерий Уитни-Манна.

Для определения достоверности разницы частот использовали непараметрический критерий Фишера. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [107].

Для количественной характеристики факторов риска использовали показатель относительного риска (RR – relative risk) с определением доверительного интервала (95% CI). Значения считали достоверными при нахождении обеих границ доверительного интервала по одну сторону от 1.

Объем проведенных исследований.

№	Методы исследования	Количество
1.	Ретроспективный анализ историй болезней	5563
2.	Клинические данные: Анамнез, объективное исследование	471
3.	Общеклинические исследования: Группа крови и резус-фактор, общий анализ мочи, общий анализ крови, анализ крови на RW, HbsAg, HCV, ВИЧ, влагалищные мазки на флору, бак.посев из влагалища, мазки на ПЦР	471 471 471 471 471 241 278
4.	Биохимические методы: определение общего белка и белковых фракций, определение уровня глюкозы, определение электролитов крови, определение коагулограммы. печеночные пробы	324 438 245 399 324
5.	Определение экспрессии в сыворотке крови TLR 4	180
6.	Ультразвуковое исследование органов малого таза	487
7.	Гистероскопия	471
8.	Гистологическое исследование соскоба из полости матки	471

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1. Результаты ретроспективного анализа.

В рамках проводимого исследования одной из задач было изучение частоты гистероскопий и гистерорезектоскопий на протяжении последних лет и определение значимости данных операций в гинекологической практике. Для решения данной задачи были проанализированы показатели работы двух наиболее крупных гинекологических стационаров города - гинекологического отделения Областной клинической больницы № 1 Волгоградской области и Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 7 г.Волгограда за 2007-2015гг.

Показатели, отражающие количество пролеченных больных, оперативную активность и значимость внутриматочных вмешательств в гинекологическом отделении Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 7 приведены в таблице №3 и на рисунке 4.

Полученные данные свидетельствуют о возрастающей оперативной активности стационара в целом, увеличении количества гистероскопий в 3,35 раза и увеличении доли гистероскопических операций в 2,24 раза в структуре оперативной активности. Если в 2007 году гистероскопия была выполнена у 112 пациенток, то в 2015 году у 375 больных, то есть у каждой десятой (10,0%).

**Частота выполнения гистероскопий в гинекологическом отделении
ГКБСМП № 7 г. Волгограда**

Год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Количество операций в год	1397	2182	2491	2251	1965	2249	3254	2758	2096
Количество гистероскопий в год	112	281	450	430	351	379	460	438	375
Доля (%) гистероскопий в структуре гинекологических операций	8,0	12,9	18,1	19,1	17,9	16,9	14,1	15,9	17,9
Количество пролеченных больных в год	2931	3670	4314	4467	3770	4294	4554	4226	3743
Доля (%) гистероскопий в структуре пролеченных больных	3,8	7,7	10,4	9,6	9,3	8,8	10,1	10,4	10,0



Рисунок 4. Количество гинекологических операций и гистероскопий в гинекологическом отделении ГКБСМП № 7 г.Волгограда

Таким образом, полученные данные указывают на значимо возрастающую долю гистероскопий как в структуре оперативной активности отделения, так и среди показаний для госпитализации пациенток в гинекологический стационар. Следует отметить, что данный стационар ориентирован на оказание скорой медицинской помощи населению в нескольких районах г. Волгограда и большая часть операций выполняется в срочном порядке.

Показатели оперативной активности и доля гистероскопий в гинекологического отделения ОКБ №1 г. Волгограда отражены в таблице №4 и на рисунке 5.

Таблица №4.

**Частота выполнения гистероскопий в гинекологическом отделении
ВОКБ №1.**

Год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Количество операций в год	1144	1165	1203	1231	1273	1300	1375	1409	1526
Количество гистероскопий в год	41	63	296	185	201	231	265	501	594
Доля (%) гистероскопий в структуре гинекологических операций	3,6	5,4	7,9	15,0	15,8	17,8	19,3	22,5	38,9
Количество гинекологических больных в год	2168	2175	2200	2226	2230	2236	2240	2237	2147
Доля (%) гистероскопий в структуре гинекологических больных	1,9	2,9	4,4	8,3	9,0	10,3	11,8	22,4	27,7

Приведенные данные свидетельствуют, что при стабильном количестве пролеченных больных в гинекологическом стационаре ОКБ № 1, отмечается рост оперативной активности в целом, при этом увеличение частоты малоинвазивных

вмешательств увеличилось за 9 лет в 14,5 раз. Если в 2007 году гистероскопия была выполнена у 41 пациентки, то в 2015 – у 594 больных. Это означает, что каждая третья (27,7%) пациентка направляется в стационар для выполнения гистероскопии.



Рисунок 5. Количество гинекологических операций и гистероскопий в ВОКБ №1 за 9 лет.

Областная клиническая больница не оказывает скорую медицинскую помощь, ее работа ориентирована на оказание плановых диагностических и терапевтических мероприятий в наиболее сложных случаях, требующих высококвалифицированной и высокотехнологичной медицинской помощи пациенткам Волгоградской области.

Результаты проведенного ретроспективного анализа свидетельствуют об отчетливой тенденции к увеличению внутриматочных операций при оказании медицинской помощи гинекологическим больным. При проведении плановой терапии частота гистероскопий возрасла за 9 лет в 14,5 раз. Полученные данные подтверждают мнения большинства исследователей, что в настоящее время

гистероскопия является неотъемлемой частью работы гинекологического стационара [10,11,24,101,104,106,110,120,123,125,156,172].

Несмотря на явные преимущества гистероскопии перед другими диагностическими и лечебными вмешательствами, что и обуславливает ее быстрое и широкое внедрение в практику врача акушера-гинеколога, это инвазивный метод, который может иметь ряд осложнений. Наиболее часто встречающимися и значимыми осложнениями после гистероскопии являются инфекционные процессы [21,121,123,125]. Если десять лет назад преобладало мнение о необходимости проведения профилактического курса антибиотикотерапии в стационарных условиях после выполнения гистероскопии, то в настоящее время рекомендуется проведение однократного введения антибиотика в день выполнения операции в привентивных целях. Однако, очевидно, что риск развития инфекционных осложнений у пациенток зависит от многих факторов и не может быть одинаков у всех больных, направляемых на гистероскопию.

3.2. Клиническая характеристика обследованных пациенток.

Для решения поставленных задач нами были обследованы 471 пациентка, которые поступили в гинекологический стационар для выполнения плановой гистероскопии.

Возраст обследованных женщин составил от 21 до 78 лет. В 1 группе сравнения возраст пациенток колебался от 22 до 77 лет и в среднем составил $47,2 \pm 1,6$, во 2 группе сравнения от 21 до 76 лет (средний возраст $47,9 \pm 1,3$), а в основной группе возраст больных колебался от 23 до 78 лет и в среднем составил $45,44 \pm 9,63$.

Распределение пациенток по возрасту в сравниваемых группах представлены в таблице №5.

Таблица №5.

Возраст пациенток обследуемых групп.

Возрастной период	1 группа сравнения N = 72		2 группа сравнения N = 125		Основная группа N = 274	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Репродуктивный период	29	40,3	49	39,2	124	45,2
Перименопауза	17	23,6	27	21,6	64	23,4
Постменопаузальный период	26	36,1	49	39,2	86	31,4

Среди пациенток 1 группы сравнения 29 (40,3%) человек были репродуктивного возраста, во 2 группе сравнения - 49 (39,2%), а в основной группе - 124 (45,2%). В периоде перименопаузы в 1 группе сравнения находились 17 (23,6%) пациенток, во 2 группе сравнения 27 (21,6%), а в основной группе - 64

(23,4%). В постменопаузе были 26 (36,1%) исследуемых 1 группы сравнения, 49 (39,2%) 2 группы сравнения и 86 (31,4%) пациенток основной группы. Причём в 1 группе сравнения длительность менопаузы от 1 до 36 лет в среднем $13,22 \pm 2,7$, во 2 группе сравнения от 1 до 26 лет, в среднем $10,45 \pm 1,8$ лет, а в основной группе от 1 до 19 лет, в среднем $8,47 \pm 5,9$ лет.

Данные о распределении пациенток по возрастным периодам представлены на рисунке 6.

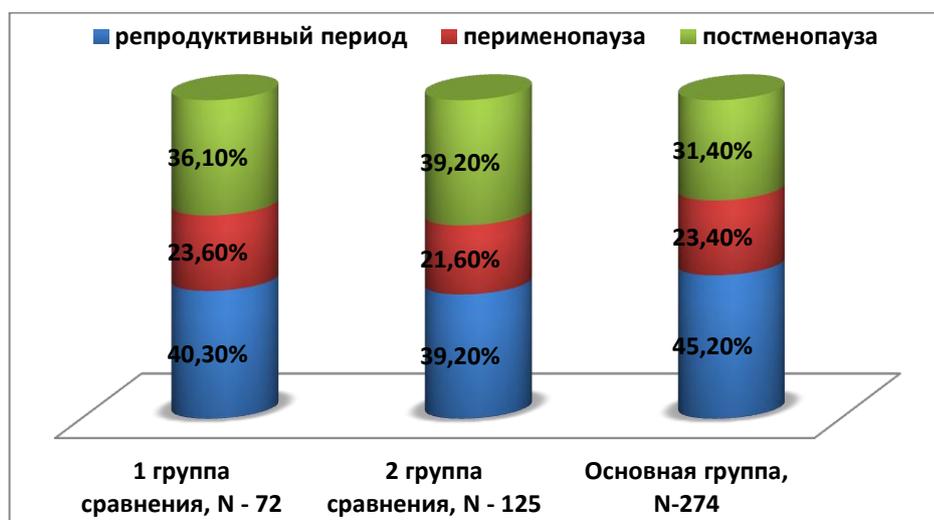


Рисунок 6. Распределение пациенток сравниваемых групп по возрастным периодам.

Таким образом, во всех обследованных группах каждая третья-четвертая женщина находилась в постменопаузальном возрасте, что свидетельствует о значимости внутриматочной патологии в этой возрастной группе и необходимости регулярного посещения гинеколога не только в репродуктивном периоде, но и в постменопаузе.

Нами был проведен анализ социального положения пациенток обследованных групп, результаты которого приведены в таблице №6 и рисунках 7,8 и 9.

Социальная характеристика пациенток сравниваемых групп.

Социальное положение	1 группа сравнения N-72		2 группа сравнения N – 125		Основная группа N – 274	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Домохозяйки	29	40,3%	54	43,2%	104	37,9%
Служащие	35	48,6%	47	37,6%	124	45,3%
Рабочие	7	9,7%	21	16,8%	37	13,5%
Учащиеся	1	1,4%	3	2,4%	9	3,3%

По социальным характеристикам сравниваемые группы были сопоставимы. Так, служащие в 1 группе сравнения составили 35 (48,6%) женщин, во 2 группе сравнения 47 (37,6%), а в основной группе 124 (45,3%). Домохозяйками оказались в 1 группе сравнения 29 (40,3%) пациенток, во 2 группе сравнения – 54 (43,2%), а в основной группе – 104 (37,9%). Рабочими были в 1 группе сравнения 7 (9,7%), во 2 группе сравнения – 21 (16,8%), в основной группе – 37 (13,5%). А учащиеся в 1 группе сравнения составили – 1 (1,4%), а во 2 группе сравнения – 3 (2,4%), в основной группе – 9 (3,3%).



Рисунок 7. Социальный статус пациенток 1 группы сравнения (N-72)



Рисунок 8. Социальный статус пациенток 2 группы сравнения (N-125)



Рисунок 9. Социальный статус пациенток основной группы (N-274)

Таким образом, при анализе данных получено, что во всех группах преобладали служащие и домохозяйки. При этом в 1 группе сравнения и в основной большинство составили служащие – более 45%, а во 2 группе сравнения домохозяйки – 54 (43,2%).

Большинство 56 (77,8%) обследованных пациенток 1 группы сравнения были жительницами города Волгограда. Во 2 группе сравнения и в основной группе также преобладали городские жительницы и составили 98 (78,4%) и 102 (73,4%) соответственно. Таким образом, соотношение городских жительниц и пациенток из сельской местности было примерно одинаковым в сравниваемых группах.

Несмотря на то, что половина обследованных пациенток были в репродуктивном возрасте, анализ частоты экстрагенитальной патологии указывает на низкий уровень соматического здоровья в популяции. Было выявлено, что только 15,3% обследованных женщин в 1 группе сравнения не имели экстрагенитальной патологии, во 2 группе сравнения – здоровыми были 21,6%, а в основной группе – 19,3%. Таким образом, большинство обследованных пациенток имели соматическую патологию. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток изучаемых групп представлена в таблице №7.

Таблица №7.

Структура экстрагенитальной патологии обследованных пациенток.

Диагноз	1 группа сравнения N=72		2 группа сравнения N= 125		Основная группа N= 274	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хронический тонзиллит	6	8,3	19	15,2	23	8,4
Гипертоническая болезнь	23	31,9	35	28,0	54	19,7
Ожирение	13	18,1	19	15,2	38	13,9
Хронический бронхит	4	5,6	7	5,6	9	3,3
Желчекаменная болезнь	1	1,4	7	5,6	5	1,8
Хронический гастрит	5	6,9	5	4,0	23	8,4
Хронический панкреатит	4	5,6	7	5,6	14	5,1
Сахарный диабет 2 типа	1	1,4	4	3,2	11	4,0
Хронический холецистит	2	2,8	5	4,0	17	6,2
Язвенная болезнь 12 перстной кишки	1	1,4	2	1,6	5	1,8
Хронический пиелонефрит	5	6,9	10	8,0	17	6,2
Хронический цистит	1	1,4	5	4,0	7	2,6

Аппендэктомия	4	5,6	12	9,6	9	3,3
Вегетососудистая дистония	10	13,9	24	19,2	28	10,2
Пролапс митрального клапана	1	1,4	3	2,4	5	1,8
Патология щитовидной железы	3	4,2	7	5,6	14	5,1
Анемия	3	4,2	6	4,8	8	2,9
Варикозное расширение вен нижних конечностей	10	13,9	14	11,2	28	10,2
Мочекаменная болезнь	2	2,8	4	3,2	5	1,8
Ишемическая болезнь сердца	6	8,3	6	4,8	17	6,2
Другие	2	2,8	4	3,2	14	5,1
С экстрагенитальной патологией	61	84,7	98	78,4	221	80,7
Без экстрагенитальной патологии	11	15,3	27	21,6	53	19,3

Полученные данные свидетельствуют, что в структуре экстрагенитальной патологии преобладают сердечно-сосудистые заболевания, в частности гипертоническая болезнь, вегетососудистая дистония и варикозное расширение вен нижних конечностей.

Кроме того, выявлена высокая частота хронических инфекционных заболеваний у пациенток всех обследованных групп. Так, в 1 группе сравнения общая доля хронических инфекционных заболеваний составила 37,5%, во 2 группе сравнения – 45,6%, в основной группе – 42,3%. Тонзиллит был в анамнезе у 6 (8,3%) обследованных женщин 1 группы сравнения, у 19 (15,2%) 2 группы сравнения и у 23 (8,4%) основной группы, хронический бронхит - в 1 группе сравнения 4 (5,6%), во 2 группе сравнения 7 (5,6%), в основной группе – 9 (3,3%).

Нередко встречалась мочекаменная болезнь в популяции, так в 1 группе сравнения данная патология составила 2 (2,8%), во 2 группе сравнения 4 (3,2%), в основной группе 5 (1,8%). Хронический цистит и хронический пиелонефрит у обследованных женщин выявлены соответственно в 1 группе сравнения у 1 (1,4%) и 5 (6,9%), во 2 группе сравнения – у 5 (4,0%) и 10 (8,0%), в основной группе – у 7 (2,6%) и 17 (6,2%) соответственно.

Достаточно часто выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит (1 группа сравнения 6,9%, 2 группа сравнения 4,0%, основная группа 8,4%), хронический холецистит (1 группа сравнения 2,8%, 2 группа сравнения 4,0%, основная группа 6,2%), желчекаменная болезнь (1 группа сравнения - 1,4%, 2 группа сравнения –5,6%, основная группа - 1,8%), язвенная болезнь 12 перстной кишки (1 группа сравнения - 1,4%, 2 группа сравнения – 1,6%, основная группа –1,8%), хронический панкреатит (1 группа сравнения - 5,6%, 2 группа сравнения - 5,6%, основная группа - 5,1%).

Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости эндокринных метаболических нарушений. Так ожирение диагностировано у 13 (18,1%) пациенток 1 группы сравнения, во 2 группе сравнения – у 19 (15,2%), в основной группе – у 38 (13,9%). Патология щитовидной железы была выявлена у 3 (4,2%) пациенток 1 группы сравнения и у 7 (5,6%) пациенток 2 группы сравнения, в основной группе составила 14 (5,1%). Сахарный диабет 2 типа определялся у 1 (1,4%) из обследованных пациенток 1 группы сравнения, у 4 (3,2%) обследованных 2 группы сравнения и у 11 (4,0%) в основной группе. Данные о структуре экстрагенитальной патологии в исследуемых группах представлены на рисунках 10,11 и12.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о низком уровне соматического здоровья обследованных женщин всех возрастных групп. Данные о соматическом здоровье обследованных женщин представлены на рисунке 13.

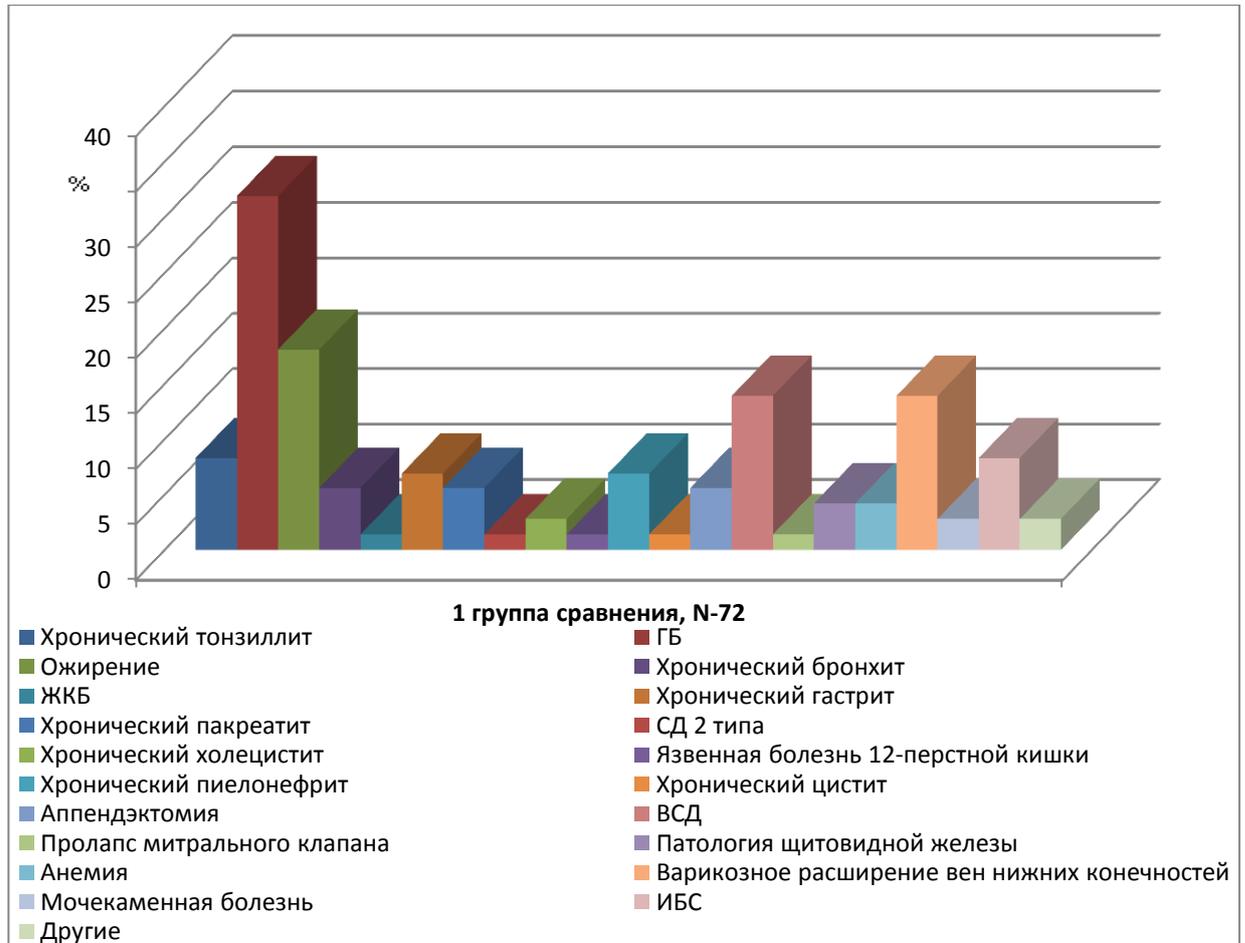


Рисунок 10. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток 1 группы сравнения, N-72.

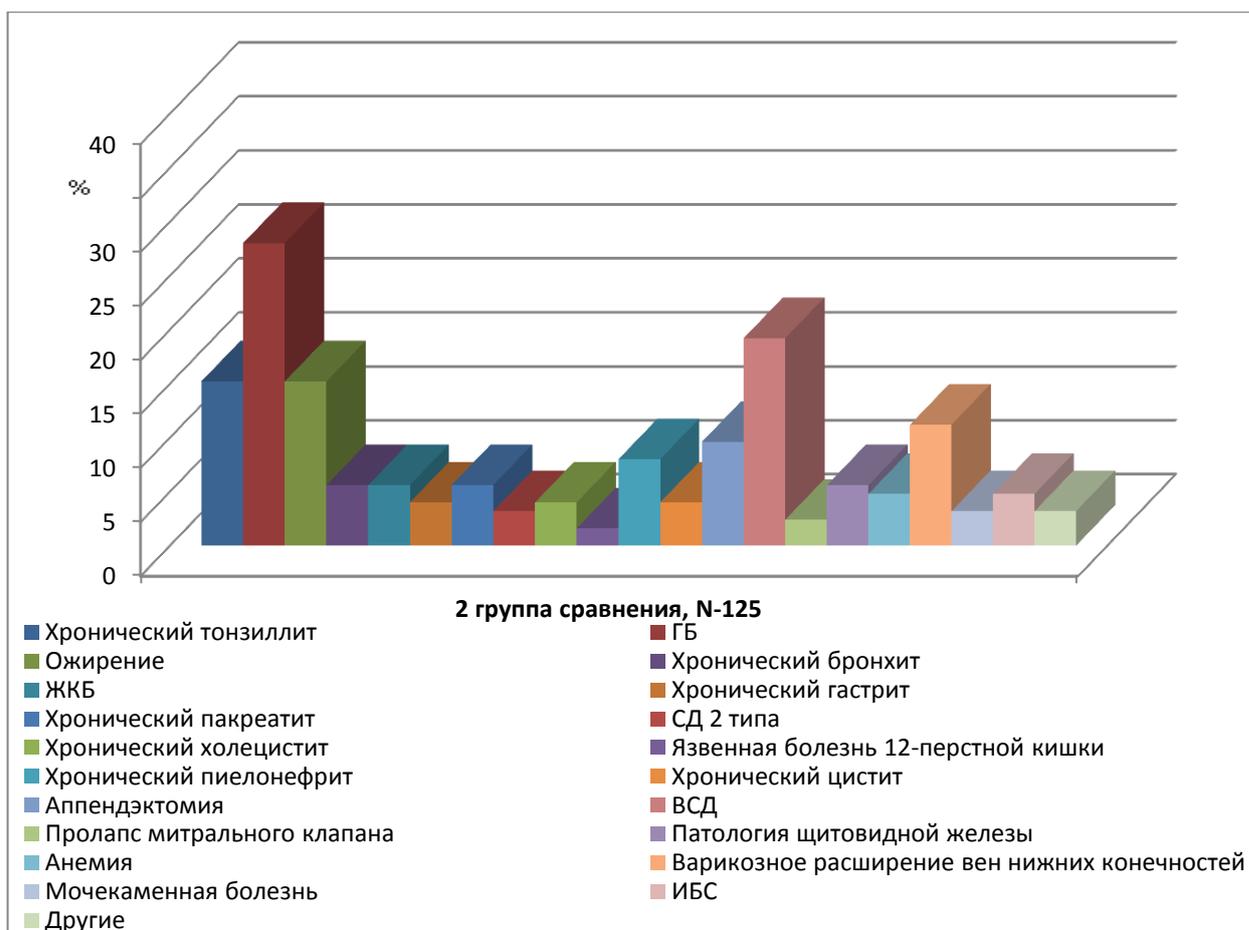


Рисунок 11. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток 2 группы сравнения, N-125.

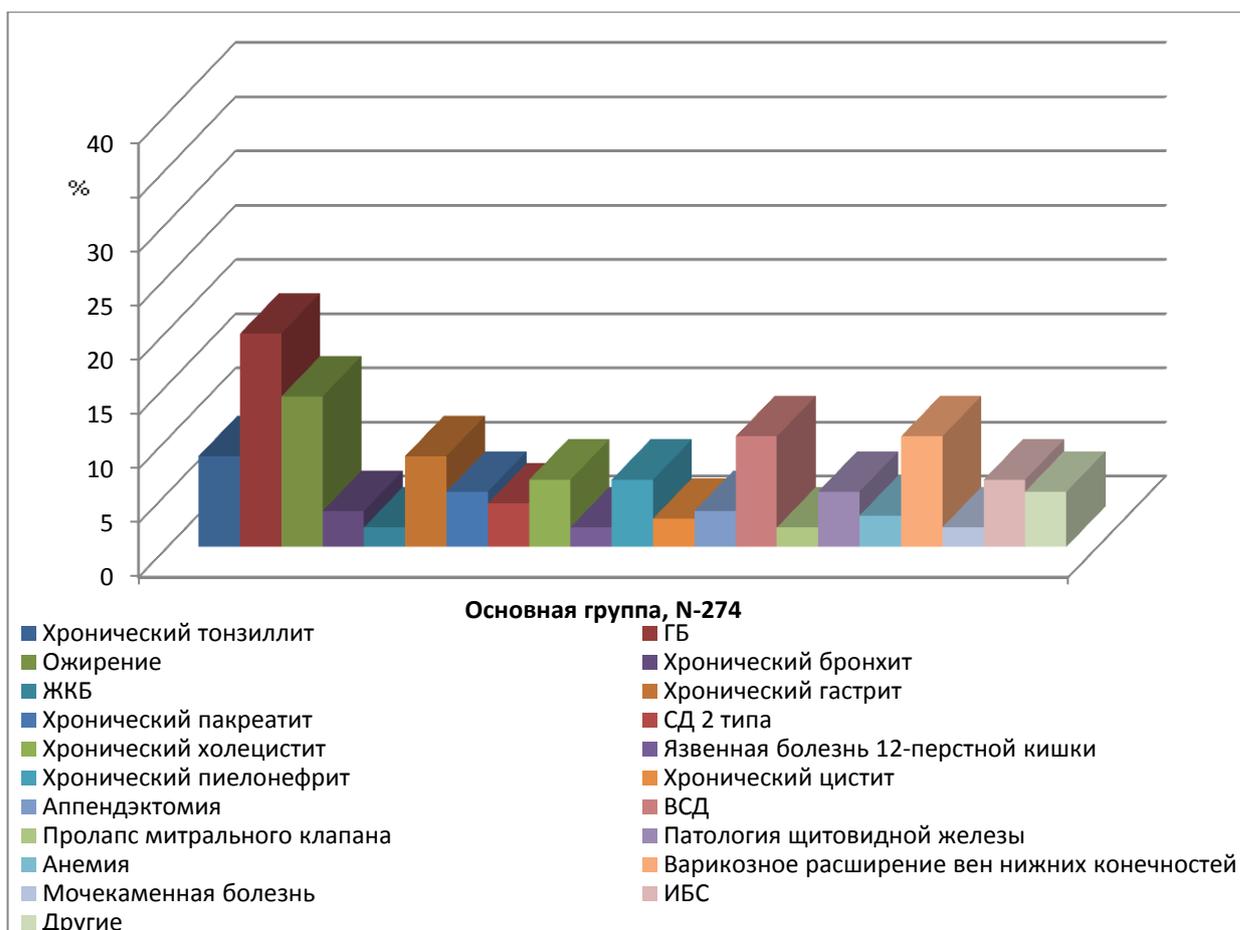


Рисунок 12. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток основной группы, N-274.



Рисунок 13. Показатели соматического здоровья пациенток обследованных групп.

Анализ менструальной функции показал, что возраст менархе в 1 группе сравнения колебался от 9 до 16 лет и в среднем составил $12,1 \pm 0,2$ лет, во 2 группе сравнения – от 10 до 16 лет, в среднем $13,5 \pm 0,2$, а в основной группе – от 10 до 15 лет, в среднем $11,7 \pm 0,2$, что соответствует физиологическим показателям.

Достоверных различий по продолжительности менструального цикла у обследованных пациенток всех групп не выявлено: средняя длительность менструального цикла составила $28,4 \pm 0,4$ дней у пациенток 1 группы сравнения, $26,8 \pm 2,9$ дня у женщин 2 группы сравнения, $27,6 \pm 1,7$ дня у пациенток в основной группе. Однако, только у каждой второй пациентки (41,7% в 1 группе сравнения, 54,1% - во 2 группе сравнения и 42,3% в основной) не было нарушений менструального цикла в анамнезе. Особенности менструальной функции у пациенток обследованных групп представлены на рисунке 14.

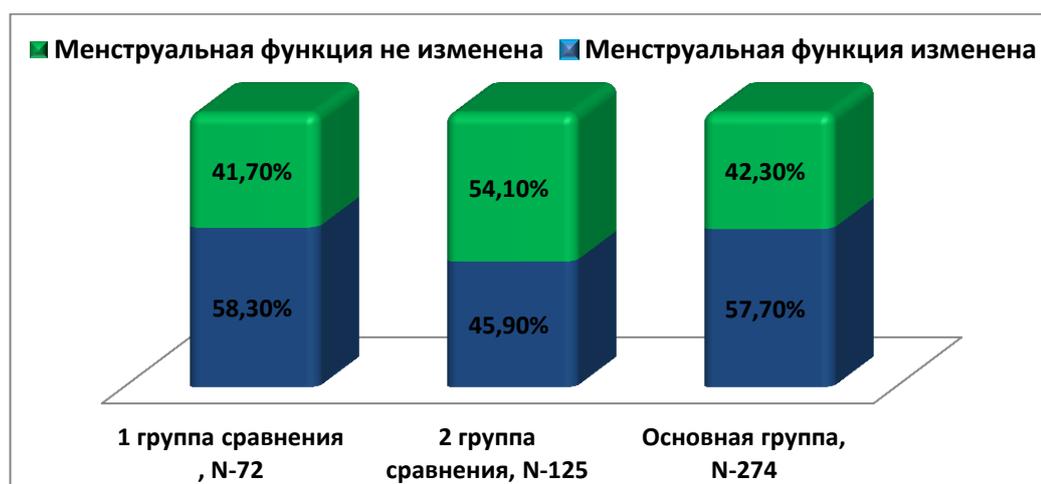


Рисунок 14. Характер менструальной функции исследуемых групп.

Сроки начала половой жизни у пациенток 1 группы сравнения колебались от 14 до 24 лет и в среднем составил $18,3 \text{ лет} \pm 0,33$. Во 2 группе сравнения от 14 до 23 и в среднем составил $17,6 \pm 0,32$. В основной группе от 14 до 23 лет и в среднем составил $17,5 \pm 0,35$. Полученные данные свидетельствуют, что во всех группах обследованных пациенток средний возраст полового дебюта составил 17-18 лет, таким образом, в большинстве случаев начало половой жизни было до вступления в брак.

Характеристика репродуктивной функции обследованных пациенток представлена в таблице № 8.

Таблица №8.

Характеристика репродуктивной функции у пациенток обследуемых групп.

Репродуктивная функция	1 группа сравнения N=72		2 группа сравнения N= 125		Основная группа N= 274	
	Абс. число наблюдений	% наблюдений	Абс. число наблюдений	% наблюдений	Абс. число наблюдений	% наблюдений
Роды	51	70,8	111	88,8	191	69,7
Аборты	41	56,9	84	67,2	162	59,1
Выкидыши	12	16,7	18	14,4	42	15,3

Частота абортов во всех группах оказалась достаточно велика. Так в 1 группе сравнения 41 (56,9%) пациенток имели в анамнезе аборты, во 2 группе сравнения – 84 (67,2%), в основной группе – 162 (59,1%). Причём у каждой пятой (19,4%) пациентки 1 группы сравнения было более 2-х абортов, во 2 группе сравнения у 38 (30,4%) (у каждой третьей пациентки), а в основной группе у 57 (20,8%) Количество абортов на одну пациентку контрольной группы составило от 1 до 10, в среднем - $2,1 \pm 0,3$, в группе сравнения- от 1 до 18 среднее $2,6 \pm 0,5$, в основной группе от 1 до 11 среднее $2,1 \pm 1,6$. Таким образом, несмотря на тот факт, что в среднем на каждую пациентку приходится 2 аборта, но до настоящего времени часть женщин имеют по 10-18 абортов в анамнезе, то есть рассматривают именно хирургическое прерывание нежеланной беременности как метод регуляции рождаемости.

Самопроизвольное прерывание беременности, в том числе и замершие, в 1 группе сравнения имели 12 (16,7%) исследуемых, от 1 до 6 (среднее $2,1 \pm 0,7$). Во 2 группе сравнения – 18 (14,4%) пациенток, от 1 до 2 в среднем $1,4 \pm 0,2$. В основной группе – 42 (15,3%) пациенток, от 1 до 2 в среднем $1,6 \pm 0,5$. Данные о

соотношении родов, абортсв и самопроизвольных выкидышей, замерших беременностей в сравниваемых группах представлены на рисунке 14.

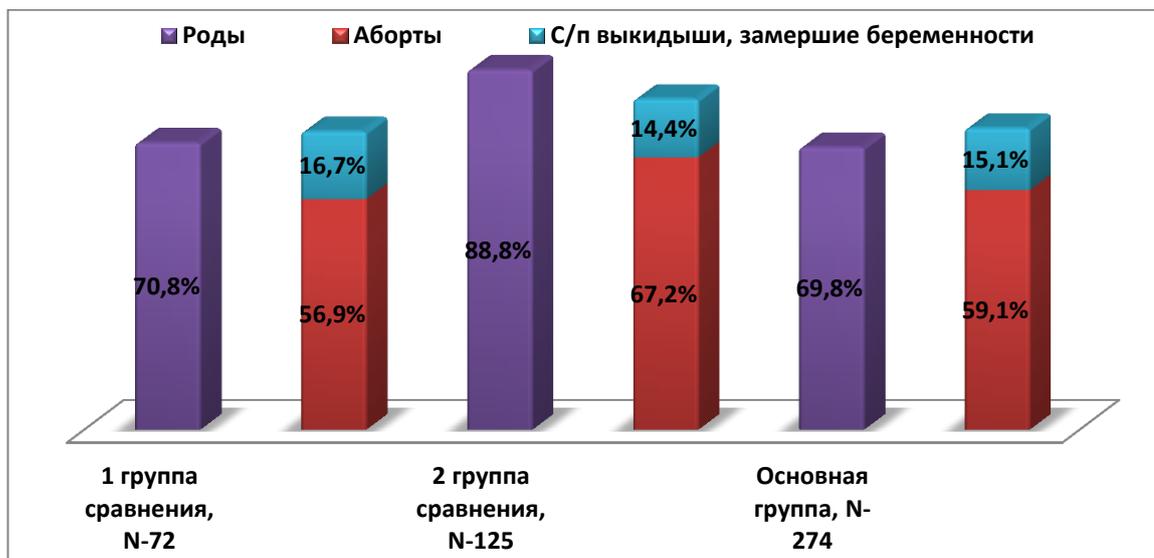


Рисунок 14. Соотношение процента родов, абортсв и самопроизвольных выкидышей, в том числе замерших беременностей в сравниваемых группах.

Обращает на себя внимание высокий процент прерывания беременности по желанию во всех группах более 50%, что является одним из факторов риска возникновения гинекологической патологии в будущем. При анализе характера менструальной функции отмечено, что менархе во всех трёх группах наступило вовремя, при этом нарушение менструальной функции в дальнейшем выявлено практически у каждой второй пациентки всех группах, что может быть обусловлено высокой частотой абортсв.

Несмотря на сложную демографическую ситуацию и разработку правительством России мероприятий, направленных на повышение рождаемости, в среднем количество родов на одну пациентку оказалось меньше, чем количество медицинских абортсв. Так количество родов в 1 группе сравнения составило от 1 до 4 в среднем $1,8 \pm 0,2$, во 2 группе сравнения от 1 до 4 в среднем $1,9 \pm 0,3$, в основной группе – $1,5 \pm 0,6$. А абортсв в 1 группе сравнения от 1 до 10 среднее $2,1 \pm 0,3$, во 2 группе сравнения от 1 до 18 среднее $2,6 \pm 0,5$, в основной группе от 1

до 11 среднее $2,1 \pm 1,6$. Соотношение родов к абортам на каждую пациентку представлено на рисунке 15.

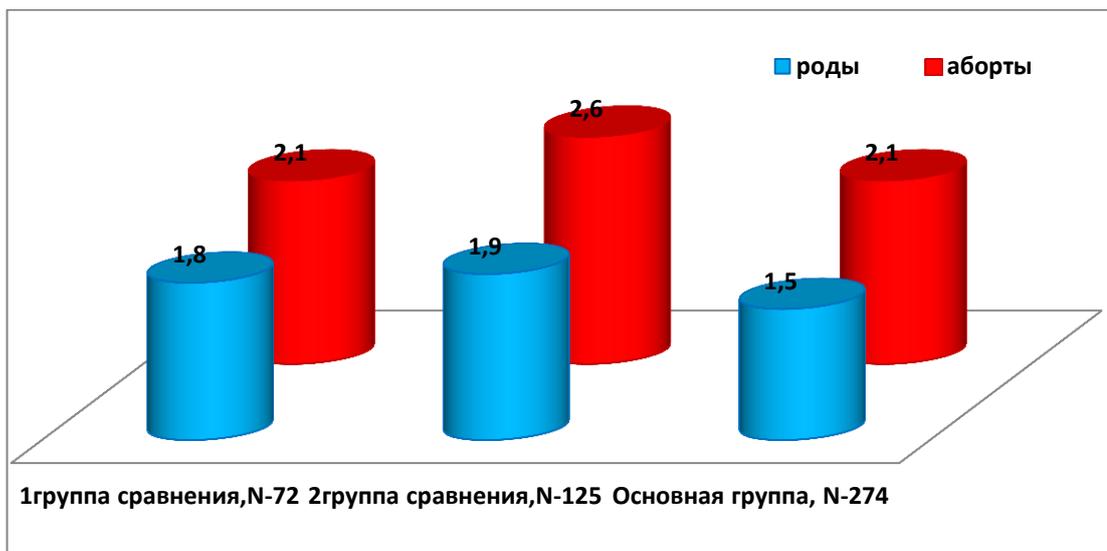


Рисунок 15. Соотношение количества родов к абортam на одну пациентку в исследуемых группах.

Особого внимания заслуживает тот факт, что каждая третья пациентка 1 группы сравнения (21 - 29,2%) и основной группы (79 - 28,8%) не имели родов в анамнезе, а во 2 группе сравнения таких пациенток оказалось 14 (11,2%). Данные о репродуктивной функции представлены на рисунке 13.

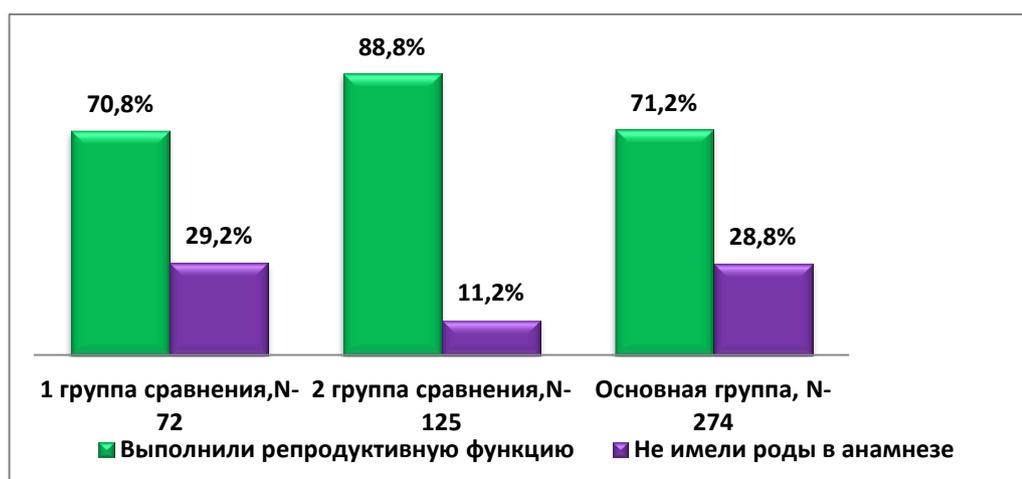


Рисунок 13. Репродуктивная функция обследованных пациенток.

Такая высокая частота бесплодия у пациенток обследованных групп не может быть экстраполирована на популяцию женщин репродуктивного периода, так как

в соответствии с критериями включения в исследования это были пациентки с различной гинекологической патологией, требующей инвазивных методов диагностики и лечения, таких как гистероскопия. Высокая частота бесплодия у пациенток обследованных групп на наш взгляд сопряжена с гинекологической заболеваемостью, структура которой представлена в таблице № 9.

Полученные данные указывают, что в структуре гинекологической патологии обследованных пациенток преобладали воспалительные заболевания. Так, частота эндоцервицита составила 8 (11,1%) в 1 группе сравнения, 16 (12,8%) во 2 группе сравнения, в основной группе 23 (8,4%). Однако, на наличие эрозии шейки матки без уточнения характера поражения шейки матки, указали в 1 группе сравнения 30 (41,7%) пациенток, во 2 группе сравнения – 52 (41,6%), а в основной соответственно – 226 (42,3%). Воспалительные заболевания придатков матки были диагностированы у 21 (29,2%) женщин 1 группы сравнения, 36 (28,8%) во 2 группе сравнения, 88 (32,1%) в основной группе. Среди обследуемого контингента хронический эндометрит был верифицирован у 8 (11,1%) пациенток 1 группы сравнения и у 15 (12,0%) женщин 2 группы сравнения, в основной группе - у 32 (11,7%).

Таблица №9.

Структура гинекологической заболеваемости у пациенток обследуемых групп.

Гинекологические заболевания	1 группа сравнения N=72		2 группа сравнения N= 125		Основная группа N- 274	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эндоцервицит (в анамнезе)	8	11,1	16	12,8	23	8,4
Хронический сальпингоофорит	21	29,2	36	28,8	88	32,1
Хронический эндометрит	8	11,1	15	12,0	32	11,7
Миома матки	19	26,4	31	24,8	74	27,0
Эндометриоз генитальный	7	9,7	14	11,2	24	8,8

Киста яичников (в анамнезе)	8	11,1	16	12,8	28	10,2
Апоплексия яичника (в анамнезе)	2	2,8	8	6,4	5	1,8
Внематочная беременность (в анамнезе)	5	6,9	10	8,0	10	3,7
Сочетание двух и более заболеваний	23	31,9	43	34,4	84	30,7
Эрозия шейки матки (в анамнезе)	30	41,7	52	41,6	116	42,3
Пролапс половых органов	5	6,9	10	8,0	10	3,7
Бесплодие	11	15,3	15	12,0	33	12,0
Фиброзно-кистозная мастопатия	17	23,6	27	21,6	56	20,4

Достаточно высокой оказалась частота выявления миомы матки, которая была выявлена у 19 (26,4%) пациенток 1 группы сравнения и у 31 (24,8%) во 2 группе сравнения, в основной группе 74 (27,0%). Полученные данные свидетельствуют, что миома матки достаточно часто сочеталась с фиброзно-кистозной мастопатией. При этом встречаемость фиброзно-кистозной мастопатии в 1 группе сравнения составила 23,6%, во 2 группе сравнения –21,6%, а в основной группе –20,4%. Структура гинекологической заболеваемости каждой из исследуемых групп представлена на рисунках 16, 17 и 18.

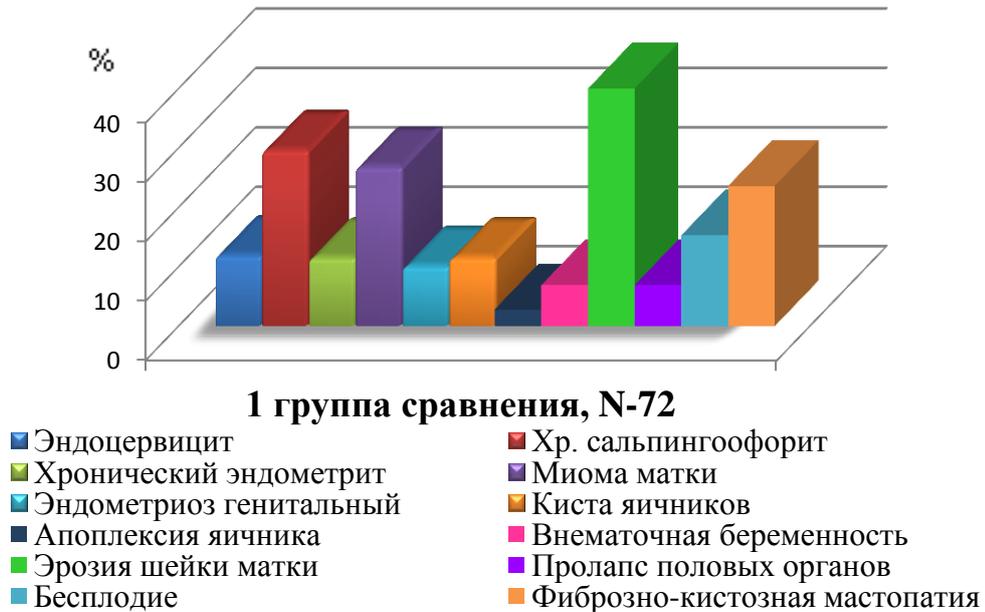


Рисунок 16. Показатели гинекологической заболеваемости у пациенток 1 группы сравнения, N-72.

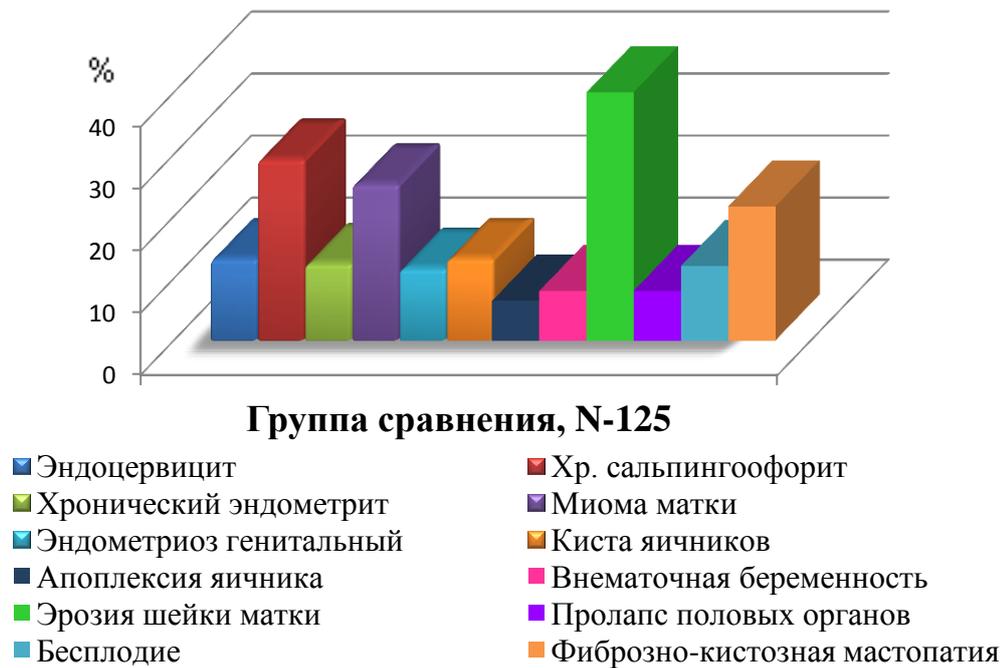


Рисунок 17. Показатели гинекологической заболеваемости у пациенток 2 группы сравнения, N-125.

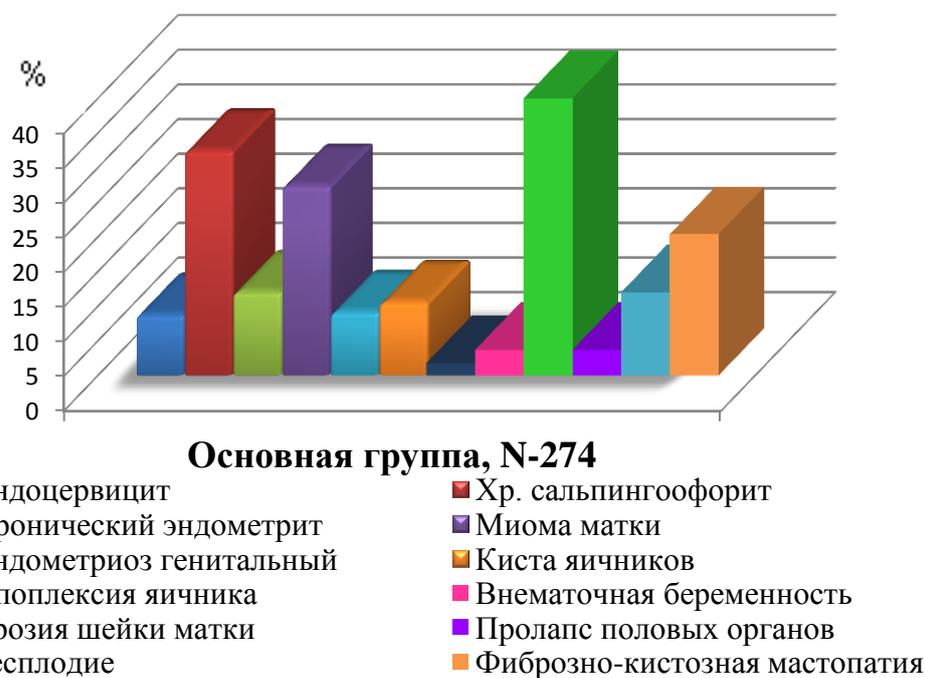


Рисунок 18. Показатели гинекологической заболеваемости у пациенток основной группы , N-274.

Анализ данных показывает, что у каждой третьей пациентки выявлялись сочетания двух и более заболеваний гениталий. Так, среди пациенток 1 группы сравнения они выявлялись у 31,9% пациенток, во 2 группе сравнения у 34,4%, а в основной группе у 30,7%. Таким образом, у каждой третьей пациентки наблюдалось сочетание двух и более гинекологических заболеваний.

3.3. Показания к гистероскопии у пациенток обследованных групп.

Данные исследования свидетельствуют о том, что 58 (80,6%) гистероскопий были выполнены с лечебной целью в 1 группе сравнения, во 2 группе сравнения 92 (73,6%), в основной группе 218 (79,6%). Меньше составила частота диагностической гистероскопии во всех группах: в 1 группе сравнения 14 (19,4%), во 2 группе сравнения 33 (26,4%), в основной группе 56 (20,4%). Полученные данные подтверждают тот факт, что в настоящее время гистероскопия является не только диагностической манипуляцией, а все чаще носит лечебную составляющую. Проведение лечебных манипуляций, таких как выскабливание, удаление полипов значительно повышает риск развития инфекционных осложнений. Данные о соотношении диагностической и лечебной гистероскопии в сравниваемых группах представлены на рисунке 19.

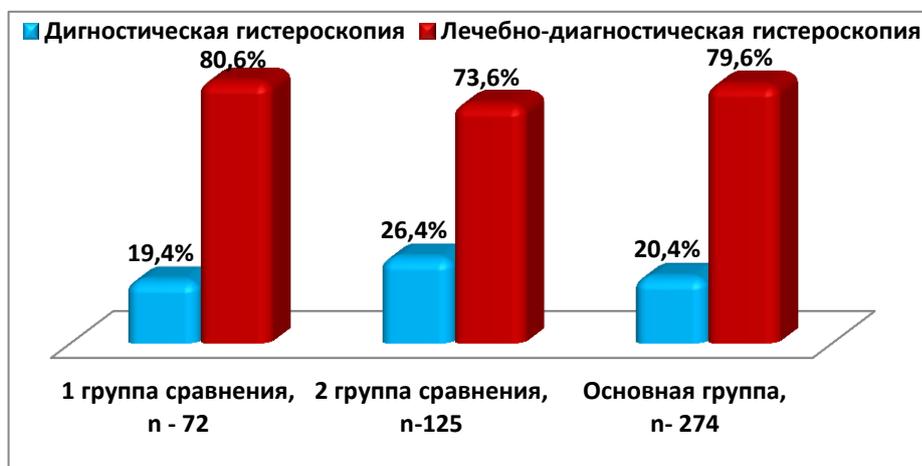


Рисунок 19. Соотношение диагностической и лечебной гистероскопии в сравниваемых группах.

Анализируя полученные данные, следует обратить внимание, что впервые выполненные гистероскопии в 1 группе сравнения составили 62 (86,1%), во 2 группе сравнения – 104 (83,2%), в основной группе – 236 (86,1%). Повторные гистероскопии 10 (13,9%), 21 (16,8%) и 38 (13,9%) соответственно. Данные о

соотношении впервые выполненных и повторных гистероскопий в исследуемых группах представлены на рисунке 20.



Рисунок 20. Соотношения впервые выполненных и повторных гистероскопий в сравниваемых группах.

Структура показаний для гистероскопий у пациенток сравниваемых групп представлена в таблице №10 и на рисунках 21, 22 и 23.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте встречаемости полипов эндометрия. Так в 1 группе сравнения полипы эндометрия составили 20 (27,8%), 33 (26,4%) у пациенток 2 группы сравнения и 75 (27,4%) у пациенток основной группы. Также, отмечалась наиболее высокая встречаемость таких состояний как гиперплазия эндометрия – в 1 группе сравнения составила 13 (18,1%), во 2 группе сравнения – 22 (17,6%) и в основной группе – 51 (18,6%); полипы цервикального канала были выявлены у 9 (12,5%) пациенток 1 группы сравнения, у 12 (9,6%) пациенток 2 группы сравнения и у 31 (11,3%) пациенток основной группы; серозометра диагностирована у 15 (20,8%) обследованных 1 группы сравнения, у 33 (26,4%) 2 группы сравнения и у 68 (24,8%) пациенток основной группы; гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита составила в 1 группе сравнения 7 (9,7%), во 2 группе сравнения – 12 (9,6%), а в основной группе составила 28 (10,2%).

Структура показаний для гистероскопии.

Диагноз	1 группа сравнения n - 72		2 группа сравнения n –125		Основная группа n – 274	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1.Гиперплазия эндометрия	13	18,1	22	17,6	51	18,6
2.Гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита	7	9,7	12	9,6	28	10,2
3.Полипы эндометрия	20	27,8	33	26,4	75	27,4
4. Полип цервикального канала	9	12,5	12	9,6	31	11,3
5.Бесплодие. Взятие диагностического соскоба эндометрия.	3	4,2	6	4,8	9	3,3
6.Субмукозная миома матки	4	5,5	5	4,0	9	3,3
7. Остатки плацентарной ткани после с/п выкидыша	1	1,4	2	1,6	3	1,1
8. Серозометра	15	20,8	33	26,4	68	24,8



Рисунок 21. Структура показаний для гистероскопии в 1 группе сравнения, N-72.



Рисунок 22. Структура показаний для гистероскопии во 2 группе сравнения, N-125.



Рисунок 23. Структура показаний для гистероскопии в основной группе, N-274.

По результатам гистологических исследований после выполнения гистероскопий было выявлено, что совпадение диагнозов до и после операции наблюдалось у 44 (61,1%) в 1 группе сравнения, у 73 (58,4%) во 2 группе сравнения и в основной группе у 198 (72,3%). Различие диагноза в 1 группе сравнения 28 (38,9%), во 2 группе сравнения 52 (41,6%), а в основной группе 76

(27,7%). Данные о частоте совпадения диагнозов до и после гистероскопии представлены на рисунках 24, 25 и 26.

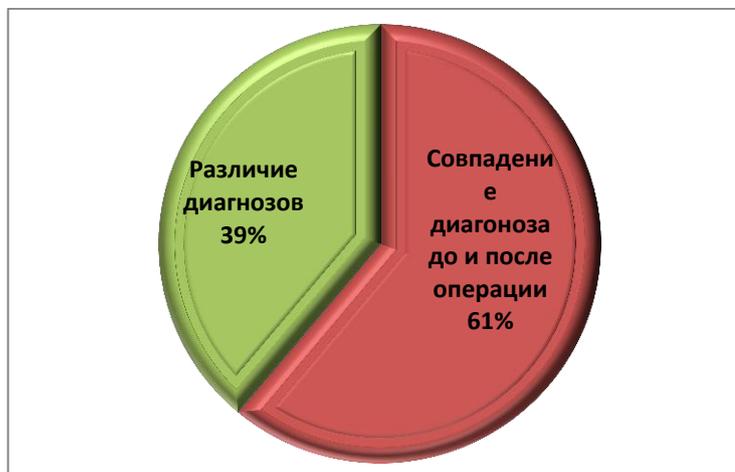


Рисунок 24. Совпадение диагнозов до и после гистероскопии по результатам гистологических исследований в 1 группе сравнения, N-72.

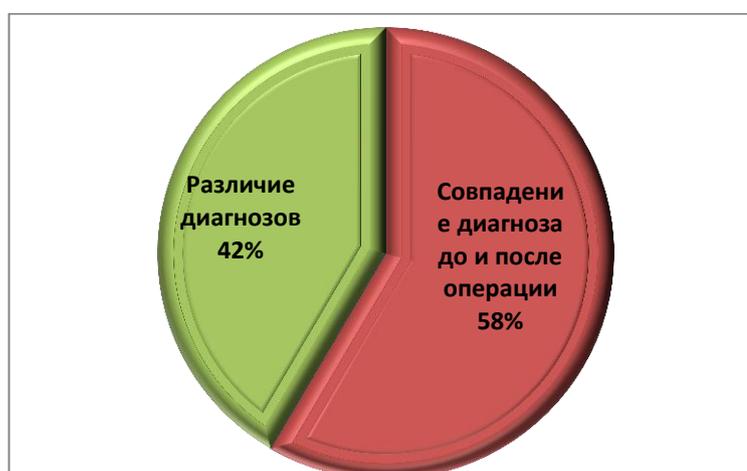


Рисунок 25. Совпадение диагнозов до и после гистероскопии по результатам гистологических исследований во 2 группе сравнения, N-125.

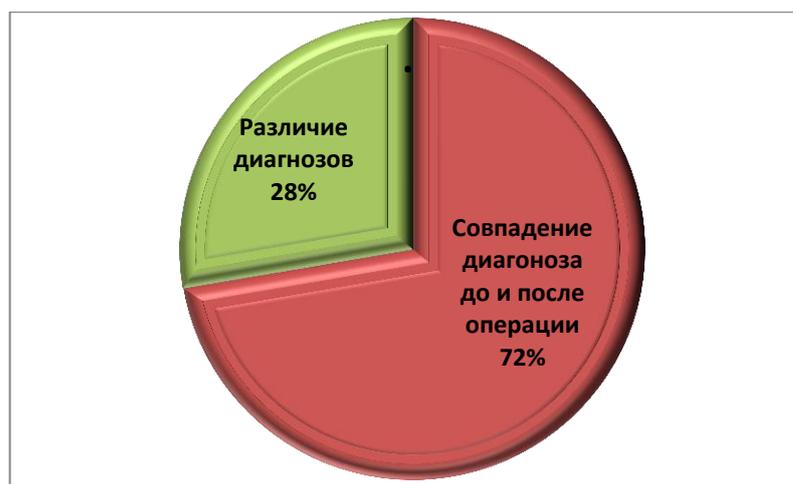


Рисунок 26. Совпадение диагнозов до и после гистероскопии по результатам гистологических исследований в основной группе, N-274.

Кроме того, обращает на себя внимание факт высокой частоты выполнения гистероскопий в перименопаузальном периоде по поводу серозометры, что требует особого обсуждения. В связи с чем, мы решили проанализировать все случаи данной патологии в отдельной главе.

3.4. Серозометра как показание к гистероскопии.

В ходе исследования нами было выявлено 116 пациенток с серозометрой. Так в 1 группе сравнения было 15 пациенток (20,8% в данной группе), во 2 группе сравнения таких пациенток составило 33 (26,4%) человек и в основной соответственно 68 (24,8%) пациенток. Таким образом, практически каждая пятая пациентка, поступившая в стационар для выполнения гистероскопии, была направлена из-за выявленной при УЗИ серозометры. Все пациентки были в периоде постменопаузы. Возраст больных колебался от 53 до 73 лет и в среднем составил $62,8 \pm 1,8$. Причём длительность менопаузы составила от 2 до 19 лет в среднем $11,9 \pm 2,7$. Несмотря на то, что подавляющее большинство обследованных пациенток данной группы были пенсионного возраста, более 40% из них продолжали работать.

Большинство (82,4%) пациенток с серозометрой имели в анамнезе медицинские аборт, причём у каждой третьей (30%) пациентки было более 2-х абортов. Среднее количество абортов на одну пациентку составило $2,1 \pm 0,3$ (от 1 до 10). Количество родов в анамнезе у пациенток колебалось от 1 до 4 и в среднем составило $1,8 \pm 0,2$.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что большинство женщин с серозометрой не имеют никаких жалоб. Всем пациенткам диагноз серозометра был поставлен на основании данных УЗИ малого таза, которое проводилось с профилактической целью. У большинства (81,8%) пациенток гистероскопия выполнялась впервые, повторное внутриматочное вмешательство в виде гистероскопии было у (18,2%). Единственным показанием для госпитализации и выполнения гистероскопии серозометра была у 90,5%. У одиннадцати пациенток выявлена сочетанная патология: у 8 пациенток был

выявлен во время УЗИ также полип (5– полип эндометрия, 3– полип цервикального канала) и у 3 - гиперплазия эндометрия.

Учитывая возраст и длительность менопаузы более 10 лет у большинства пациенток выполнение гистероскопии было сопряжено с определенными техническими трудностями в связи с инволютивными процессами в матке. Всем пациенткам проводилась профилактика инфекционных осложнений путем внутривенного введения антибиотика (цефалоспорина 2 поколения) за 30 минут до операции. В послеоперационном периоде всем назначались гемостатики (этамзилат натрия 12,5% - 2,0 2 р/д в/м). Дополнительно 15 (12,9%) пациенток с высоким риском развития инфекционных осложнений получали курс антибактериальной терапии (цефтриаксон 1,0- 1/2 р/д в/м – 4 дня, или амикацин 1,5 – 1 р/д в/м – 3 дня). Тем не менее, у двух (1,72%) пациенток данной группы отмечался субфебрилитет в течение трех суток после выполнения гистероскопии, что было расценено как проявление инфекционного осложнения и проведен курс антимикробной терапии.

По данным историй болезней у 97,4% пациенток послеоперационный период протекал без осложнений. Длительность пребывания в стационаре была от 2 до 7 дней, средний койко-день составил $4,18 \pm 0,1$ койко-дня.

Оправданность выполнения внутриматочного вмешательства у пациенток не имеющих жалоб при длительной менопаузе определяется онконастороженностью. Всем пациенткам проведено гистологическое исследование, результаты которого приведены в таблице №11.

**Результаты гистологического исследования у
пациенток с диагнозом «серозометра».**

Гистологический диагноз	Абсолютное число, n- 116	%
Синехии полости матки	60	51,7
Атрофия эндометрия	44	37,9
Железисто-фиброзный полип эндометрия	6	5,2
Полип цервикального канала	4	3,5
Аденокарцинома	2	1,7

Результаты гистологического исследования свидетельствуют, что в подавляющем большинстве случаев (89,6%) патологии внутриматочной выявлено не было, наличие синехий полости матки и атрофии эндометрия в постменопаузальном периоде являются физиологическим состоянием. В тоже время выскабливание атрофичного эндометрия и разрушение синехий могут провоцировать кровомазанья и стать причиной осложнений после операции. При УЗИ был диагностирован полип в восьми случаях, при выполнении гистероскопии – в десяти. По данным гистологического исследования полипы имели доброкачественный характер. На сегодняшний день не вызывает ни у кого сомнения то, что полноценное удаление полипа эндометрия (с базальным слоем эндометрия в месте локализации полипа) возможно только при использовании гистероскопического оборудования.

Особое внимание следует обратить на трех пациенток, у которых помимо серозометры была выявлена гиперплазия эндометрия. У одной из этих пациенток диагноз гиперплазии не подтвердился, на фоне атрофичного эндометрия выявлен полип эндометрия. У двух пациенток подтверждена гиперплазия эндометрия и по данным гистологического исследования диагностирована аденокарцинома.

Следует отметить, что наличие гиперплазии эндометрии в постменопаузальном периоде является показанием к гистероскопии вне зависимости от наличия или отсутствия серозометры. В тоже время, ни у одной из пациенток с изолированной серозометрой злокачественного процесса эндометрия не было выявлено.

Результаты проведенного исследования и данные гистологического исследования указывают на низкую диагностическую ценность ультразвуковых признаков серозометры для своевременного выявления патологии эндометрия в постменопаузальном периоде. Ни в одном случае изолированной серозометры заболеваний выявлено не было. В тоже время, выполнение внутриматочного вмешательства на фоне атрофичного эндометрия следует признать нецелесообразным, так как несет ряд негативных последствий для пациентки. Кроме того, это сопряжено с неоправданной госпитализацией и необоснованной фармакологической нагрузкой.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что серозометра не является самостоятельной гинекологической патологией, а лишь отражает определенные изменения в полости матки, фиксированные при ультразвуковом исследовании. В данной ситуации целесообразно динамическое ультразвуковое наблюдение. Показанием к гистероскопии у женщин в постменопаузе может служить сочетание серозометры с гиперплазией эндо- и или миометрия, полипом эндометрия или цервикального канала, наличие факторов высокого риска по развитию злокачественных новообразований гениталий.

3.5. Ведение пациенток группы сравнения.

Все пациентки 1 группы сравнения и 2 группы сравнения поступали в стационар для выполнения гистероскопии в плановом порядке после проведенного обследования в амбулаторных условиях в соответствии с приказом № 572-н.

Все пациентки группы сравнения были разделены в зависимости от методов профилактики инфекционных осложнений.

Всем пациенткам 1 группы сравнения выполнялась гистероскопия в подавляющем большинстве случаев в день поступления ($0,4 \pm 0,1$ койко-день) без предварительной профилактики инфекционных осложнений. После выполнения гистероскопии все пациентки этой группы получали курс комплексной антимикробной терапии в течении 2-6 дней, в среднем $4,8 \pm 0,2$ дня. Согласно данных историй болезней и листов назначений с профилактической целью назначались цефотаксим 2,0 - 1 раз в день внутримышечно, гентамицин 80 мг. - 2 раза в день внутримышечно, или доксициклин 0,2 внутривенно 1 раз в день, или ципрофлоксацин 100,0 – 2 раза в день внутривенно. Кроме того всем проводилась гемостатическая терапия (этамзилат 12,5% - 2,0 - 2 раза в день внутримышечно) и утеротоническая терапия (окситоцин 1,0 – 2 раза в день внутримышечно). В комплекс лечебных назначений включались также противогрибковые препараты (итраконазол внутрь 1 капсула – 2 раза в день – 3 дня, или флуконазол внутрь 150 мг. однократно) и хилак форте по 30 капель внутрь – 3 раза в день.

Таким образом, в 1 группе сравнения каждая пациентка получала от 4 до 10 препаратов, в среднем $5,3 \pm 0,1$.

Всем пациенткам 2 группы сравнения проводилась профилактика инфекционных осложнений путем внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорины 2 поколения) за 30 минут до

операции. Операция выполнялась в основном в день поступления и средний койко-день до гистероскопии составил $1,1 \pm 0,5$ койко-день. В послеоперационном периоде назначались гемостатики (этамзилат натрия 12,5% - 2,0 2 раза в день внутримышечно), утеротоники (окситоцин 1,0 – 1 раз в день внутримышечно). Фармакологическая нагрузка обследуемых женщин 2 группы сравнения составила от 1 до 4 препаратов, в среднем $2,5 \pm 0,1$ на одну пациентку. Данные о фармакологической нагрузке в сравниваемых группах представлены на рисунке 27.



Рисунок 27. Фармакологическая нагрузка на одну пациентку в сравниваемых группах.

Пациентки 1 группы сравнения находились в стационаре от 2 до 7 койко дней, средняя длительность пребывания составила $4,8 \pm 0,1$ койко день, во 2 группе сравнения от 3 до 10 койко дней, средняя длительность $5,2 \pm 0,2$ койко день. Данные по длительности пребывания пациенток обследованных групп приведены в таблице №12.

Длительность пребывания в стационаре пациенток сравниваемых групп.

	1 группа сравнения, n – 72			2 группа сравнения, n – 125		
	Абсолютное число			Абсолютное число		
	минимум	максимум	среднее	минимум	максимум	среднее
Предоперационный койко-день	0	3	1,1±0,5	0	3	0,4±0,1
Послеоперационный койко-день	1	6	2,9±0,1	2	10	4,8±0,2
Всего койко-день в стационаре	1	7	4,1±0,1	3	10	5,2±0,2

Пациентки 1 группы сравнения находились в стационаре от 2 до 7 дней, средний койко-день составил $4,2 \pm 0,1$. У 3 (4,2%) пациенток 1 группы сравнения наблюдались послеоперационные инфекционные осложнения, которые проявились в виде подъёма температуры. У двух пациенток двукратный подъём температуры на 1 сутки до $38,4^{\circ}\text{C}$ с полипозом эндометрия, в анамнезе одна пациентка имела 2 хирургических медицинских аборта и одну неразвивающуюся беременность, а вторая пациентка 4 хирургических медицинских аборта. У третьей пациентки на 2 сутки до $37,9^{\circ}\text{C}$ с диагнозом гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита, в анамнезе у данной пациентки 3 хирургических медицинских аборта и гистероскопия по поводу гиперплазии эндометрия выполнялась повторно.

Пациентки 2 группы сравнения находились в стационаре от 3 до 10 дней, средний койко-день составил $5,2 \pm 0,2$. У 15 (12,0%) пациенток 2 группы сравнения наблюдались послеоперационные инфекционные осложнения, которые проявились в виде подъёма температуры от $37,7^{\circ}\text{C}$ до $38,5^{\circ}\text{C}$. Причём у 11

(8,8%) пациенток повышение температуры тела было неоднократное до 38,5°C. Необходимо отметить, что неоднократное повышение температуры было у 3 пациенток со вторичным бесплодием при взятии диагностического соскоба, в результате данных гистероскопии и гистологического исследования диагностирован хронический эндометрит; у 1 пациентки с остатками плацентарной ткани после самопроизвольного выкидыша; у 4 пациенток с полипозом эндометрия и у 3 пациенток с серозометрой сочетанной с полипом эндометрия. При этом у всех 11 (8,8%) пациенток с неоднократным повышением температуры после гистероскопии в анамнезе было более двух инструментальных прерываний беременности по желанию.

Однократное повышение температуры наблюдалось у 4 (3,2%) пациенток 2 группы сравнения, из них у 1 пациентки на 2 сутки 37,7°C с диагнозом вторичное бесплодие, хронический эндометрит, в анамнезе данная пациентка имела один аборт; у 2 пациенток на 1 сутки до 38,0°C с диагнозом полипоз эндометрия и у одной пациентки на 1 сутки до 37,9°C с гиперплазией эндометрия на фоне хронического эндометрита.

Таким образом, во второй группе сравнения частота инфекционных осложнений оказалась в 3 раза чаще, чем у пациенток, получавших курсовую антимикробную профилактику. В то же время, следует отметить, что проведение курса антибиотиков также не обеспечивает 100% эффективности, при этом фармакологическая нагрузка была в два раза выше. Особое внимание в настоящее время уделяется развитию антибиотикорезистентности при широком использовании антибиотиков с профилактической целью, резко снижая возможности антибиотиков в случаях манифестации острой воспалительной реакции. Проведенные нами исследования подтверждают высокий уровень антибиотикорезистентности в популяции, о чем свидетельствуют приведенная антибиотикограмма обследованных пациенток на рисунке 28.

Анализ №232983

Бактериологическое исследование на урогенитальную микрофлору. При обнаружении патогенной микрофлоры в количестве не ниже 4 степени - составление антибиотикограммы.

Исследование	Результат	Референсные значения	Ед. изм.
Краткое заключение	<выделены микроорганизмы>		
Комментарий микробиолога	---		
Диагноз	Обследование		

Дата выполнения: 15.12.2015 15:39 / Ткачева О. В. /

Микроорганизм	Концентрация	Ед. измерения
Enterococcus sp.	1,0E+04	КОЕ/мл
Lactobacillus sp.	1,0E+05	КОЕ/мл

Антибиотикограмма*

	Enterococcus sp.	Lactobacillus sp.	
Амикацин	R		
Амоксициллин	S		
Амоксициллин/Клавулановая кислота	S		
Бактериофаг коли-протейный жидкого	R		
Ванкомицин	S		
Доксициклин	R		
Интести-бактериофаг	R		
Кларитромицин	R		
Клиндамицин	R		
Левомецетин	R		
Левофлоксацин	R		
Меропенем	S		
Пиобактериофаг поливалентный (пиополифаг; секстафаг)	R		
Рокситромицин	R		
Цефазолин	R		
Цефепим	R		
Цефоперазон	R		
Цефотаксим	R		
Цефтазидим	R		
Цефтриаксон	R		
Цефуроским	R		

ООО "ММЦ "ДИАЛАЙН", лицензия № ЛО-34-01-002761 от 03.12.2015 г.
 Подрядчик: ООО «КДЛ «ДИАЛАЙН»

После исследования Вы получили данный результат. Обращаем Ваше внимание, что этот результат предназначен для Вашего лечащего

Рисунок 28. Антибиотикограмма пациентки 1 группы сравнения, К., 36 лет.

Полученные данные указывают на необходимость учитывать факторы риска развития инфекционных осложнений у каждой пациентки индивидуально, что позволит минимизировать частоту инфекционных осложнений после гистероскопии, избежав при этом в ряде случаев необоснованного назначения антибиотиков. Учитывая, что значительная роль в реализации воспалительного процесса принадлежит системе иммунной защиты организма пациентки, на наш взгляд перспективным является использовать соответствующие показатели с целью разработки факторов риска инфекционных осложнений после гистероскопии.

3.6. Результаты специальных методов исследования пациенток группы сравнения.

С целью определения факторов риска инфекционных осложнений после гистероскопии у женщин, нами были проведены исследования 125 пациенток 2 группы сравнения. У 15 пациенток были диагностированы воспалительные осложнения. Проведен сравнительный анализ некоторых факторов иммунологической реактивности, вовлеченных в ранний ответ на микробные стимулы. У всех пациенток данной группы проводился анализ общего анализа крови с лейкоцитарной формулой и рассчитывался коэффициент индивидуальной вероятности развития осложнений (ИВО). У 44 пациенток нами изучена экспрессия TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови как паттерн-распознающих рецепторов, связывающих последовательности многих микроорганизмов, являющихся причиной воспалительных заболеваний женской половой сферы, у женщин с различной внутриматочной патологией, поступивших на плановую гистероскопию.

Связи риска развития осложнения с какими-либо эритроцитарными и тромбоцитарными показателями нами выявлены не были.

Вместе с тем со стороны показателей белой крови были выявлены некоторые закономерности. Показатели субпопуляционного состава лейкоцитарной формулы 2 группы сравнения приведены в таблице № 13.

Показатели субполюционного состава лейкоцитарной формулы 2 группы сравнения.

Показатель	Абсолютное количество, *10 ⁹ кл/л			Относительное количество, %		
	I	II	p	I	II	p
Лейкоциты	6,3±1,72	9,4±0,56	0,53	-	-	-
ПЯН	0,274± 0,149	0,757± 0,154	0,001	4,42±1,99	8,01±1,41	0,001
СЯН	3,809± 11,97	5493,3± 700,1	0,001	60,7±8,06	58,3±6,47	0,001
Моноциты	271,5± 159,8	0,942± 0,386	0,001	4,38±2,1	5,35±4,18	0,001
Лимфоциты	1,754± 0,742	2,161± 0,638	0,046	28,7±8,6	23,2±7,13	0,02
Эозинофилы	0,102± 0,068	0,161± 0,069	0,044	-	-	-
Базофилы	0,072± 0,029	0,093± 0,007	0,041	1,2±0,55	1,3±0,9	0,041
СОЭ	0,012± 0,005	0,021± 0,007	0,001	-	-	-
I - Без осложнений						
II - С осложнениями						

При анализе показателей общего анализа крови зависимости было отмечено, что у 66,4% (83 из 125 обследованных пациенток) больных все показатели ОАК находились в пределах физиологической нормы. При этом и у 26,7% (у 4 из 15 пациенток с инфекционными осложнениями) женщин с осложнениями ОАК также был в пределах нормы.

Так, при исходном количестве лейкоцитов менее 8,1 *10⁹кл/л осложнения отсутствовали у всех женщин (93/125), в то время как при более высоких значениях лейкоцитов осложнения составили 46,9% (у 15 из 32 пациенток).

Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с количеством лейкоцитов $8,1 \cdot 10^9$ кл/л и более встречалась с одинаковой частотой как при нормальном исходном уровне 34,4(11/32), так и при лейкоцитозе 42,8%, (9/21, $p=0,053$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений после гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном количестве лейкоцитов не менее $8,1 \cdot 10^9$ кл/ли составляет RR39,4 [95% CI6,0; 817,2].

Следовательно, можно рассматривать абсолютное количество лейкоцитов более $8,1 \cdot 10^9$ кл/л. ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

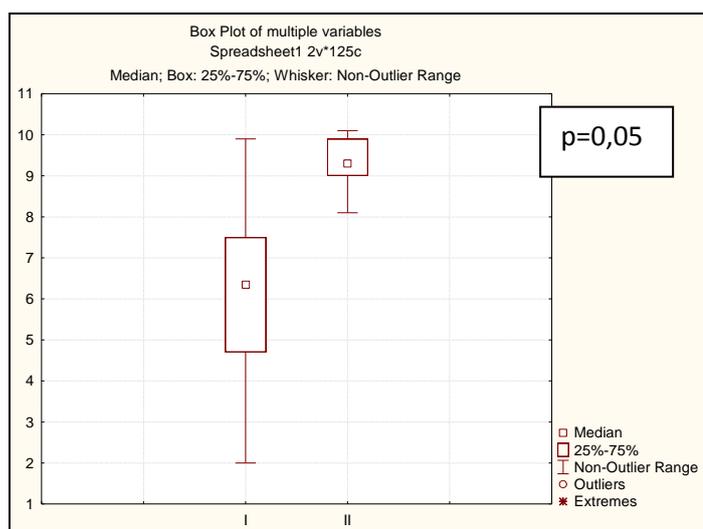


Рисунок 29. Количество лейкоцитов у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии)

При сравнении относительных и абсолютных показателей субпопуляций лейкоцитов нами были получены следующие результаты.

Так, при исходном относительном количестве ПЯН менее 6,0% осложнения отсутствовали практически у всех женщин (96/125), в то время как при более высоких значениях осложнения развивались у каждой второй и составили 51,7% (у 15 из29). Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с

относительным количеством ПЯН на уровне 6,0% встречалась 20,7% (6/29), а при повышенных показателях 46,2% (12/26, $p < 0,001$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном относительном количестве ПЯН не менее 6,0% и составляет RR5,8 [95% CI3,03; 8,14].

Таким образом можно предположить, что относительное количество ПЯН более 6,0% является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

При анализе данных абсолютного количества ПЯН, получили следующие данные. При исходном абсолютном количестве ПЯН менее $0,10 \cdot 10^9$ кл/л осложнения отсутствовали у подавляющего большинства женщин (99/125), в то время как при более высоких значениях составили 20,5% (15/73). Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с абсолютным количеством ПЯН $0,10 \cdot 10^9$ кл/л и более при нормальном исходном уровне встречалась 1,4% (1/73), так при повышенном абсолютном количестве ПЯН 19,4% (14/72, $p < 0,001$).

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном абсолютном количестве ПЯН не менее $0,10 \cdot 10^9$ кл/л и составляет RR9,3 [95% CI5,2; 10,9].

Следовательно, мы считаем возможным рассматривать абсолютное количество ПЯН более $0,10 \cdot 10^9$ кл/л. ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

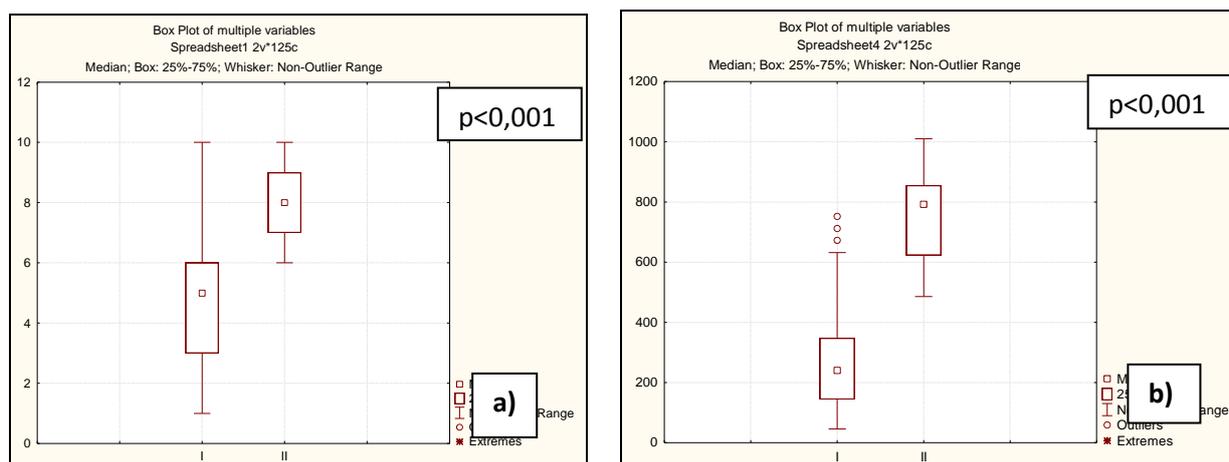


Рисунок 30. Количество ПЯН у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии, а)-относительное количество ПЯН, б)-абсолютное количество ПЯН).

Достоверных различий по относительному количеству сегментоядерных нейтрофилов в зависимости от осложнений в послеоперационном периоде выявлено не было ($p=0,29$).

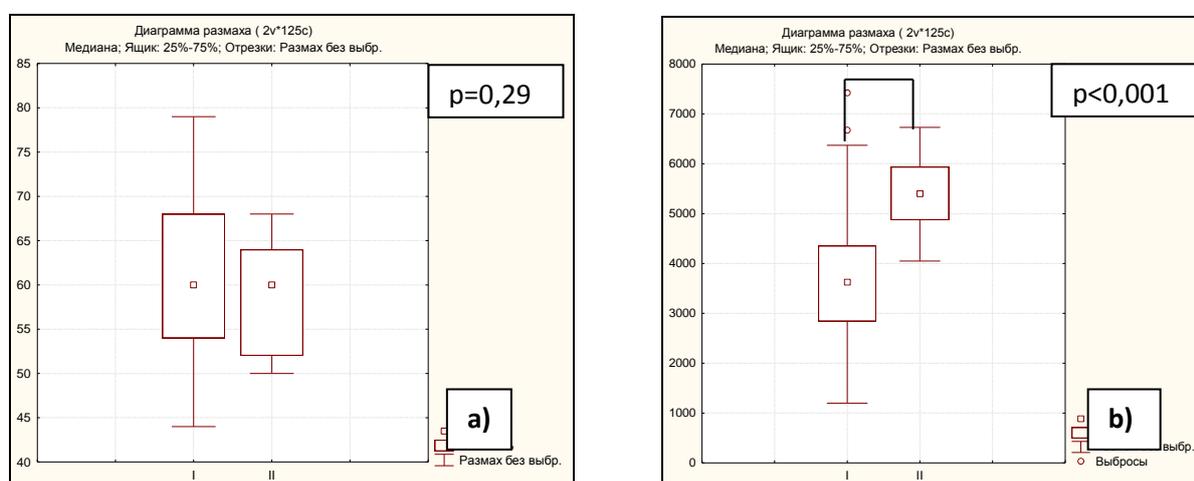


Рисунок 31. Количество сегментоядерных нейтрофилов у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии а)-относительное количество СЯН, б)-абсолютное количество СЯН).

Так, при исходном абсолютном количестве сегментоядерных нейтрофилов менее $4,05 \cdot 10^9$ кл/л осложнения отсутствовали у всех женщин (69/125), в то время как при более высоких значениях составили 26,8% (15/56). Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с абсолютным количеством сегментоядерных нейтрофилов $4,05 \cdot 10^9$ кл/л и более при нормальном исходном уровне встречалась 51,8% (29/56), а при повышенных показателях 40,7% (11/27, $p < 0,001$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном абсолютном количестве сегментоядерных нейтрофилов не менее $4,05 \cdot 10^9$ кл/ли составляет RR16,5 [95% CI2,45; 343,0].

Следовательно, абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов более $4,05 \cdot 10^9$ кл/л является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

Таким образом, можно предположить что увеличение числа нейтрофилов в крови может быть связано с повреждением тканей, в частности во время гистероскопии, а также может быть связано с локальным воспалением, которое может присутствовать при внутриматочной патологии.

При исходном относительном количестве моноцитов менее 4%, осложнения отсутствовали у всех женщин (63/125), в то время как при более высоких значениях составили 24,2% (15/62). Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с относительным количеством моноцитов 4% более встречалась с одинаковой частотой как при нормальном исходном уровне 83,9% (52/62) так и при повышенном уровне 70,0% (7/10, $p < 0,001$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном относительном количестве моноцитов не менее 4%, и составляет RR4,47 [95% CI1,26; 19,6].

Таким образом, мы предполагаем, что относительное количество более 4% является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

При исходном абсолютном количестве моноцитов менее $0,20 \cdot 10^9$ кл/л, осложнения отсутствовали у всех женщин (45/125), в то время как при более высоких значениях составили 18,8% (15/80). Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с абсолютным количеством моноцитов $0,20 \cdot 10^9$ кл/л. и более встречалась с одинаковой частотой как при нормальном исходном уровне 80,0% (64/80) так и при повышенном уровне 62,5% (10/16, $p < 0,001$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном абсолютном количестве моноцитов не менее $0,20 \cdot 10^9$ кл/л, и составляет RR4,49 [95% CI1,05; 28,6].

Следовательно, абсолютное количество моноцитов более $0,20 \cdot 10^9$ кл/л. является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

Таким образом, анализируя полученные данные о моноцитах можно предположить, что риск осложнений после гистероскопии повышается у пациенток, которые перед госпитализацией перенесли инфекционное заболевание.

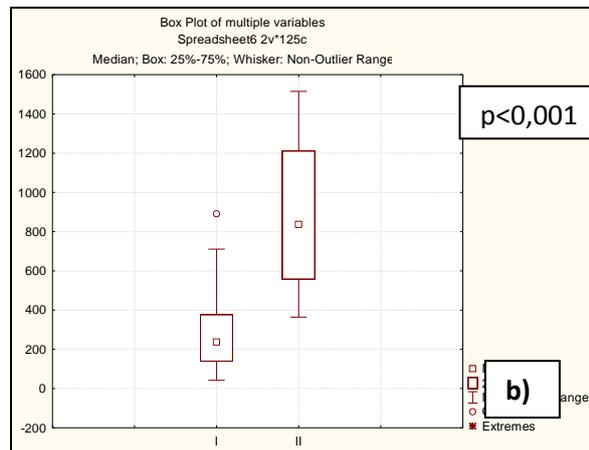
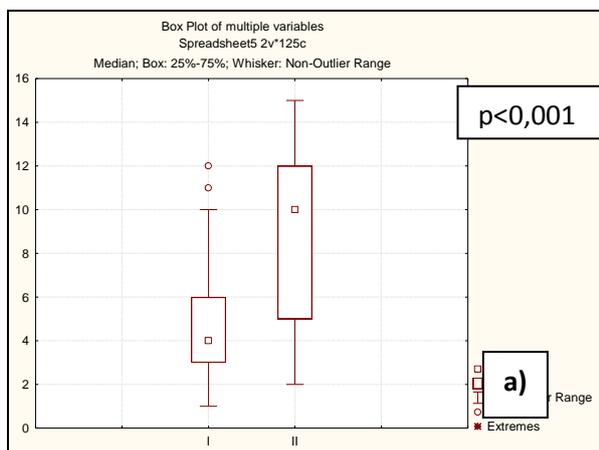


Рисунок 32. Количество моноцитов у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии, а)-относительное количество моноцитов, б)-абсолютное количество моноцитов).

При исходном относительном количестве лимфоцитов более 32% осложнения отсутствовали у всех женщин (51/125), в то время как при меньших значениях составили 20,3% (15/74). Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с относительным количеством лимфоцитов 32% встречалась 35,1% (26/74), а при количестве лимфоцитов менее 32% 27,1% (12/48, $p=0,02$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном относительном количестве лимфоцитов не более 32% и составляет RR4,7 [95% CI1,08; 30,0]. Следовательно, относительное количество лимфоцитов менее 32% является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений у больных перенесших гистероскопию. Можно предположить, что причиной инфекционных осложнений у таких пациенток является недостаточность иммунного ответа, нарушающая физиологическое течение послеоперационного периода. В тех случаях, когда ассоциируется с абсолютной лимфопенией. В противном случае снижение относительного количества лимфоцитов может быть за счет увеличения количества других клеток.

При исходном абсолютном количестве лимфоцитов менее $1,88 \cdot 10^9$ кл/л осложнения отсутствовали у всех женщин (72/125), в то время как при более высоких значениях составили 28,3% (15/53). Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с количеством лимфоцитов $1,88 \cdot 10^9$ кл/л и более встречалась при нормальном исходном уровне (73,6%, 39/53), а при лимфоцитозе 42,8% (96/14, $p<0,001$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при

исходном количестве лейкоцитов не менее $1,88 \cdot 10^9$ кл/л и составляет RR 4,49 [95% CI,14; 13,1]. Следовательно можно предположить, что абсолютное количество лимфоцитов более $1,88 \cdot 10^9$ кл/л. является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений у больных перенесших гистероскопию. Учитывая, что лимфоциты принимают участие в иммунном ответе на инфекцию, можно предположить, что пациентки с хроническими заболеваниями склонны к развитию осложнений в послеоперационном периоде с абсолютным количеством лимфоцитов более $1,88 \cdot 10^9$ кл/л. Возможно, увеличение абсолютного количества лимфоцитов имеет место у женщин с их функциональной несостоятельностью.

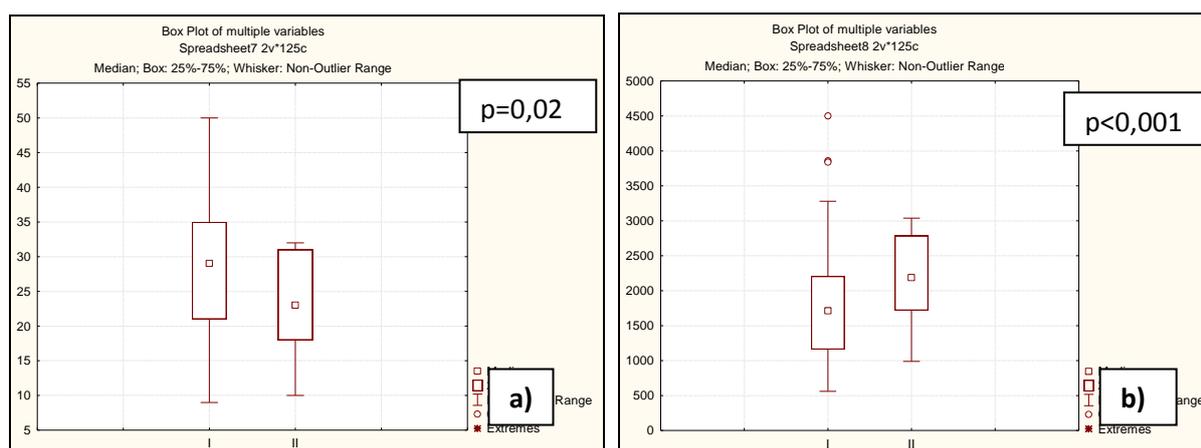


Рисунок 33. Количество лимфоцитов у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии, а)-относительное количество лимфоцитов, б)-абсолютное количество лимфоцитов).

Достоверных различий по относительному количеству базофилов в дооперационном периоде у женщин поступивших на гистероскопию в зависимости от осложнений в послеоперационном периоде выявлено не было. Однако, при анализе абсолютного количества базофилов менее $0,10 \cdot 10^9$ кл/л осложнения отсутствовали у всех женщин (71/125), в то время как при более высоких значениях составили 27,8% (15/54). Обращает внимание, что

частота развития осложнений у женщин с количеством базофилов $0,10 \cdot 10^9$ кл/л более встречалась при нормальном исходном уровне (94,4%, 51/54), а при количестве базофилов выше нормы 33,3% (1/3, $p=0,03$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном количестве базофилов не менее и равному $0,10 \cdot 10^9$ кл/л и составляет, (RR 1,7 [95% CI 0,97; 2,33]).

Таким образом, анализируя полученные данные об абсолютном количестве базофилов можно предположить, что количество базофилов $0,10 \cdot 10^9$ кл/л и более является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений у больных перенесших гистероскопию.

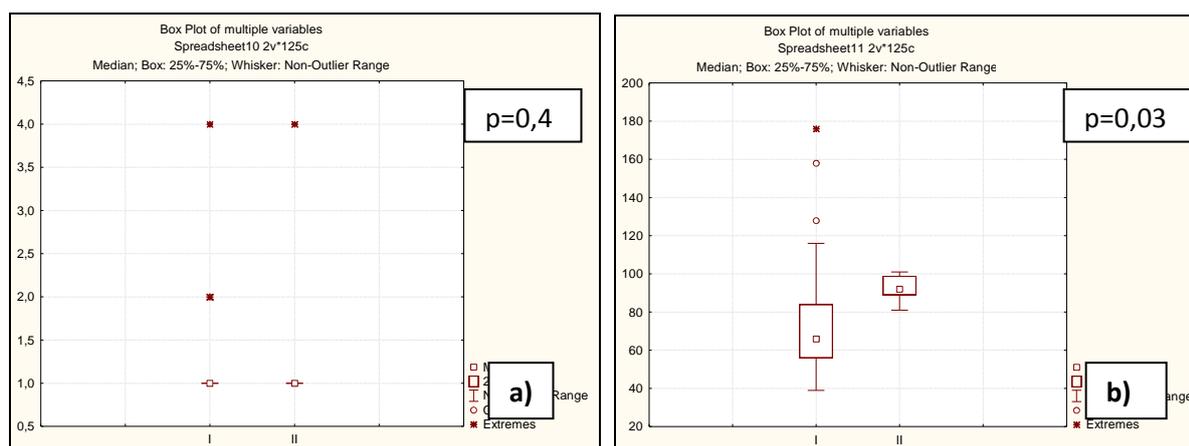


Рисунок 34. Количество базофилов у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии, а)-относительное количество базофилов, б)-абсолютное количество базофилов).

Достоверных различий по относительному количеству эозинофилов в дооперационном периоде у женщин поступивших на гистероскопию в зависимости от осложнений в послеоперационном периоде выявлено не было. Однако, при анализе абсолютного количества эозинофилов менее $0,10 \cdot 10^9$ кл/л осложнения отсутствовали у всех женщин (71/125), в то время как при более высоких значениях составили 27,8% (15/54). Обращает внимание, что

частота развития осложнений у женщин с количеством эозинофилов 1% и более встречалась при нормальном исходном уровне (51,8%, 28/54), а при количестве эозинофилов выше нормы 30,8% (8/26, $p=0,008$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном количестве эозинофилов не менее 0,10 и составляет RR1,8 [95% CI 0,66;5,33].

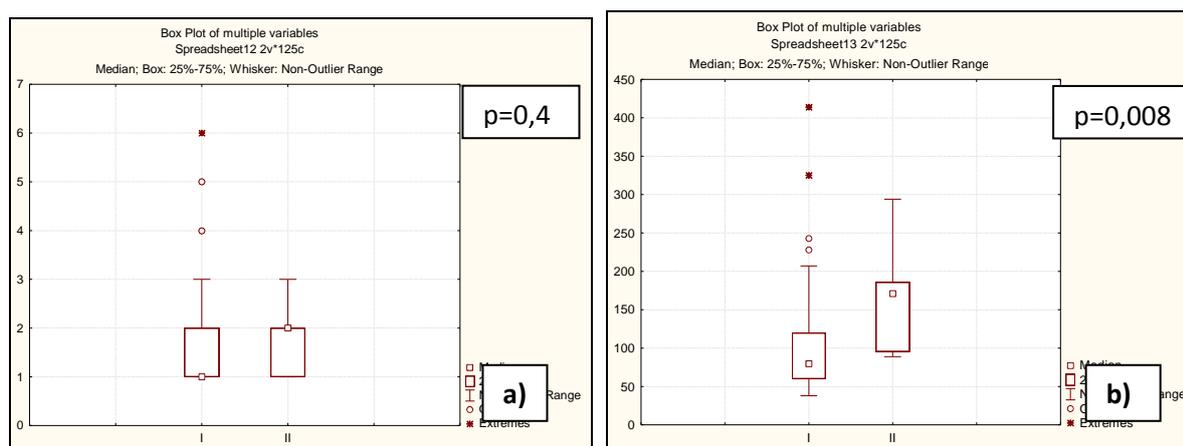


Рисунок 35. Количество эозинофилов у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии, а)-относительное количество эозинофилов, б)-абсолютное количество эозинофилов).

Данные представляют интерес, поскольку эозинофилы известны как клетки, принимающие участие в развитии и течении воспалительного процесса, особенно у пациенток с аллергическими заболеваниями.

При анализе СОЭ мы получили следующие данные. При исходном уровне СОЭ менее 15 мм/ч осложнения отсутствовали у всех женщин (79/125), в то время как при более высоких значениях составили 32,6% (15/46). Обращает внимание, что частота развития осложнений у женщин с уровнем СОЭ 15 мм/ч и менее 8,7% (4/46), так и при повышенном уровне СОЭ 30,9% (13/42), ($p<0,001$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном

введении антибактериального препарата имеет место при исходном уровне СОЭ не менее 15 мм/ч. И составляет RR12,0 [95% CI2,79; 76,1].

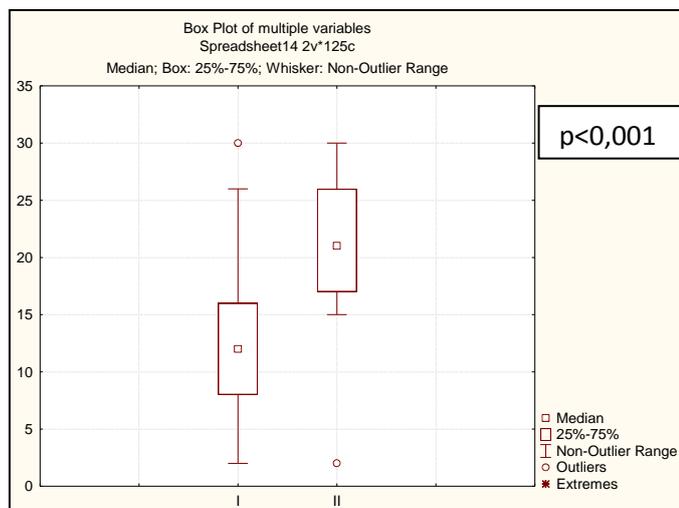


Рисунок 36. Показатель СОЭ у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии).

Таким образом, мы считаем возможным ассоциировать более 15 мм/ч. с повышением относительного риска развития осложнений у больных, перенесших гистероскопию. По данным литературы, СОЭ не является специфическим показателем. Можно предположить, что пациентки с повышенной СОЭ перенесли какое-либо заболевание, и при этом СОЭ остается повышенным на протяжении нескольких недель, иногда месяцев. Это свидетельствует о выздоровлении. Или же СОЭ также может повышаться при различной внутриматочной патологии, а может и при экстрагенитальной патологии неясной локализации. И в том и в другом случае, достоверно повышается риск развития инфекционных осложнений после инвазивных манипуляций, в том числе и гистероскопии.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о возможности прогнозирования развития инфекционных осложнений после гистероскопии на основе тщательного анализа общегематологических показателей, что легло в основу разработки прогностических критериев.

Учитывая имеющиеся в литературе данные о роли рецепторов врожденного иммунитета, в частности, толл-подобных рецепторов в противoinфекционной

защите, мы изучили уровень экспрессии TLR4 у 44 пациенток. Прежде всего было важно определить показатели у 15 пациенток с инфекционными осложнениями и сравнить с показателями пациенток с физиологическим течением послеоперационного периода. Результаты проведенных исследований приведены в таблице №14 и на рисунке 37.

Таблица №14.

Данные уровня TLR-4 (%) пациенток поступивших на гистероскопию.

Показатель	Пациентки с осложненным течением N=15	Пациентки без осложнений N= 25
TLR-4 (%)	15,7 ±4,4	5,1±2,5

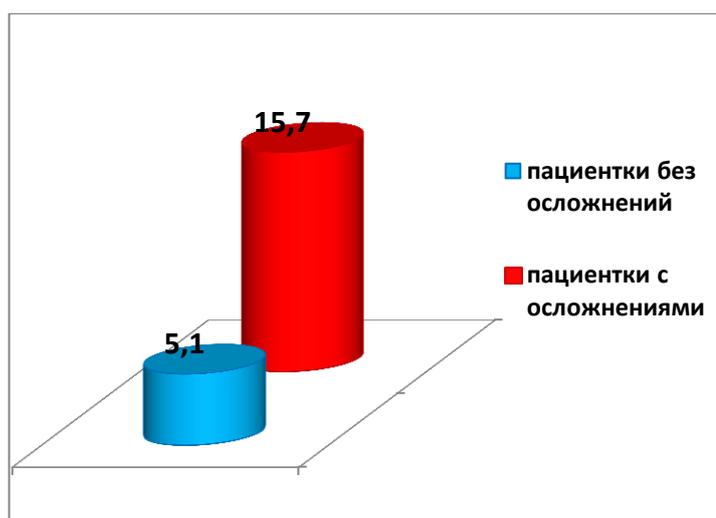


Рисунок 37. Уровень TLR-4 (%) у пациенток поступивших на гистероскопию.

Таким образом, уровень TLR-4 выше в 3 раза у тех пациенток, у которых реализуется риск развития осложнений в послеоперационном периоде по сравнению с пациентками, у которых отсутствовали осложнения после гистероскопии, что может быть использовано при прогнозировании инфекционных осложнений.

3.7. Прогностические критерии инфекционных осложнений после гистероскопии.

Целью настоящей части работы явилась разработка прогностических критериев, позволяющих оптимизировать АБ профилактику у женщин, направляемых на гистероскопию. К сожалению, ни один из стандартных методов обследования не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью одновременно, которая позволила бы с высокой степенью достоверности решить вопрос о целесообразности АБ профилактики инфекционных осложнений. Нами были рассчитаны общегематологические показатели как предикторы инфекционных осложнений после гистероскопии, которые представлены в таблице №15. И на основе полученных данных рассчитан показатель индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО).

С целью разработки высокочувствительной и высокоспецифичной прогностической модели нами был проведен расчет коэффициента индивидуальной вероятности развития осложнений (ИВО) с учетом полученных нами данных о факторах риска осложнений.

Ранее аналогичная модель была использована М.С. Трениной с соавт. [132], Э.Б.Белан, А.С.Касьяновой [19,49]. Модель предполагает определение ИВО по формуле:

$$\text{ИВО} = 1 - (1 - \text{PPV}_1)(1 - \text{PPV}_2) \dots (1 - \text{PPV}_i),$$

где ИВО – индивидуальная вероятность развития инфекционных осложнений.

PPV – показатель позитивной предиктивной значимости.

**Общегематологические показатели как предикторы осложнений у женщин
после гистероскопии.**

	RR [95% CI]	Se	Sp	PPV	NPV	1-PPV
Лейкоциты > 8,1*10 ⁹ /л	39,4 [6,0; 817,2]	0,93	0,84	0,42	0,99	0,58
Сегментоядерные нейтрофилы, абс. > 40,50*10 ⁹ кл/л	16,5 [2,45; 343,0]	0,93	0,63	0,24	0,99	0,76
Палочкоядерные нейтрофилы, %> 6%	5,8 [3,03; 8,14]	0,42	0,97	0,78	0,86	0,21
Палочкоядерные нейтрофилы, абс.> 100*10 ⁹ кл/л	9,3 [5,2; 10,9]	0,56	0,99	0,93	0,90	0,07
Лимфоциты, %< 32%	4,7[1,08; 30,0]	0,87	0,46	0,18	0,96	0,82
Лимфоциты, абс.> 1880*10 ⁹ кл/л	4,49 [1,14; 13,1]	0,46	0,57	0,13	0,88	0,87
Моноциты, % > 4%	4,47 [1,26; 19,6]	0,8	0,57	0,2	0,95	0,8
Моноциты, абс.> 200*10 ⁹ кл/л	4,49 [1,05; 28,6]	0,87	0,45	0,19	0,95	0,81
Базофилы, абс.> 1*10 ⁹ кл/л	1,7 [0,97; 2,33]	0,67	0,93	0,07	0,60	0,33
СОЭ > 15мм/ч	12,0 [2,79; 76,1]	0,63	0,72	0,3	0,98	0,72

Примечания: RR – относительный риск, CI – доверительный интервал, Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – позитивная прогностическая значимость, NPV – отрицательная прогностическая значимость.

Данная модель позволяет преодолеть недостатки отдельных показателей, учитывать неограниченное количество малозначимых факторов, которые могут влиять на реализацию факторов с высокой значимостью, а также определять высокий риск событий при отсутствии мажорных факторов.

На основании данных обо всех факторах риска, определяемых в ходе работы, нами рассчитано значение показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) для 125 человек. Средний уровень ИВО для всех обследованных пациенток составил 0,71+0,22. При расчёте и анализе показателей ИВО было отмечено, что при ИВО < 0,8 не наблюдается риска

развития инфекционных осложнений. Так, при ИВО $< 0,8$ осложнения отсутствовали у 47,2% (59/125), в то время как при более высоких значениях ИВО $\geq 0,8$ осложнения составили 22,7% (15/66, $p=0,002$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при ИВО $\geq 0,8$ составляет RR12,9 [95% CI1,9; 276,0].

Следовательно, ИВО $\geq 0,8$, является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений в послеоперационном периоде после выполнения гистероскопии.

Вместе с тем, осложнения среди 66 пациенток с ИВО $\geq 0,8$ имели место только у 22,7% (15/66) пациенток. Таким образом, в группе пациенток с ИВО $\geq 0,8$, необходим поиск дополнительных критериев риска.

В настоящем исследовании мы провели сравнительный анализ некоторых факторов иммунологической реактивности, вовлеченных в ранний ответ на микробные стимулы. Нами изучена экспрессия TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови как паттерн-распознающих рецепторов, связывающих последовательности многих микроорганизмов, являющихся причиной воспалительных заболеваний женской половой сферы, у женщин с различной внутриматочной патологией, поступивших на плановую гистероскопию.

Проведенные исследования по определению экспрессии TLR у пациенток с осложненным и физиологическим течением послеоперационного периода также позволили использовать их с прогностической целью.

Исследование показало, что женщины, имевшие исходный уровень TLR-4 на лейкоцитах периферической крови менее 8% осложнения отсутствовали у всех женщин (25/44), в то время как при уровне 8% и более осложнения составили 78,9% (15/19, $p < 0,05$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при

исходном уровне TLR-4 на лейкоцитах периферической крови 8% и более и составляет RR 20,2 [95% CI3,7; 401,9]. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень экспрессии TLR-4 ($p < 0,05$) на моноцитах и гранулоцитах выше 8% является предиктором осложненного течения послеоперационного периода после гистероскопии.

Таким образом, мы считаем возможным предположить, что каждый показатель субпопуляции лейкоцитов общего анализа крови и отдельно уровень TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах крови можно рассматривать как независимый показатель по прогнозированию факторов риска развития инфекционных осложнений после гистероскопии.

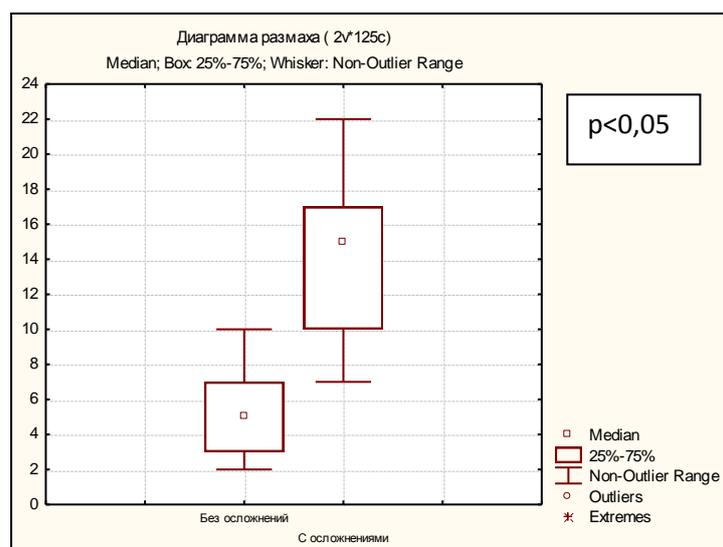


Рисунок 38. Уровень TLR-4(%) на моноцитах и гранулоцитах крови у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии).

С целью оценки прогностической значимости выявленных критериев риска инфекционных осложнений после гистероскопии было проведено обследование 274 пациенток основной группы, тактика ведения которых определялась показателями ИВО и TLR4. Результаты исследования приведены в следующей главе.

3.8. Ведение пациенток основной группы.

Основную группу составили 274 пациенток, поступивших в стационар на плановую лечебно-диагностическую гистероскопию. Все пациентки основной группы при поступлении в стационар были обследованы в соответствии с приказом № 572-н. Клинико-биологическая характеристика пациенток основной группы представлена в главе 3.2 «Клиническая характеристика обследованных пациенток» в сравнении с характеристиками пациенток группы сравнения, из чего следует, что пациентки были сопоставимы по социально-биологическим и клиническим показателям.

Данные лабораторных исследований пациенток основной группы приведены в таблице №16.

Тактика ведения пациенток основной группы была дифференцированной в зависимости от показателей дополнительных методов исследования: при поступлении в стационар для каждой пациентки рассчитывался ИВО на основании общего анализа крови.

В результате были выявлены 138 пациенток с показателями ИВО $< 0,8$ (основная группа 1), что ассоциировалось с низким инфекционным риском. У 26 (18,84%) пациенток с низким инфекционным риском (основная 1а) гистероскопия проводилась с диагностической целью, не сопровождалась техническими трудностями и значительной кровопотерей. Учитывая отсутствие прогностических факторов риска у данной группы пациенток было решено воздержаться от введения антимикробных препаратов.

**Гематологические показатели и показатели ИВО и TLR4 у пациенток
основной группы.**

Показатели	Основная группа 1, n=138	Основная группа 2а, n=37	Основная группа 2б, n=99
Гемоглобин, г/л	123±8,9	124±4,2	123±8,2
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,3±0,7	4,2±0,6	4,2±0,6
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,1±0,7	7,9±0,7	7,1±0,6
ПЯН, *10 ⁹ /л	0,239±0,085	0,223±0,10	0,228±0,101
ПЯН, %	3,6±1,3	3,4±1,4	3,4±1,4
СЯН, *10 ⁹ /л	4,533±0,442	4,577±0,485	4,493±0,425
СЯН, %	63,7±9,2	62,8±8,4	62,4±7,6
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	2,134±0,237	2,094±0,242	2,117±0,188
Лимфоциты, %	30±1,7	29,9±2,1	30,0±1,5
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,513±0,159	0,519±0,121	0,502±0,129
Моноциты, %	4,47±0,5	5,6±1,3	4,6±0,7
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0,099±0,092	0,081±0,070	0,067±0,054
Эозинофилы, %	1,39±1,3	1,2±1,0	0,9±0,7
Базофилы, *10 ⁹ /л	0,124±0,053	0,127±0,065	0,129±0,059
Базофилы, %	1,75±0,7	0,129±0,059	1,8±0,8
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	254±48,9	271±46,3	242±45,5
СОЭ, мм/ч	10,7±4,19	10,3±4,3	9,8±4,1
ИВО	*,** 0,6±0,03	0,89±0,1	0,9±0,05
TLR4, %	-	13,4 ± 3,9	14,9 ± 3,4
* - p<0,05 в сравнении с основной группой 2а			
**- p<0,05 в сравнении с основной группой 2б			

У 112 пациенток (основная 1б) группы низкого инфекционного риска профилактика осложнений проводилась путем однократного введения цефалоспорины 2 поколения за 30 минут до операции. Только у одной пациентки данной группы было диагностировано инфекционное осложнение, сопровождающееся подъемом температуры тела до $37,9^{\circ}\text{C}$ уже в первые сутки после выполнения гистероскопии. У данной пациентки, 42 года, выполнялась гистероскопия в плановом порядке в день поступления в гинекологическое отделение по поводу полипа эндометрия. В анамнезе у пациентки 2 родов, 3 медицинских хирургических аборта, ВМК в течение 4 лет (ВМК удален 3 года назад). Данной пациентке был проведен курс антибиотикотерапии цефотаксимом 2,0 - 1 раз в день внутримышечно в течение 5 дней, в удовлетворительном состоянии пациентка выписана домой. Все остальные пациентки 1 основной группы выписаны из стационара на следующий день после выполнения гистероскопии в удовлетворительном состоянии. Средний койко-день составил $1,1 \pm 0,4$.

У 136 пациенток основной группы при определении ИВО он составил $\text{ИВО} \geq 0,8$, что соответствует высокой степени инфекционного риска (основная группа 2). Данной группе пациенток, учитывая большой риск инфекционных осложнений, дополнительно было проведено определение TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови. В зависимости от полученных результатов пациентки данной группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня TLR4: TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови $< 8\%$ ($n=37$ – основная группа 2а) и $\text{TLR4} \geq 8\%$ ($n=99$ – основная группа 2б). Как показано в предыдущих главах с риском развития осложнений ассоциировался уровень $\text{TLR4} \geq 8\%$, что требовало дополнительных профилактических мер.

Учитывая полученные данные, при определении тактики ведения мы исходили из потенциально более низкой вероятности развития инфекционно-воспалительных осложнений у женщин с низкой экспрессией TLR4, поэтому в качестве превентивной терапии использовали однократное введение АБ ($n=37$). У одной пациентки данной группы в послеоперационном периоде был

зафиксирован подъем температуры тела до 38,1°C, был дополнительно проведен курс антибиотиков в течение 5 суток.

У 99 больных 26 группы мы сочли необходимым помимо однократного антибиотика в день гистероскопии дополнительно назначить комбинированный препарат «сафоцид», в состав которого входит азитромицин, флуконазол и секнидазол. Азитромицин - антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Флуконазол представитель класса триазольных противогрибковых средств, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов. Препарат эффективен при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.* Секнидазол - противомикробный и противопротозойный препарат, синтетическое производное нитроимидазола. Активен в отношении облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих), возбудителей некоторых протозойных инфекций: *Trichomonas spp.*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*. Данный комбинированный препарат был выбран исходя из того, что в силу широкого спектра действия он перекрывает весь возможный спектр потенциальных возбудителей воспалительного процесса, сохраняет активность в течение 7 дней и не требует нахождения пациентки в стационарных условиях. Это делает сафоцид, на наш взгляд, наиболее приемлимым с профилактической целью по сравнению с курсовым назначением антибиотиков.

Результаты исследований свидетельствуют, что ни у одной из 99 пациенток 26 группы послеоперационный период не осложнялся воспалительными процессами. Все пациентки данной группы были выписаны из стационара через 1-2 дня после выполнения гистероскопии.

Таким образом, частота инфекционных осложнений у пациенток основной группы, ведение которых было дифференцированным, составила 0,73%. При этом 26 пациенток не получали антибиотиков, большая часть пациенток получали антибиотик однократно, только 99 обследованных женщин, имеющие измененные

показатели иммунной защиты и высокий риск манифестации инфекции, получали профилактику за 30 минут до гистероскопии в сочетании с комбинированным препаратом сафоцид. Только две пациентки основной группы находились в стационаре более 3 дней в связи необходимостью проведения лечения возникших инфекционных осложнений.

Пациентки сравниваемых групп отличались только особенностями профилактики инфекционных осложнений после гистероскопии.

Полученные данные демонстрируют, что при низком значении ИВО $< 0,8$, что ассоциируется с низким риском развития осложнений, при диагностической гистероскопии и отсутствии клинических факторов риска, ведение пациенток после гистероскопии возможно без использования антимикробных препаратов с профилактической целью. При наличии факторов риска и наличии раневой поверхности в матке, но при низком значении ИВО (ИВО $< 0,8$) достаточно однократного использования антибиотика с целью профилактики инфекционных осложнений после гистероскопии. При показателях ИВО $\geq 0,8$, но при экспрессии TLR4 $< 8\%$ на гранулоцитах и моноцитах крови в качестве превентивной терапии достаточно использовать однократное введение АБ перед выполнением гистероскопии. В случаях высокой экспрессии TLR4 $\geq 8\%$ на гранулоцитах и моноцитах крови в сочетании с высоким риском развития осложнений (ИВО $\geq 0,8$) необходимо для профилактики развития инфекционных осложнений к однократному введению антибиотика в день гистероскопии добавить комбинированный препарат сафоцид.

Таким образом, дифференцированный подход к ведению пациенток после выполнения гистероскопии позволил снизить частоту инфекционных осложнений до 0,7%, при этом избежать необоснованного назначения курса антимикробной терапии у 99,3% пациенток.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов.

В структуре гинекологической патологии последнее десятилетие существенное значение приобретает внутриматочная патология. По данным Адамян Л.В (2013) в настоящее время эндоскопические методы исследования, к которым относится и гистероскопия, приобрели широкое распространение в клинической практике для диагностики и лечения гинекологических заболеваний.

Одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости занимает патология эндо- и миометрия, что служит причиной патологических кровотечений, бесплодия, болевого синдрома. Изменению классических подходов к диагностике и лечению гинекологических больных способствовало внедрение эндоскопических технологий в клиническую практику [8,9,12,26,31,40,47,70,156,276].

В настоящее время без гистероскопии не обходится ни одно гинекологическое отделение. Таким образом на современном этапе развития медицины гистероскопия является одним из самых информативных методов диагностики внутриматочной патологии и хирургического лечения патологии полости матки [11,13,14,23,24,43,50,79,80,103,104,110].

Проведенное ретроспективное исследование, в ходе которого был проведен анализ 5563 историй болезней пациенток, которым выполнялась гистероскопия в гинекологических стационарах за 2007-2015гг., свидетельствует, что в последнее десятилетие отмечается рост оперативной активности в гинекологических отделениях, при этом отмечено достоверное увеличение частоты малоинвазивных вмешательств, что несомненно следует рассматривать как позитивный момент. Так, частота плановых гистероскопий увеличилась за 9 лет в 14,5 раз. Если в 2007 году гистероскопия была выполнена у 1,9% пациентки гинекологического стационара, то в 2015 году – у 594 больных, то есть каждой третьей (27,7%) пациентке, направленной в стационар для выполнения гистероскопии.

Полученные данные подтверждают мнения большинства исследователей, что в настоящее время гистероскопия является неотъемлемой частью работы

гинекологического стационара. Однако, несмотря на безусловные преимущества гистероскопии как современного диагностического и лечебного метода при внутриматочной патологии, это инвазивный метод, который может иметь ряд осложнений. Наиболее часто встречающимися и значимыми осложнениями после гистероскопии являются инфекционные процессы [21,110,112,125,164,250,253,262,271].

Различные виды внутриматочных вмешательств по данным Стрижакова А.Н. (2008) в 3-10% случаев приводят к развитию послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, оказывающих негативное влияние на состояние здоровья и репродуктивную функцию женщин детородного возраста. Подчеркивают, что гистероскопия как инвазивное хирургическое вмешательство, имеет определенный риск инфекционных осложнений, которые составляют от 0,7 до 12% еще ряд данным разных авторов [5,6]. По мнению ряда исследователей после неосложненных гистероскопических операций нет необходимости в специальных лечебно-профилактических мероприятиях и пациентка может быть выписана из стационара в день операции или на следующий день [7]. Другие авторы придерживаются мнения о необходимости проведения антимикробной терапии в послеоперационном периоде [8]. Таким образом, в настоящее время нет единого алгоритма ведения пациенток после гистероскопии и определения риска реализации инфекционных осложнений, и выбор тактики ведения послеоперационного периода в каждом конкретном случае остается на усмотрение врача.

Целью настоящего исследования стало снижение частоты инфекционных осложнений после гистероскопии, что является крайне актуальным в связи со все возрастающей распространенностью данной гинекологической операции.

Для достижения поставленной цели нами были обследованы 471 пациентка, которые поступили в гинекологические стационары г. Волгограда для выполнения плановой гистероскопии.

Возраст обследованных женщин составил от 21 до 78 лет, 58,43% пациенток, направленных на выполнение гистероскопии, находятся в пери- или постменопаузальном периоде. Каждая третья-четвертая женщина находилась в постменопаузальном возрасте, что свидетельствует о значимости внутриматочной патологии в этой возрастной группе и необходимости регулярного посещения гинеколога не только в репродуктивном периоде, но и в постменопаузе. Изучение анамнеза обследованных пациенток свидетельствует, что большинство обследованных пациенток имели соматическую патологию, причем в структуре экстрагенитальной патологии преобладают сердечно-сосудистые заболевания, в частности гипертоническая болезнь, вегетососудистая дистония и варикозное расширение вен нижних конечностей. Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости эндокринных метаболических нарушений.

Анализ менструальной функции обследованных пациенток выявил, что только у каждой второй пациентки (41,7% в 1 группе сравнения, 54,1% - во 2 группе сравнения и 42,3% в основной) не было нарушений менструального цикла в анамнезе. Полученные данные свидетельствуют, что во всех группах обследованных пациенток средний возраст полового дебюта составил 17-18 лет, таким образом, в большинстве случаев начало половой жизни было до вступления в брак. Несмотря на тот факт, что в среднем на каждую пациентку приходится 2 аборта, но до настоящего времени часть женщин имеют по 10-18 абортов в анамнезе, то есть рассматривают именно хирургическое прерывание нежеланной беременности как метод регуляции рождаемости. Таким образом, менархе во всех трёх группах наступило вовремя, при этом нарушение менструальной функции в дальнейшем выявлено практически у каждой второй обследованной пациентки, что возможно обусловлено высокой частотой абортов.

Несмотря на сложную демографическую ситуацию и разработку правительством России мероприятий, направленных на повышение рождаемости, в среднем количество родов на одну пациентку оказалось меньше, чем количество медицинских абортов. Так количество родов в 1 группе сравнения составило от 1

до 4 в среднем $1,8 \pm 0,2$ (аборты в 1 группе сравнения от 1 до 10 среднее $2,1 \pm 0,3$), во 2 группе сравнения от 1 до 4 в среднем $1,9 \pm 0,32$ (аборты от 1 до 18 среднее $2,6 \pm 0,5$), в основной группе – роды $1,5 \pm 0,6$ (аборты от 1 до 11 среднее $2,1 \pm 1,6$). Особого внимания заслуживает тот факт, что каждая третья пациентка 1 группы сравнения (21 - 29,2%) и основной группы (79 - 28,8%) не имели родов в анамнезе, а во 2 группе сравнения таких пациенток оказалось 14 (11,2%).

Следует отметить, что высокая частота бесплодия у пациенток обследованных групп не может быть экстраполирована на популяцию женщин репродуктивного периода, так как в соответствии с критериями включения в исследования это были пациентки с различной гинекологической патологией, требующей инвазивных методов диагностики и лечения, таких как гистероскопия. Высокая частота бесплодия у пациенток обследованных групп на наш взгляд сопряжена с гинекологической заболеваемостью, в структуре которой преобладали воспалительные заболевания. Достаточно высокой оказалась частота выявления миомы матки, которая была выявлена у 19 (26,4%) пациенток 1 группы сравнения и у 31 (24,8%) во 2 группе сравнения, в основной группе 74 (27,0%), которая достаточно часто сочеталась с фиброзно-кистозной мастопатией. Анализ данных показывает, что у каждой третьей пациентки выявлялись сочетания двух и более заболеваний гениталий.

В настоящее время гистероскопия носит все чаще не только диагностический, но и лечебный характер. Данные исследования свидетельствуют о том, что 58 (80,6%) гистероскопий были выполнены с лечебной целью в 1 группе сравнения, во 2 группе сравнения 92 (73,6%), в основной группе 218 (79,6%). Обращает на себя внимание тот факт, что каждой десятой пациентке гистероскопия выполнялась повторно (в 1 группе сравнения 13,9%, во 2 группе сравнения 16,8% и 13,9% в основной группе).

В структуре показаний к выполнению плановых гистероскопий у обследованных пациенток преобладали полипы эндометрия и гиперплазия эндометрия, что совпадает с мнением других исследователей [9,28,36,41,58]. Так

по мнению Адамян Л.В. (2013), Стрижакова А.Н. (2014) полипы эндометрия обнаруживают у 5,3% - 25% гинекологических больных всех возрастных групп, но наиболее часто в пре- и постменопаузе. Многочисленными исследованиями доказано, что диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки не позволяет полностью удалить полип эндометрия. Особенно это касается полипов с фиброзным и мышечным компонентом, которые только в 12% при кюретаже удаляются полностью. Несмотря на внедрение эндоскопического контроля в процесс хирургического удаления полипов эндометрия, частота рецидивов остаётся высокой. По данным разных авторов, она варьирует от 25,9% до 78% [51,80,109]. На сегодняшний день не вызывает ни у кого сомнения то, что полноценное удаление полипа эндометрия (с базальным слоем эндометрия в месте локализации полипа) возможно только при использовании гистероскопического оборудования. Среди пациенток обследованных групп полипы эндометрия составили 27,8% в 1 группе сравнения, 26,4% у пациенток 2 группы сравнения и 27,4% у пациенток основной группы, гиперплазия эндометрия – в 1 группе сравнения составила 18,1%, во 2 группе сравнения – 17,6% и в основной группе – 18,6%. Ряд авторов считают, что отмеченный в последние годы рост заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия может быть связано как с увеличением продолжительности жизни женщин, так и с увеличением числа женщин с нейроэндокринными расстройствами, сопровождающимися нарушениями обмена веществ, неблагоприятной экологической обстановкой, ростом числа хронических соматических заболеваний со снижением иммунитета [31,43,58].

По результатам гистологических исследований после выполнения гистероскопий было выявлено, что совпадение диагнозов до и после операции наблюдалось у 44 (61,1%) в 1 группе сравнения, у 73 (58,4%) во 2 группе сравнения и в основной группе у 198 (72,3%). Кроме того, обращает на себя внимание факт высокой частоты выполнения гистероскопий в

перименопаузальном периоде по поводу серозометры, что требует особого обсуждения.

Последние годы все чаще гинекологи встречаются с диагнозом «серозометра», на основании чего пациентка направляется в стационар для выполнения гистероскопии. Нозологической формы «Серозометра» по международной классификации болезней МКБ-10 не существует. Это термин врачей ультразвуковой диагностики, отражающий наличие жидкости в полости матки. Анализ литературы демонстрирует противоречивые мнения, как в отношении природы появления жидкости в полости матки, так и о прогностической значимости этого явления. Ряд авторов указывают на повышение риска злокачественных процессов в малом тазу при обнаружении жидкости в полости матки [36,90,274]. Некоторые исследователи, связывают скопление внутриматочной жидкости с доброкачественной внутриматочной патологией [109,124]. Другие исследователи расценивают появление жидкости в полости матки в период постменопаузы как вариант нормы, связывая ее с окклюзией цервикального канала [28,284]. Период постменопаузы является наиболее опасным в плане развития онкологических процессов гениталий, диагностика которых имеет большое практическое значение. Негативные последствия имеют как несвоевременно проведенная диагностика, так и гипердиагностика, которая ведет к необоснованным внутриматочным вмешательствам. В настоящее время отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни женщин, которая в развитых странах составляет 75-80 лет [137]. При этом возраст наступления менопаузы остается в среднем 49-52 года. Таким образом, почти треть жизни женщины приходится на период постменопаузы. В постменопаузе, когда у женщины наблюдаются возрастные изменения, связанные с угасанием репродуктивной функции, гормональным дефицитом гормонов. Из-за снижения выработки эстрогенов и прогестерона начинается постепенная атрофия слизистой оболочки матки. Атрофия эндометрия нередко сопровождается появлением синехий – внутриматочных сращений, что является возрастной

нормой. Также иногда атрофичный эндометрий может приводить к скудным кровомазаниям - для данного периода это является также вариантом нормы. Таким образом, при появлении скудных кровомазаний и нормальных значений ЭХО-картины при УЗИ-гениталий, или появлении серозометры, необходимо дифференцированно подходить к необходимости выполнения внутриматочных вмешательств. Каждое внутриматочное вмешательство в постменопаузальном периоде на атрофичном эндометрии приводит к нарушению базального слоя эндометрия, что может привести к повышению риска кровотечения, развития инфекционных осложнений, перфорации матки. В ходе исследования нами было выявлено 116 пациенток с серозометрой. Таким образом, практически каждая пятая пациента, поступившая в стационар для выполнения гистероскопии, была направлена из-за выявленной при УЗИ серозометры. Все пациентки были в периоде постменопаузы. Возраст больных колебался от 53 до 73 лет и в среднем составил $62,8 \pm 1,8$. Причём длительность менопаузы составила от 2 до 19 лет в среднем $11,9 \pm 2,7$. Несмотря на то, что подавляющее большинство обследованных пациенток данной группы были пенсионного возраста, более 40% из них продолжали работать.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что большинство женщин с серозометрой не имеют никаких жалоб. Всем пациенткам диагноз серозометра был поставлен на основании данных УЗИ малого таза, которое проводилось с профилактической целью. Единственным показанием для госпитализации и выполнения гистероскопии серозометра была у 90,5%. Оправданность выполнения внутриматочного вмешательства у пациенток не имеющих жалоб при длительной менопаузе определяется онконастороженностью. Результаты гистологического исследования свидетельствуют, что в подавляющем большинстве случаев (89,6%) патологии внутриматочной выявлено не было. У трех пациенток при проведении УЗИ помимо серозометры была выявлена гиперплазия эндометрия. У одной из этих пациенток диагноз гиперплазии не подтвердился, на фоне атрофичного эндометрия выявлен полип эндометрия. У

двух пациенток подтверждена гиперплазия эндометрия и по данным гистологического исследования диагностирована аденокарцинома.

Следует отметить, что наличие гиперплазии эндометрии в постменопаузальном периоде является показанием к гистероскопии вне зависимости от наличия или отсутствия серозометры. В тоже время, ни у одной из пациенток с изолированной серозометрой злокачественного процесса эндометрия не было выявлено. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что серозометра не является самостоятельной гинекологической патологией, а лишь отражает определенные изменения в полости матки, фиксированные при ультразвуковом исследовании. В данной ситуации целесообразно динамическое ультразвуковое наблюдение. Показанием к гистероскопии у женщин в постменопаузе может служить сочетание серозометры с гиперплазией эндо- и или миометрия, полипом эндометрия или цервикального канала, наличие факторов высокого риска по развитию злокачественных новообразований гениталий.

Все пациентки, поступившие для выполнения гистероскопии в плановом порядке, получали профилактику инфекционных осложнений. 72 из них с целью профилактики получали антибиотики в течение 3-5 дней в стационарных условиях. Другим 125 пациенткам гинекологического отделения профилактика осуществлялась путем однократного внутривенного введения антибиотика за 30 минут до выполнения гистероскопии. Анализ течения послеоперационного течения показал, что при курсовом назначении антибиотиков инфекционные осложнения наблюдались реже. Однако, следует отметить, что проведение курса антибиотиков также не обеспечивает 100% эффективности, при этом фармакологическая нагрузка на пациенток была в два раза выше. Особое внимание в настоящее время уделяется развитию антибиотикорезистентности при широком использовании антибиотиков с профилактической целью, резко снижая возможности антибиотиков в случаях манифестации острой воспалительной реакции. Проведенные нами исследования подтверждают высокий уровень

антибиотикорезистентности в популяции, о чем свидетельствует приведенная в работе антибиотикограмма обследованной пациентки.

Менее века назад эволюционные взаимоотношения между человеком и микроорганизмом в корне изменились в результате создания антибиотиков. Это стало революцией в борьбе с некогда смертельными инфекциями и человечество получило мощное оружие для устранения патогенных микроорганизмов. Однако, еще в 1945 году А.Флеминг «предупреждал» о возможных проблемах в виде появления антибиотикоустойчивых штаммов. Резистентность микробов к антибиотикам, по мнению экспертов ВОЗ (2000г.), принимает масштабы пандемий. Именно поэтому в настоящее время широко обсуждаются вопросы рационального использования антимикробных препаратов и целесообразность назначения их с профилактической целью.

Однако, очевидно, что риск развития инфекционных осложнений у пациенток зависит от многих факторов и не может быть одинаков у всех больных, направляемых на гистероскопию. В конечном этапе, в каждом гинекологическом отделении существует свой протокол ведения пациенток после гистероскопии и нередко тактика ведения основывается на мнении лечащего врача.

В настоящее время в доступной нам литературе мы не встретили исследований, позволяющих рассчитывать факторы риска инфекционных осложнений после гистероскопии индивидуально для каждой пациентки. На наш взгляд, только персонифицированный подход в профилактике осложнений воспалительного характера позволит разработать оптимальную тактику ведения послеоперационного периода у пациенток после выполнения гистероскопии. Именно этот подход был положен в основу проведенного исследования.

Система врожденного иммунитета является первой линией иммунной защиты из-за ее способности отличать инфекционное «чужое» от неинфекционного «своего» [202,267,274,280]. Более того, активация врожденного иммунитета является ключевым шагом для развития антиген-специфического приобретенного

иммунного ответа [207,214,256,244,278]. Поэтому исследование особенностей экспрессии TLR клеток врожденного иммунитета периферической крови представляет интерес не только с точки зрения изучения особенностей патогенеза развития инфекционных осложнений после гистероскопии, но и открывает новые возможности профилактики инфекционных осложнений.

Врожденный иммунитет представляет собой наследственно закрепленную систему защиты от патогенов, обеспечивающую распознавание и элиминацию патогенов в первые часы после их вторжения и выработку сигналов, обуславливающих формирование специфического иммунного ответа [185,196,206,221,229]. Система врожденного иммунитета включает в себя эпителиальный барьер, гуморальные факторы (систему комплемента, лизоцим, растворимые белки – сурфактанты, дефензины, лизоцим и др.), клеточные элементы (естественные киллеры, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы). Таким образом, врожденный иммунитет - это ответ организма на воздействие любого инфекционного патогена, как специфической, так и не специфической этиологии.

Согласно современным представлениям, иммунная система человека состоит из двух взаимосвязанных элементов – факторов врожденного иммунитета, передающихся внутри вида по наследству, и факторов приобретенного (адаптивного) иммунитета, формируемых индивидуально после контакта со антигеном.

В отличие от клоноспецифических рецепторов, которые экспрессируют Т и В-лимфоциты, врожденная иммунная система использует неклональные наборы распознающих рецепторов, называемых паттерн-распознающими рецепторами (PRRs, pattern-recognitionreceptors). PRRs рассматриваются как носители эволюционной памяти многоклеточных организмов о том, что такое «свое» и как оно отличается от «чужого». Врожденный иммунитет распознает консервативные, присущие только микроорганизмам, и отсутствующие у позвоночных (от мыши до человека), молекулярные структуры, обозначаемые в современной литературе

термином патоген-ассоциированные молекулярные структуры – ПАМП (PAMPs – *pathogenassociated molecular patterns*), характерные для больших групп патогенов [155,277,280].

Описано несколько групп PRRs: растворимые, экспрессированные на клеточных мембранах и локализованные внутриклеточно [155,157,169,186]. Существует несколько групп паттерн-распознающих рецепторов, которые могут секретироваться, экспрессироваться на поверхности или внутри клетки (toll-like рецепторы, NOD-like рецепторы, RIG-like рецепторы и т.д.).

Toll-like рецепторы (TLR) являются наиболее важными представителями семейства среди клеточных PAMPs, характеризующиеся как ключевой элемент распознавания «чужого» системой клеток хозяина врожденного иммунитета (названные так по аналогии с Toll-рецепторами, открытыми впервые у дрозофилы).

Одной из задач системы врожденного иммунитета является первичное распознавание, так называемых, патоген-ассоциированных молекулярных структур – ПАМС (PAMP - *pathogenassociatedmolecularpatterns*), являющихся наиболее типичными повторяющимися элементами патогенов различных групп.

Индукция специфического иммунного ответа во многих случаях требует стимулирующего сигнала со стороны факторов врожденного иммунитета, которые, в свою очередь, получили сигнал от соответствующего PAMP, определяющего характер последующих событий (индукция гуморального или клеточного иммунитета и т.д.).

Активация неспецифического иммунитета сопровождается также развитием следующих событий: опсонизацией микроорганизмов, активацией системы комплемента и системы коагуляции, фагоцитозом, секрецией провоспалительных цитокинов, усилением апоптоза, хемотаксисом в очаг поражения из крови нейтрофилов, а затем моноцитов, развитием локальных сосудистых реакций в очаге поражения [2,4,74,115,117,128].

С целью определения факторов риска инфекционных осложнений после гистероскопии у женщин, в процессе данного исследования были обследованы 125 пациенток 2 группы сравнения, у 15 из которых были диагностированы воспалительные осложнения. Проведен сравнительный анализ некоторых факторов иммунологической реактивности, вовлеченных в ранний ответ на микробные стимулы. У всех пациенток данной группы проводился анализ общего анализа крови с лейкоцитарной формулой и рассчитывался коэффициент индивидуальной вероятности развития осложнений (ИВО). У 44 пациенток нами изучена экспрессия TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови как паттерн-распознающих рецепторов, связывающих последовательности многих микроорганизмов, являющихся причиной воспалительных заболеваний женской половой сферы, у женщин с различной внутриматочной патологией, поступивших на плановую гистероскопию.

При анализе показателей общего анализа крови зависимости было отмечено, что у 66,4% (83 из 125 обследованных пациенток) больных все показатели ОАК находились в пределах физиологической нормы. При этом и у 26,7% (у 4 из 15 пациенток с инфекционными осложнениями) женщин с осложнениями ОАК также был в пределах нормы. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений после гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном количестве лейкоцитов не менее $8,1 \cdot 10^9$ кл/ли составляет RR39,4 [95% CI6,0; 817,2]. Следовательно, можно рассматривать абсолютное количество лейкоцитов более $8,1 \cdot 10^9$ кл/л. ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии имеет место при исходном абсолютном количестве ПЯН не менее $0,10 \cdot 10^9$ кл/л и составляет RR9,3 [95% CI5,2; 10,9]. Следовательно, можно рассматривать абсолютное количество

ПЯН более $0,10 \cdot 10^9$ кл/л. ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

Достоверных различий по относительному количеству сегментоядерных нейтрофилов в зависимости от осложнений в послеоперационном периоде выявлено не было ($p=0,29$), при этом абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов более $4,05 \cdot 10^9$ кл/л является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

При исходном относительном количестве моноцитов менее 4%, осложнения отсутствовали у всех женщин (63/125), в то время как при более высоких значениях составили 24,2%. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии имеет место при исходном относительном количестве моноцитов не менее 4%, и составляет RR 4,47 [95% CI 1,26; 19,6]. Таким образом, мы предполагаем, что относительное количество более 4% и абсолютное количество моноцитов более $0,20 \cdot 10^9$ кл/л. является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

Относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном количестве лейкоцитов не менее $1,88 \cdot 10^9$ кл/л и составляет RR 4,49 [95% CI 1,14; 13,1]. Следовательно можно предположить, что абсолютное количество лимфоцитов более $1,88 \cdot 10^9$ кл/л. является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений у больных перенесших гистероскопию. Учитывая, что лимфоциты принимают участие в иммунном ответе на инфекцию, можно предположить, что пациентки с хроническими заболеваниями склонны к развитию осложнений в послеоперационном периоде с абсолютным количеством лимфоцитов более $1,88 \cdot 10^9$ кл/л. Возможно, увеличение абсолютного количества лимфоцитов имеет место у женщин с их функциональной несостоятельностью.

Количество базофилов $0,10 \cdot 10^9$ кл/л и более является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений у больных перенесших гистероскопию.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о возможности прогнозирования развития инфекционных осложнений после гистероскопии на основе тщательного анализа общегематологических показателей, что легло в основу разработки прогностических критериев.

С целью разработки высокочувствительной и высокоспецифичной прогностической модели был проведен расчет коэффициента индивидуальной вероятности развития осложнений (ИВО) с учетом полученных нами данных о факторах риска осложнений.

При расчёте и анализе показателей ИВО было отмечено, что при $\text{ИВО} < 0,8$ не наблюдается риска развития инфекционных осложнений. Так, при $\text{ИВО} < 0,8$ осложнения отсутствовали у 47,2% (59/125), в то время как при более высоких значениях $\text{ИВО} \geq 0,8$ осложнения составили 22,7% (15/66, $p=0,002$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при $\text{ИВО} \geq 0,8$ составляет $\text{RR} 12,9$ [95% CI 1,9; 276,0].

Следовательно, $\text{ИВО} \geq 0,8$, является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений в послеоперационном периоде после выполнения гистероскопии. Вместе с тем, осложнения среди 66 пациенток с $\text{ИВО} \geq 0,8$ имели место только у 22,7% (15/66) пациенток. Таким образом, в группе пациенток с $\text{ИВО} \geq 0,8$, необходим поиск дополнительных критериев риска.

Для оценки значимости показателей врожденного иммунитета как дополнительного прогностического критерия был определен уровень TLR-4 у 44 пациенток, из них у 15 с манифестацией инфекционных процессов. Результаты

проведенного исследования указывают на возрастание экспрессии TLR 4 в 3 раза у пациенток с реализованным риском развития осложнений по сравнению с пациентками, у которых отсутствовали осложнения после гистероскопии, что может быть использовано при прогнозировании инфекционных осложнений.

Исследование показало, что женщины, имевшие исходный уровень TLR-4 на лейкоцитах периферической крови менее 8% осложнения отсутствовали у всех женщин (25/44), в то время как при уровне 8% и более осложнения составили 78,9% (15/19, $p < 0,05$). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии при однократном введении антибактериального препарата имеет место при исходном уровне TLR-4 на лейкоцитах периферической крови 8% и более и составляет RR 20,2 [95% CI 3,7; 401,9]. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень экспрессии TLR-4 ($p < 0,05$) на моноцитах и гранулоцитах выше 8% является предиктором осложненного течения послеоперационного периода после гистероскопии.

С целью оценки прогностической значимости выявленных критериев риска инфекционных осложнений после гистероскопии на следующем этапе исследования было проведено обследование 274 пациенток основной группы, тактика ведения которых определялась показателями ИВО и TLR4.

В результате были выявлены 138 пациенток с показателями ИВО $< 0,8$ (основная группа 1), что ассоциировалось с низким инфекционным риском. У 26 (18,84%) пациенток с низким инфекционным риском (основная 1а) гистероскопия проводилась с диагностической целью, не сопровождалась техническими трудностями и значительной кровопотерей. Учитывая отсутствие прогностических факторов риска у данной группы пациенток было решено воздержаться от введения антимикробных препаратов.

У 112 пациенток (основная 1б) группы низкого инфекционного риска профилактика осложнений проводилась путем однократного введения цефалоспоринов 2 поколения за 30 минут до операции.

У 136 пациенток основной группы при определении ИВО он составил $ИВО \geq 0,8$, что соответствует высокой степени инфекционного риска (основная группа 2). Данной группе пациенток, учитывая большой риск инфекционных осложнений, дополнительно было проведено определение TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови. В зависимости от полученных результатов пациентки данной группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня TLR4: TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови $< 8\%$ ($n=37$ – основная группа 2а) и TLR4 $\geq 8\%$ ($n=99$ – основная группа 2б). Как показано в предыдущих главах с риском развития осложнений ассоциировался уровень TLR4 $\geq 8\%$, что требовало дополнительных профилактических мер.

Учитывая полученные данные, при определении тактики ведения мы исходили из потенциально более низкой вероятности развития инфекционно-воспалительных осложнений у женщин с низкой экспрессией TLR4, поэтому в качестве превентивной терапии использовали однократное введение АБ ($n=37$). У одной пациентки данной группы в послеоперационном периоде был зафиксирован подъем температуры тела до $38,1^{\circ}\text{C}$, был дополнительно проведен курс антибиотиков в течение 5 суток. У 99 больных 2б группы мы сочли необходимым помимо однократного антибиотика в день гистероскопии дополнительно назначить комбинированный препарат «сафоцид». Результаты исследований свидетельствуют, что ни у одной из 99 пациенток 2б группы послеоперационный период не осложнялся воспалительными процессами. Все пациентки данной группы были выписаны из стационара через 1-2 дня после выполнения гистероскопии.

Частота инфекционных осложнений у пациенток в основной группе, ведение которых было дифференцированным, составила 0,73%. При этом 26 пациенток не получали антибиотиков, большая часть пациенток получали антибиотик однократно, только 99 обследованных женщин, имеющие измененные показатели иммунной защиты и высокий риск манифестации инфекции, получали профилактику за 30 минут до гистероскопии в сочетании с комбинированным

препаратом сафоцид. Только две пациентки основной группы находились в стационаре более 3 дней в связи необходимостью проведения лечения возникших инфекционных осложнений.

Таким образом, дифференцированный подход к ведению пациенток после выполнения гистероскопии позволил снизить частоту инфекционных осложнений до 0,7%, при этом избежать необоснованного назначения курса антимикробной терапии у 99,3% пациенток.

Проведенное исследование подтверждает, что индивидуальный подход к выбору тактики ведения пациенток после выполнения гистероскопии позволяет минимизировать инфекционные осложнения, избежав при этом курсового назначения антибиотиков в профилактических целях.

Выводы.

1. Частота выполнения гистероскопии в плановом порядке в последнее десятилетие возросла в 14,5 раз. Большинство (58,43%) пациенток, направленных на выполнение гистероскопии, находятся в пери- или постменопаузальном периоде.
2. В постменопаузальном периоде частота несовпадений данных УЗИ органов малого таза и результатов гистологических исследований составляет 29,6%, выявленная при УЗИ изолированная серозометра не является показанием к выполнению гистероскопии и требует динамического наблюдения.
3. Риск развития инфекционных осложнений у пациенток после гистероскопии возникает при количестве лейкоцитов в периферической крови более $8,1 \cdot 10^9$ кл/л и составляет RR39,4 [95% CI6,0; 817,2], при этом значимыми являются абсолютное количество более ПЯН $0,10 \cdot 10^9$ кл/л (RR9,3 [95% CI5,2; 10,9]) и относительное количество ПЯН более 6,0% (RR5,8 [95% CI3,03;8,14]), абсолютное количество СЯН более $4,05 \cdot 10^9$ кл/л (RR16,5 [95% CI2,45; 343,0]), абсолютное количество моноцитов более $0,20 \cdot 10^9$ кл/л, (RR4,49 [95% CI1,05; 28,6]) и относительное количество моноцитов более 4% (RR4,47 [95% CI1,26; 19,6]), абсолютное количество лимфоцитов более $1,88 \cdot 10^9$ кл/л (RR 4,49 [95% CI1,14;13,1]) и относительное количество лимфоцитов менее 32% (RR4,7 [95% CI1,08; 30,0]), абсолютное количество базофилов более $0,10 \cdot 10^9$ кл/л (RR1,7 [95% CI0,97; 2,33]), абсолютное количество эозинофилов более 0,10 (RR1,8 [95% CI 0,66;5,33]).
4. Уровень показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) $\geq 0,8$ является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений в послеоперационном периоде после выполнения гистероскопии (RR 12,9 [95% CI1,9; 276,0]).

5. Уровень экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах выше 8% ($p < 0,05$) является предиктором осложненного течения послеоперационного периода после гистероскопии (RR 20,2 [95% CI 3,7; 401,9]).
6. Дифференцированный подход к ведению пациенток после выполнения гистероскопии позволил снизить частоту инфекционных осложнений до 0,74%, при этом избежать антибиотикопрофилактики у каждой десятой пациентки (9,5%), необоснованного пребывания в стационаре у 99,3% пациенток.

Практические рекомендации.

1. Показания к выполнению гистероскопии в плановом порядке должны быть четко обоснованными. В случае выявления по результатам УЗИ серозометры следует придерживаться тактики динамического наблюдения, так как это не диагноз, отражающий нозологическую форму гинекологической патологии, а термин врача ультразвуковой диагностики, отражающий изменения в полости матки, характерные для постменопаузального периода.
2. При направлении пациентки в стационар для выполнения плановой гистероскопии необходимо провести обследование в соответствии с приказом № 572-н, включая общий анализ крови с лейкоцитарной формулой.
3. При поступлении в гинекологический стационар пациентки для выполнения плановой гистероскопии следует определить степень риска инфекционных осложнений по ОАК по формуле
$$\text{ИВО} = 1 - (1 - \text{PPV1})(1 - \text{PPV2}) \dots (1 - \text{PPVi}),$$
где ИВО – индивидуальная вероятность развития инфекционных осложнений.
4. Уровень показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) $< 0,8$ свидетельствует о низком инфекционном риске. Профилактика инфекционных осложнений проводится путем однократного введения антибиотика за 30 минут до выполнения гистероскопии. Медикаментозной профилактики инфекционных осложнений при диагностических гистероскопиях и отсутствии клинических факторов риска не требуется.
5. Уровень показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) $\geq 0,8$ свидетельствует о повышенном инфекционном риске, для определения тактики ведения пациенток после гистероскопии

следует дополнительно определить уровень TLR4 в периферической крови. Уровень экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах ниже 8%, позволяет ограничиться однократным введением антибиотика за 30 минут до гистероскопии и не проводить дополнительных мер профилактики инфекционных осложнений.

6. Уровень показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) $\geq 0,8$ и уровень экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах выше 8% свидетельствует о высоком риске манифестации инфекционных осложнений. Этим пациенткам помимо введения антибиотика за 30 минут до выполнения гистероскопии на вторые сутки после гистероскопии рекомендуется назначать комбинированный препарат сафоцид.

Список используемых сокращений.

АБ – антибактериальный препарат (антибиотик)

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВМК – внутриматочный контрацептив

ГС – гистероскопия

ГСГ - гистеросальпингографии

ИВО - индивидуальная вероятность развития инфекционных осложнений

МНК – моноклеарные клетки

ОАК – общий анализ крови

ПРР – паттерн-распознающие рецепторы

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы

СЯН – сегментоядерные нейтрофилы

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭДТА - этилендиаминтетраацетат

ЭКГ – электрокардиография

CI – confidence interval – доверительный интервал

FITC – fluorescein isothiocyanate – флуоресцеина изотиоцианат

HbsAg - поверхностный антиген вируса гепатита В

HCV - Hepatitis C Virus – вирус гепатита С

PAMP – pathogen associated molecular patterns – патоген-ассоциированные молекулярные структуры

PPV – позитивная прогностическая значимость

PRR – pattern recognition receptors – образраспознающие рецепторы

RR – relative risk – относительный риск

RW – реакция Вассермана

TLR – Toll-like receptor – Toll-подобный рецептор

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абатуров, А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR [Электронный ресурс] / А. Е. Абатуров А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2012. – № 5 (40). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/32964> (дата обращения: 14.02.2014).
2. Абатуров, А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 2. Лиганды TLR [Электронный ресурс] / А. Е. Абатуров А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6 (41). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34810#prettyPhoto> (дата обращения: 14.02.2014).
3. Абатуров, А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3. Рекогниция лигандо TLR [Электронный ресурс] / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2012. – № 7 (42). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34952> (дата обращения: 14.02.2014).
4. Абатуров, А. Е. Рецепторные механизмы инициации воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях [Электронный ресурс] / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2012. – № 4 (39). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/30047#prettyPhoto> (дата обращения: 14.02.2014).
5. Абашидзе, А.А. Методы реабилитации репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / А. А. Абашидзе // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. - №2.
6. Авраменко, Н.В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии / Н. В. Авраменко // Патология. - 2014. – №2 (31). – С. 4–11.

7. Авраменко, Н.В. Современные методы диагностики в репродуктологии / Н.В. Авраменко // Запорожский медицинский журнал. – 2014. - №5(86).
8. Адамян, Л.В. Аномалии развития женских половых органов: вопросы идентификации и классификации (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.А. Богданова, А.А. Степанян, А.Б. Окулов, Т.М. Глыбина, З.Н. Макиян, Л.Ф. Курило // Проблемы репродукции. - 2010.-N 2.-С.7-15.
9. Адамян, Л.В. Аномалии мочеполовой системы – этапы эмбриогенеза / Л.В. Адамян, З.Н.Макиян // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. – М., 2001.
- 10.Адамян, Л.В. Патология эндометрия в пожилом и старческом возрасте (скрининговое исследование) / Л.В. Адамян, Н.С. Мельникова, О.В. Зайратьянц, Е.В. Балицкий, Р.А. Кортюкова, О.В. Козлова // Архив патологии. - 2013. - N 6. - С.32-38.
- 11.Айламазян, Э.К. Гинекология: учебник для медицинских вузов / Э.К. Айламазян. - Изд.СпецЛит – 2013. – С.416.
- 12.Акберов, Р.Ф. Неотложная помощь женщинам с миомами, осложненными маточными кровотечениями / Р.Ф. Акберов, Б.М. Шарафутдинов, А.З. Шарафеев, С.Р. Зогот // Вестник современной клинической медицины. – 2015. - Том 8. Приложение 1.
- 13.Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.:ГЭОТАР-Медиа. - 2014.
- 14.Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. / Под ред. Г.М.Савельевой, В.Н.Серова, Г.Т.Сухих . - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 1024с.
- 15.Атлас оперативной гинекологии / Клиффорд Р. Уилисс. – № 4. – Медицинская литература, 2007. – 528 с.
- 16.Багдасарян, А.Р. Пути профилактики воздушной эмболии во время гистероскопии / А.Р. Багдасарян, С.Э Саркисов // Акушерство и гинекология. - 2014. - N 9. - С.69-72.

17. Багдасарян, А.Р. Перфорация матки во время гистероскопии / А.Р. Багдасарян, С.Э Саркисов // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2014. - № 1. - С.85-90.
18. Багдасарян, А.Р. Гипонатриемия – гипергидратация во время гистероскопии / А.Р. Багдасарян, С.Э Саркисов // Акушерство и гинекология. - 2014.- №4. - С.46-50.
19. Белан, Э.Б. Фармакологическая профилактика бронхиальной астмы у детей : дис. д-ра мед. наук: 14.00.25 14.00.36 / Белан Элеонора Борисовна. – Волгоград, 2006. - с.
20. Белан, Э.Б. / Методы исследования в общей иммунологии : учебное пособие / Э.Б. Белан, Б. Ю. Гумилевский. - Волгоград. 2006. – 109с.
21. Белоцерковцева, Л.Д. Осложнения гистерорезектоскопии и методы их профилактики / Л.Д. Белоцерковцева, А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Материалы II Российского форума «Мать и дитя». – М., 2000. – С. 209-212.
22. Белякин, С.А. Гистерорезектоскопия в лечении гинекологических заболеваний / С.А Белякин, Ю.В. Будрин, Г.С. Шевченко // Военно-медицинский журнал. - 2011.- №9. - С.59-61.
23. Борцвадзе, Ш.Н. Значение офисной гистероскопии в диагностике маточного фактора бесплодия и лечении таких больных / Ш.Н. Борцвадзе, Т.А. Ажибладзе, А.И. Ищенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №5.– С.53-56.
24. Брусенко, В.Г. Место биполярной гистерорезекции в лечении больных с субмукозной миомой матки / В.Г. Брусенко, О.И. Мишиева, И.В. Караченцова, Ю.А Голова, Н.А. Шевченко // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - №5. - С.18-24.
25. Волков, И.И. Тактика ведения пациенток с миомой матки в клинике женского бесплодия / Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. // Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 438-463.

26. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М.: МИА, 2005. – С. 394-403.
27. Гасанова, М.А. Эндоскопические методы диагностики и лечения синдрома тазовых болей / М.А. Гасанова, Х.Г. Алиева, Д.Х. Алиева, М.М. Идрисов, Р.Г. Магомедов, Х.М. Гасанов // Проблемы репродукции. - 2014.- № 6.- С.40-42.
28. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1088 с.
29. Гинекология: Руководство для врачей / В.Н. Серов, Е.Ф. Кира, И.А. Аполихина и др. / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. - М.: Литтерра. – 2008. - 840 с.
30. Гомболевская, Н. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) / Н. А. Гомболевская, Л. А. Марченко // Проблемы репродукции. — 2012. —Т. 18, № 1. — С. 42–46.
31. Гребенникова, Э.К. Современные возможности диагностики пролиферативных процессов эндометрия / Э.К. Гребенникова, В.Б. Цхай, А.И. Пашов // Медицина и образование в Сибири. – 2012. - №1.
32. Гриценко, Я.В., Симонов А.А., Гриценко В.А., Константинова О.Д. Оптимизация путей профилактики развития инфекционно-воспалительных осложнений после гистероскопии у женщин с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия. [Электронный ресурс] Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 3: 1-15
33. Гриценко, Я.В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Я.В. Гриценко, О.Д. Константинова, С.В. Черкасов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). - 2012. - №3.
34. Гуриев, Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза / Т.Д. Гуриев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Изд. Медицинское информационное агенство. - 2012. - С.256.

35. Гуртовой, Б.Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии / Гуртовой, Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. – М.: Триада, 2004. – 176 с.
36. Гусев, Д.В. Дискуссионные вопросы диагностики патологии эндометрия у женщин в постменопаузе / Д.В Гусев, М.Н. Шахламова, П.В. Буданов // The journal of scientific articles “Health & education millennium”. - 2013. - том 15 № 1-4.
37. Густарова, Т.А. Особенности ведения женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой / Т.А. Густарова, Л.А. Щербакова, С.Б. Крюковский, Д.А. Бурак // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. - Т. XIX, № 2 – С. 148.
38. Данкович, Н.А. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н.А. Данкович, В.Н. Воробей-Виховская // Здоровье женщины. – 2013. – № 3.– С. 192–197.
39. Джобава, Э.М. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в парктике современного акушера-гинеколога / Э.М. Джобава, Ж.А. Мандрыкина, К.Б. Логинова, Ю.Э. Доброхотова // «РМЖ» Акушерство и гинекология. – 2012. - №1. - С. 28-34.
40. Дивакова, Т.С. Диагностическая ценность гистероскопии при патологии эндо- и миометрия в различные возрастные периоды / Т.С. Дивакова, С.Е. Медведская, Н.С. Дейкало, Т.М. Тарасова, И.А. Новицкая, Н.С. Ивкова // Вестник ВГМУ. – 2012. - Том 3, №2.
41. Дикарева, Л.В. Гиперпластические процессы миоэндометрия: особенности патогенеза и подходы к диагностике / Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварёв, Ю.Ю. Уханова, А.Р. Абжалилова, Т.В. Ромахова // Фундаментальные исследования. – 2013. - №9.
42. Дмитриенко, Г. В. Показатели врожденного иммунитета как критерий раннего прогнозирования течения гестационного процесса : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Дмитриенко Галина Владимировна. – Волгоград, 2015 – 150с.

43. Дурасова, Н.А. Внутриматочная патология - возможности гистероскопии: Справочник фельдшера и акушерки / Н.А. Дурасова. - 2011.-N 5.-С.52-57.
44. Ерёмкина, В.И. Реконструктивно-восстановительная пластика несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом вне беременности / В.И. Ерёмкина, Ю.В. Гарифулова // Практическая медицина. - 2014. - Том 1.
45. Зайдиева, Я.З. Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии / Я. З. Зайдиева // Альманах клинической медицины. Гинекология. – 2015. – С.100–104.
46. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. - М.: МЕДпрессинформ. 2007. - 420 с.
47. Ищенко, А.И. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза / А.И. Ищенко, Е.Н. Жуманова, А.А. Ищенко, О.Ю. Горбенко, Е.А. Чунаева, Э.С. Агаджанян, Я.С. Савельева // Акушерство. Гинекология. Репродуктология. - 2013. - Том 7. - №3.
48. Ищенко, А.И. Гистерорезектоскопия и лазерная хирургия в коррекции внутриматочной патологии / А.И. Ищенко, Е.В. Кудрина, В.М. Зуев // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 1. – С. 36-39.
49. Касьянова, А.С. Влияние гестоза на формирование и течение атопического дерматита у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Касьянова Анна Сергеевна. - Волгоград, 2013 – 27с.
50. Капшушева, Л.М. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии: Дис. ... д-ра мед. Наук. – М., 2001. – 282 с.
51. Кисляков, В.А. Рецидивы патологии эндометрия у больных пожилого и старческого возраста / В.А. Кисляков, Н.С. Мельникова, Л.В. Адамян, О.В. Зайратьянц, Е.В. Балицкий, Р.А. Кортукоева, О.В. Козлова, Т.Г. Барсанова // Хирург. - 2013.-N 9.-С.39-44
52. Кливленд, Г.О. Краткий очерк о вкладе в развитие гистероскопии отечественных гинекологов и гинекологов г. Казани / Г.О. Кливленд, М.Ю.

- Абросимова, И.В. Ключаров // Журнал международной медицины. — 2014. - №5 (10). — С. 35-37.
53. Ключаров, И.В. Предустановленное и реальное давление в полости матки. Точность наших гистеропомп / И.В. Ключаров, Е.И. Прохоров, С.Л. Борисов, Р.Ф. Кадыров, Р.Н. Фахртрудинов // Практическая медицина. - 2015. - Том 1.
54. Ключаров, И.В. Современные технологии внутриматочной хирургии: перспективы в стационаре и амбулатории / И.В. Ключаров, А.А. Хасанов, И.Р. Галимова, Р.Ф. Гайфулин // Практическая медицина. - 2015. - Том 1. - №4.
55. Ключаров, И.В. Гистероскопия и биполярная энергия / И.В. Ключаров, Г.О. Кливленд // Журнал международной медицины . — 2014. —№5 (10). — С. 88-90.
56. Ключаров, И.В. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях / И.В. Ключаров, А.А. Хасанов // Практическая медицина. Актуальные проблемы медицины. – 2012. - Том 1. - С.94-95.
57. Ковальчук, Л.В. Иммунология. Практикум. / Г.А. Игнатьева, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева и др. // М.: «ГЭОТАР-Медиа». - 2010. – 174 с.
58. Колгушкина, Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия – тактика обследования и лечения / Т.Н. Колгушкина , А.Н. Барсуков, В.Э. Кирдик // II Медицинские новости. – 1997. – № 11. – С. 27-32.
59. Комаров, Ю.М. К вопросу о новой стратегии охраны здоровья в Российской Федерации / Ю.М. Комаров // Менеджер. – 2012. – № 1. – С. 10–19.
60. Кондратович, Л.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки / Л.М. Кондратович // Российский медицинский журнал. 2014. - №5.
61. Константинова, О. Д. Оптимизация подходов к профилактике инфекционно-воспалительных осложнений у женщин с внутриматочной патологией при гистероскопии / О.Д. Константинова, А.А. Симонов, А.А. Грудкин, В.А.

- Гриценко, Я.В. Гриценко // Информационно-методическое письмо МЗ Оренбургской области. – Оренбург. - 2012. - 18 с.
62. Константинова, О. Д. Региональный регистр антибиотикорезистентности генитальной ассоциативной микрофлоры женщин с внутриматочной патологией в системе профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при гистероскопии / О.Д. Константинова, А.А. Симонов, А.А. Грудкин, В.А. Гриценко, Я.В. Гриценко // Информационно-методическое письмо МЗ Оренбургской области. - Оренбург, 2012. - 10 с.
63. Коренная, В.В. Амбулаторная гистероскопия. Практические рекомендации / В.В. Коренная // Consilium medicum. - 2015.-N 6.-С.28-31.
64. Коренная, В.В. Офисная гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии / В.В. Коренная // Гинекология, 2015.-N 4.-С.23-26.
65. Коробков, Н.А. Внедрение инвазивных методов диагностики и лечения послеродовой инфекции / Н.А. Коробков // Современная медицина: актуальные вопросы. -2014. - № 37.
66. Кулагина, Н.В. Миома матки / Н.В. Кулагина. - Изд. Человек, 2013. - С.24
67. Кулаков, В.И. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян - М., 2002. . С.384-387.
68. Кулаков, В.И. Эндоскопия в гинекологии / В.И. Кулаков, И.В. Адамян. – М.: Медицина, 2000. – С.390.
69. Кулаков, В.И. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян - М., 2001. - С. 556-557.
70. Кулаков, В.И., Гаспаров, А.С. Эндоскопия в восстановлении и сохранении репродуктивной функции // Практическая гинекология (клинические лекции) / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова и проф. В.И. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – С. 382-394.

71. Лебедев, В.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В.А. Лебедев, В.М. Пашков, И.А. Клиндухов // Трудный пациент. - 2012. - №5.
72. Лебедева, О.П. Роль Толл-подобных рецепторов в патогенезе акушерских и гинекологических осложнений : монография / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, М.И. Чурносков, В.Н. Попов, П.В. Калущий . — Белгород: Везелица, 2013. — 180 с.
73. Лебедева, О.П. Роль Толл-подобных рецепторов в патогенезе послеродового эндометрита / О.П. Лебедева, Н.И. Самборская, С.П. Пахомов, М.И. Чурносков, В.Н. Попов, П.В. Калущий, О.Н. Ивашова, Н.А. Рудых, И.Н. Полякова // Акушерство и гинекология. - 2012.- № 1. - С. 55-59.
74. Лебедева, О.П. Толл-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды / О.П. Лебедева, П.В. Калущий, С.П. Пахомов, М.И. Чурносков, П.А. Карпов, Н.И. Самборская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2010. - Т. 12. № 22.- С. 31-35.
75. Лемякина, Е.В. Особенности SNP полиморфизма генов Toll рецепторов при хроническом неспецифическом цервиците / Е.В. Лемякина, Б.Ю. Гумилевский // Научно- практический журнал "Врач-аспирант". - 2013. - №6.3(61). - С. 427-431.
76. Лемякина, Е.В. Медицинская реабилитация пациенток с хроническим неспецифическим цервицитом, основанная на иммуногенетических критериях / Е.В. Лемякина, Н.А. Жаркин, Б.Ю. Гумилевский, Н.А. Бурова // Научно-практический электронный журнал «Прикладные информационные аспекты медицины». - 2013. – Т. 16. - № 2. - С. 102-107.
77. Лемякина, Е.В. Оценка SNP полиморфизма гена рецептора Toll- 6 (Ser249Pro) у пациенток с хроническим неспецифическим цервицитом / Е.В. Лемякина, Б.Ю. Гумилевский, Н.А. Жаркин // Российский иммунологический журнал. - Т. 7(16). - №2-3. - 2013. - С. – 279.

- 78.Лисицын, Ю.П. Инновации в управлении медицинскими организациями / Ю.П. Лисицын. – М.: Изд-во Литтерра., 2011. - 172с.
- 79.Литвак, Б.И. Атлас Гистероскопии в гинекологии / Б.И. Литвак. - Изд-во: Книга по требованию. 2012г. – 148с.
- 80.Литвак, Е.О Современный менеджмент пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Е.О. Литвак // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. - №10 (63).
- 81.Луговая, А.В. Гистероскопия в условиях бактериального вагиноза / А.В. Луговая // Врач. - 2010.-N 1.-С.58-60.
- 82.Лызикова, Ю.А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин / Ю.А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. - № 3 (45).
- 83.Майоров, М.В. Бактериальный вагиноз: практические аспекты этиологии, диагностики и лечения / М.В. Майоров, С.И. Жученко, О.Л. Черняк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 2 (76). – С. 55-61.
- 84.Майоров, М.В. Современные фторхинолоны в клинической практике / М.В. Майоров // Медицинские аспекты здоровья женщины. –2008. – № 3 (12). – С. 50-54.
85. Майоров, М.В. Нитроимидазолы в акушерско-гинекологической практике / М.В. Майоров // Провизор. – 2005. – № 15. – С. 27-30.
- 86.Майоров, М.В. Антибактериальная терапия в гинекологии и акушерстве / М.В. Майоров // Линия здоровья. – Х.: Фармитэк, 2005. –С. 40-44.
- 87.Мальцева, Л.И. Офисная гистероскопия - новая технология в амбулаторной практике акушера-гинеколога / Л.И. Мальцева, Е.Ю. Юпатов // Практическая медицина. - 2012. - С. 44-48.
- 88.Мальцева, Л. И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина, Е. Ю. Юпатов // Акушерство. Гинекология. Репродукция. - 2012. — Т. 6, № 3. — С. 23–27.

89. Мананникова, О.В. Клиническая эффективность гистерорезектоскопии в лечении плацентарных полипов / О.В. Мананникова, С.Э. Саркисов // Акушерство и гинекология, 2013.-N 5.-С.66-69.
90. Мартиросян, К.А. Проллиферативные процессы эндометрия у пациенток старше 60 лет. Современные технологии в диагностике и хирургическом лечении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 26 с.
91. Марчук, Н.П. Современные технологии в гинекологии / Н.П. Марчук // Медицинская сестра.-2005.-N 7-С.2-3.
92. Машина, М. А. Анализ порядка ведения пациентов с бесплодием: национальное руководство и практика / М.А. Машина // Материалы XIV международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва. - 2012. - №4. - том 14 - С. 359-360.
93. Мотивилова, Т.М. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом / Т.М. Мотивилова, Т.С. Качалина, Т.А. Аникина // «РМЖ» Акушерство и гинекология. – 2013. - №14. - С. 751-755.
94. Омеляновский, В.В. Основные принципы антибиотикопрофилактики в гинекологии / В.В. Омеляновский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3.
95. Панкратов, В.В. Качество здоровья и отдаленные результаты гистерорезектоскопии у больных подслизистой миомой матки / В.В. Панкратов, И.П. Ягудаева, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012.-N 3.-С.5-10.
96. Падейская, Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов / Е.Н. Падейская // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 10 (92). – С. 470-476.
97. Петров, Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю.А. Петров // Медицинские науки . Фундаментальные исследования. – 2012. - №1.
98. Подзолкова, Н.М. Миома матки / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, В.В. Коренная. - Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 160с.

99. Попов, А.А. Офисная гистероскопия в диагностике и лечении женского бесплодия / А.А. Попов, О.В. Мачанските, Е.Н. Головина // проблемы репродукции. – 2011. – Т.17. - №2. – С. 43-45.
100. Плясунова, М.П. Хронический эндометрит как одна из проблем современной / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова // Вятский медицинский вестник. - 2013.-N 1.-С.44-53.
101. Прилепская, В.Н. Эндометриоз: от трудностей диагностики к новым возможностям терапии / В.Н. Прилепская, Е.В. Иванова, А.В. Тагиева, А.Б. Летуновская // Гинекология. – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 4–8.
102. Пучков, К.В. Опыт выполнения симультанных операций в хиркргии, урологии и гинекологии. Миниинвазивные симультанные операции / К.В.Пучков, Ю.Е.Андреева, А.В.Добычева //Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. - 2012.- Т. 7.- № 1.- С. 16-17.
103. Радзинский, В.Е. Миома матки – курс на органосохранение / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев // Информационный бюллетень. Редакция журнала Status Praesens. – 2014. – 24 с.
104. Радзинский, В.Е. Гинекология: учебник. / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс. – изд. ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1000с.
105. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Под общ. Ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. - Изд. Литтера, 2015. – 720с.
106. Рудакова, У.Б. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-метод. пособие / под ред. профессора У.Б. Рудаковой. - М: МЕДпресс-информ, 2012. - 80с.
107. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
108. Рухляда, Н.Н. Новые возможности в терапии аномальных маточных кровотечений, связанных с аденомиозом / Н.Н. Рухляда, Е.И. Бирюкова, М.А. Мельникова, Д.М. Гасымова // Гинекология. - 2015.-N 3.- С.13-16.

109. Савельева, Г.М. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, О.И. Мишиева, Т.Н. Ивановская // Онкогинекология. –2012. -№1. – С. 43-46.
110. Савельева, Г.М. Гистероскопия: атлас и руководство / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 248 с.
111. Самарканова, Д.М. Изучение экспрессии Толл-подобных рецепторов при некоторых заболеваниях / Д. М. Самарканова [и др.] // Вестник Казахского нац. медицинского ун-та. – 2011. – № 3. – С. 109-113.
112. Саркисов, С.Э. Хирургические осложнения гистероскопии и гистерорезектоскопии / С.Э. Саркисов, Е.М. Куковенко, Н.Г. Литвинцева // Мат. VIII Всерос. форума «Мать и дитя».- 2006.- С. 509 - 510.
113. Сидорова, И.С. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова. - М.: Практическая медицина, 2007. - 80 с.
114. Сидорова, И.С. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007.- Том.7. - № 3. – С. 63-66.
115. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. // Иммунология. - 2005. - №26 (6). - С. 368-376.
116. Симонов, А. А. Антибиотикорезистентность ассоциативной генитальной микрофлоры у женщин с внутриматочной патологией / А.А. Симонов, В.А. Гриценко, О.Д. Константинова, Я.В. Гриценко // Матер. VI Регионарного научного форума «Мать и дитя».-Ростов-на Дону, 2012. - С. 224-225.
117. Симонов, А. А. Дисбиотические сдвиги микрофлоры репродуктивного тракта и кишечника у больных с внутриматочной патологией и их коррекция

- / А.А. Симонов, В.А. Гриценко, О.Д. Константинова, Я.В. Гриценко // Инфекция и иммунитет. - 2012. - Т. 2. - № 1-2. - С. 321-322.
118. Соловьева, Е.А. Опыт организации оказания хирургической помощи в амбулаторных условиях женщинам с заболеваниями репродуктивной системы / Е.А. Соловьева, О.Д. Константинова, М.А. Тришина, О.В. Музыченко // Уральский медицинский журнал. - 2015.-N 5.-С.59-63.
119. Страчунский, Л.С. Антибактериальная терапия: практическое руководство / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. – М.: Полимаг, 2000. – С.194
120. Стрижаков, А.Н. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288с.
121. Стрижаков, А.Н. Профилактика и превентивная терапия инфекционно-воспалительных осложнений внутриматочной хирургии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, П.В. Буданов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. - том 2 - №4.
122. Стрижаков А.Н. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: Медицина, 2004. – 624с.
123. Стрижаков, А.Н. Оперативная гистероскопия при пороках развития матки / А.Н.Стрижаков, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015.-N 3.- С.66-71.
124. Стрижаков, А.Н. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе / А.Н. Стрижаков, Н.Е. Кушлинский, М.Н. Шахламова, Э.А. Исаева, Е.А. Колосов, Е.Г. Рощина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014.-N 1.- С.5-14.
125. Стрижаков, А.Н. Гистерорезектоскопия: монография / А.Н.Стрижаков, А.И. Давыдов. - М.; Медицина, 2007. – 235с.

126. Тарасенко, Ю.Н. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему / Ю.Н. Тарасенко, И.А. Салов, Д.Т. Ташухожаева // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — №4. — С. 141-145.
127. Тетруашвили, Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии). автореф. дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.01 / Тетруашвили Нана Картлосовна. - М., 2008. – 48с.
128. Титова, Н. Д. Значение врожденной системы иммунитета в возникновении аллергических заболеваний / Н. Д. Титова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 3. – С. 32-39.
129. Тихомиров, А.Л. Воспалительные заболевания женских половых органов: Брошюра практического гинеколога / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания. - М.: МГМСУ, 2007. - 40 с.
130. Тихомиров, А.Л., Современные особенности проблемных ИППП / А.Л. Тихомиров // Эффективная фармакотерапия в акуш. и гин.-2009.-№4- С. 6.
131. Тихомиров, А.Л. Эндометриоз – сугубо хирургическая патология? / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 78–81.
132. Тренева, М.С. Влияние малозначимых факторов на развитие атопических заболеваний у детей / М.С. Тренева, А.Н. Пампура // Тез. II Всерос. конгр. по дет. Аллергологии, Москва, 10-11 декабря 2003 г. – М.: Медпрактика, 2003. – С. 197-8.
133. Уварова, Е.В. Преимущества и условия выполнения бесконтактной гистероскопии у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями / Е.В. Уварова, Е.В. Горелова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2015.-N 6.-С.30-40.
134. Уварова, Е.В. К вопросу о целесообразности производства гистероскопии и выскабливания эндометрия при ювенильных маточных кровотечениях Текст. / Е.В. Уварова, Н.М. Веселова // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве / Под ред. В.И.Кулакова, Л.В.Адамян. - М.-2002-С.398-400

135. Унанян, А.Л. Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Т.А. Демур // Status Praesens. – 2012. – № 08. – С. 23–26.
136. Уткин, Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / Е.В.Уткин, В.А. Кулавский. - ГЭОТАР-Медиа, 2015г.- 112с.
137. Федеральная служба государственной статистики Alan H. DeCherney, Lauren Nathan. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment // Москва «МЕДпрессин-форм» 2012. – С.608-609.
138. Хаитов, Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2002.- №4. – С. 4-6.
139. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. - М.: ОАО «Издательство «Медицина». - 2010 - 415 с.
140. Хасанов, А.А. Перспективы использования современных органосохраняющих технологий при внутриматочной патологии в акушерстве и гинекологии / А.А. Хасанов, И.В. Ключаров, Н.В. Яковлев, Ю.В. Гарифуллова, И.Р. Галимова, Л.Е. Терегулова, Н.И. Тухватшина, В.В. Глинкин // Практическая медицина. - 2013.-Том 2.- №1-2(69) – С.170-173.
141. Хашукоева, А.З. Хронический эндометрит – проблемы и решения / А.З. Хашукоева, Е.А. Цомаева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова // Гинекология.Коллоквиум. - 2012. - №3. - С.34-38.
142. Хилькевич, Е.Г. Акушерство и гинекология. Схемы лечения / Е.Г. Хилькевич: под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. - Изд. Литтера, 2015г. – 384с.
143. Хонина, П.П. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности / П.П. Хонина, Н.П. Пасман, А.А. Останин и соав. // Акуш.- гинек - 2006. - №2. - с.11-15.
144. Цаллагова, Л. В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, И.А. Золоева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - №4.- С.131-136.

145. Царькова, М.А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия / М.А. Царькова, Н.А. Семёнова // Российский вестник акушера-гинеколога - 2014.-N 5.-С.50-53.
146. Чегура, С.Б. Эндометриоз – «знакомый незнакомец». Выбор тактики ведения женщин с данной патологией / С.Б. Чегура // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 9. – С. 25–37.
147. Чертовских, М.Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий / М.Н. Чертовских // Лечение и профилактика - 2013.-N 2.-С.59-63.
148. Чулкова, А. М. Этапная персонифицированная реабилитация в профилактике необратимой инфертильности пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / А.М. Чулкова, В.А. Крутова, И.Э. Асланян, Д.Л. Ванян, С.А. Куриленок, И.А. Егорова // Кубанский научный медицинский вестник 2014. - №1 (143) – 2014.
149. Шахсуварян, С.Г. Малоинвазивные репродуктивно-сохраняющие технологии в лечении трубной беременности / С.Г. Шахсуварян // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150) - 2014. - Том 4. - № 4. – С. 275-275.
150. Шуршалина, А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / А.В. Шуршалина // Гинекология. – 2012. – Т. 14. – № 2.- С. 32-35.
151. Яковлева, Н.В. Значение эндоскопических технологий в диагностике и выборе метода лечения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием / Н.В. Яковлева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. - № 2(53) - С. 31–37.
152. Ярмолинская, М.И. Миома матки: этиология, патогенез, принципы диагностики: пособие для врачей / М.И. Ярмолинская, А.А. Цыпурдеева, А.К. Долинский и др.; под ред. Э.К.Айламазяна, В.Ф.Беженаря. - Изд. Н-Л.,2013г. – 80с.

153. Яроцкий, Н.Е. Антибиотикопрофилактика в гинекологии: «ЗА» и «ПРОТИВ» / Н.Е. Яроцкий // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. - №2 (11).- С. 27-29.
154. Abrahams, V.M. A role for TLRs in the regulation of immune cell migration by first trimester trophoblast cells / V. M. Abrahams, I. Visintin, P. B.Aldo [et al.] // J.Immunol. – 2005. – Vol. 175. – P. 8096–8104.
155. Abrahams, V.M. Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by Toll-like receptors / V.M. Abrahams, P. Bole-Aldo P, Y.M. Kim et al. // J. Immunol. - 2004. - Vol.173. – P. 4286-4296.
156. Ahmad, R.A. Evaluation of the uterine cavity by magnetic resonance imaging, three dimensional hysterosonography and diagnostic hysteroscopy in women with pre- and post-menopausal bleeding / R.A. Ahmad, S.M. Sadek., A.S. Ragheb // Middle East Fertility Society Journal. 2015. – Vol.20. - №2 -P.70-78.
157. Aflatoonian, R. Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium / R. Aflatoonian, E. Tuckerman, S. L. Elliott [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 586–593.
158. Alici, F. Objective Structured Assessment of Technical Skills (OSATS) evaluation of hysteroscopy training: a prospective study / F. Alici, B. Buerkle, C.B. Tempfer // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. - 2014. – Vol. 178. – P. 1-5.
159. Allam I. S. Role of hysteroscopy in the evaluation of tubal patency in infertile women / I.S.Allam, A.M. Rashed , K.H. Sweedan, W.E. Ahmed // Middle East Fertility Society Journal. – 2014. - Vol. 19. - №3. – P. 215-220.
160. Armstrong A.J. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia / A.J. Armstrong, W.W. Hurd, S. Elguero et al. // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – № 2;19(5). – P. 562–71.
161. Arnold, A. A prospective analysis of hysteroscopic morcellation in the management of intrauterine pathologies./ A. Arnold, A. Ketheeswaran, M. Bhatti, E. Nesbitt-Hawes, J. Abbott // J Minim Invasive Gynecol. - 2016.- № 23(3) - P. 435-441.

162. Azziz, R. Practical manual of operative laparoscopy and hysteroscopy / R. Azziz, A.A. Murphy, R.W. Powers et al. 2nd ed. - New York: Springer.- 2007. – 9p.
163. Bahar, A.M. Maternal serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in preterm labor / A.M. Bahar, H.W. Ghalib, R.A. Moosa, Z. Zaki, C.Thomas, O.A. Nabri // Acta Obstet. Gynecol. Scand.- 2003 - №82(6). – P. 543-546.
164. Bahar, R. Case-control study of complications associated with bipolar and monopolar hysteroscopic operations / R. Bahar, M. Shimonovitz, A. Benshushan, A. Shushan // J Minim Invasive Gynecol.- 2013. - №20(3). P. 376-80.
165. Bakas, P. Role of Hysteroscopy Prior to Assisted Reproduction Techniques / P. Bakas, D. Hassiakos, C. Grigoriadis, N. Vlahos, A. Liapis, O. Gregoriou // Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2014. - Vol. 21 - №2. – P. 233-237.
166. Ball P. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: past, present, future / P. Ball, G. Tillostson // Drug. Saf. – 1995. – Vol. 13. –P. 313-358.
167. Bao H.C. Clinical application of operative hysteroscopy in treatment of complex hydrosalpinx prior to IVF / H.C. Bao, M.M. Wang, X.R. Wang, W.J. Wang, C.F. Hao // Iran J Reprod Med.- 2015. -№13(5). – P. 311-6.
168. Bckhed, F. Toll-like receptor 4 – mediated signaling by epithelial surfaces: necessity or threat? / F. Bckhed, M. Hornef // Microbes and Infection. - 2003. - № 5. – P. 951-959.
169. Bellocchio, S. The contribution of the Toll-like\ IL-1 receptor superfamily to innate and adaptive immunity to fungal pathogens in vivo / S. Bellocchio S., C. Montagnoli, S. Bozza et al. // J. Immunol. – 2004. - № 172 – P. 3059.
170. Bettocchi, S. Fertility-enhancing hysteroscopy surgery / S.Bettocchi , M..T. Achillarre, O. Ceci, S. Luigi // Semin Reprod Med. - 2011. - Vol. 29. - P. 75–82.
171. Bettocchi, S. Operative office hysteroscopy without anaesthesia: a study of 4863 cases performed with mechanical instruments / S. Bettocchi , L.Cecio

- Nappi, Di Venere R. et al. // *J Am Ass Gynecol Laparosc* – 2004. – №11. – P.59-61.
172. Bieber, T.J. 3 - Ultrasonography and hysteroscopy in gynecologic evaluation: are they competitive or complementary to each other? / T.J. Bieber, J.S. Sanfilippo, Y.R. Horowitz, M.I. Shafi // Cambridge University Press. – 2014.
173. Bihl, F. Overexpression of Toll-like receptor 4 amplifies the host response to lipopolysaccharide and provides a survival advantage in transgenic mice / F. Bihl, L. Saler, M. Beaubier et al. // *J. Immunology*. - 2003. – Vol.170 – P.6141.
174. Bizzarri, N. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study / N. Bizzarri N, V. Ghirardi, V. Remorgida, P.L.Venturini, S. Ferrero S. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*- 2015. - Vol. 192. – P. 22-26.
175. Boes, A.S. Pitfall in the diagnosis of endometrial cancer: case report of an endometrioid adenocarcinoma arising from uterine adenomyosis / A.S. Boes, T. Tousseyn, I. Vandenput, D. Timmerman, I. Vergote, P. Moerman, F. Amant // *Eur J Gynaecol Oncol.*- 2011. - № 32(4). – P. 432-434.
176. Bongers, M.Y. Hysteroscopy and heavy menstrual bleeding (to cover TCRE and second-generation endometrial ablation) / M.Y. Bongers // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. - Vol.29 – P.930-939.
177. Boschert, S. Wider use of office flexible hysteroscopy urged - Only 3% of U.S. Gyns. Use It. *OB/GYN News*, June 1. -2003.
178. Bosteels, J. Hysteroscopy for treating suspected abnormalities of the cavity of the womb in women having difficulty becoming pregnant / J. Bosteels, J. Kasius, S. Weyers, F.J.Broekmans, B.J. Mol, T.M. D'Hooghe // *Primary Review Cochrane Database Syst Rev*. - 2013.
179. Bosteels, J. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility / J. Bosteels, J. Kasius, S. Weyers, F.J.Broekmans, B.J. Mol, T.M. D'Hooghe // *Cochrane Database Syst Rev.*- 2015. - Vol 9. P.11.

180. Bosteels, J. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities / J. Bosteels, J. Kasius, S. Weyers, F.J.Broekmans, B.J. Mol, T.M. D'Hooghe // *Asian Pacific Journal of Reproduction*/ - 2014. - Vol. 3, №4. – P. 295–298.
181. Boudhraa, K. Role of the hysteroscopy and laparoscopy in management of the female infertility: about 200 cases / K. Boudhraa, M.A. Jellouli, O. Kassaoui et al. // *Tunis Med.* –2009. – Vol. 87, №1. – P. 55–60.
182. Bouet, P.E. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis *Fertility and Sterility* / P.E. Bouet, H.E. Hachem, E. Monceau, G. Gariépy, C. Sylvestre. – 2016. – Vol.105 - №1. – P. 106-110.
183. Burke, J.E. The effective period of antibiotic action in experimental pincisions and dermal lesions / J.E. Burke // *Surgery.* – 2010. Vol. 50. - P. 161-169.
184. Carta, G. Waiting time and pain during office hysteroscopy / G. Carta, P. Palermo, F. Marinangeli, A. Piroli, S. Necozone, V. De Lellis, F. Patacchiola // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 360-364.
185. Chan, G. Ultraviolet-inactivated human cytomegalovirus induces placental syncytiotrophoblast apoptosis in a Toll-like reseptor-2 and tumour necrosis factor-@ dependent manner / G. Chan, L.J. Guilbert // *J. Pathol.*- 2006. - Vol.210. – P. 111-120.
186. Chao, W. Toll-like receptor signaling: a critical modulator of cell survival and ischemic injury in the heart / W. Chao // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – № 1 (296). – P. 111-112.
187. Cholkeri-Singh, A. Hysteroscopy for Infertile Women: A Review / A. Cholkeri-Singh, K.J. Sasaki // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2015. - Vol. 22. - №3. - P.353-362.

188. Chua A.A . The application of hysteroscopy in gestational trophoblastic disease / A.A. Chua, K.G. Huang, K.Y. Wu //Gynecology and Minimally Invasive Therapy, In Press, Corrected Proof, Available online – 2015.
189. Cicinelli, E. Reliability of narrow-band imaging (NBI) hysteroscopy: A comparative study / E. Cicinelli, R. Tinelli, G. Colafiglioglio et al. // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 90, №4. – P. 1191–1197.
190. Closon, F. Future research and developments in hysteroscopy / F. Closon, T. Tulandi // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology – 2015. - Volume 29, №7. – P. 994-1000.
191. Closon, F. Uterine myomata: Organ-preserving surgery / F. Closon, T. Tulandi // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2016. – Vol.35. – P. 30-36.
192. Cockerham, A.Z. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology / A.Z. Cockerham // J. Midwifery Womens Health.– 2012. – Vol. 57. – № 3. – C. 212–220.
193. Connor, M. New technologies and innovations in hysteroscopy / M. Connor //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology – 2015. – Vol. 29, №7. – P. 951-965.
194. Daaloul, W. Epidemiological profile, etiological diagnosis and prognosis of uterine synechias: report of 86 cases / W.Daaloul, N. Ouerdiane N, A. Masmoudi // Tunis Med. – 2012. – Vol.90, №4. –P.306-310.
195. DaCosta, V. Operative hysteroscopy in a Jamaican cohort / V. DaCosta, S. Wynter, J. Harriott, L. Christie, E. Berry, S. Frederick-Johnston, J. Frederick // West Indian Med J. – 2011. – Vol. 60(6). – P. 641-646.
196. Daniilidis, A. Indications of diagnostic hysteroscopy, a brief review of the literature / A. Daniilidis, A. Pantelis, K. Dinas et al. // Gynecol Surg. —2012. — Vol. 9. — P. 23-32.
197. De Villiers, TJ. Global consensus statement on menopausal hormone therapy / TJ. De Villiers, ML Gass, CJ Haines, JE Hall, RA Lobo, DD Pierroz, M Rees. // Climacteric. - 2013. – Vol. 16(2).- P. 203–204.

198. Dealberti, D. Feasibility and acceptability of office-based polypectomy with a 16Fr mini-resectoscope. A multicenter clinical study / D. Dealberti, F. Riboni, S. Cosma, C. Pisani, F. Montella, S. Saitta, G. Calagna, A. Di Spiezio Sardo // *J Minim Invasive Gynecol.* - 2016. - Vol. 23(3). P. 418-424.
199. Dealberti, D. New mini-resectoscope: analysis of preliminary quality results in outpatient hysteroscopic polypectomy / D. Dealberti, F. Riboni, S. Prigione, C. Pisani, E. Rovetta, F. Montella, G. Garuti // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. - Vol. 288(2).- P. 349-53.
200. Deffieux, X. Hysteroscopy : guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians / X. Deffieux, T. Gauthier, N. Menager N, G. Legendre, A. Agostini, F. Pierre // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* – 2014. – Vol. 178. – P.114-122.
201. Di Spiezio Sardo, A. Cold loops applied to bipolar resectoscope: A safe "one-step" myomectomy for treatment of submucosal myomas with intramural development / A. Di Spiezio Sardo, G. Calagna, C. Di Carlo, M. Guida, A. Perino, C. Nappi // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2015. – Vol. 41(12). P. 1935-1941.
202. Di Spiezio, S.A. Hysteroscopy and treatment of uterine polyps / A. Di Spiezio Sardo, G. Calagna, M. Guida, A. Perino, C. Nappi // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* – 2015. – Vol. 29, №7. – P. 908-919.
203. Di Spiezio Sardo, A. The Challenging Intrauterine Contraceptive: In-office Hysteroscopic Approach / A. Di Spiezio Sardo, M. da Cunha Vieira, M. Scognamiglio, B. Zizolfi, C. Nappi, C. de Angelis // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 23(4). – P. 469.
204. Di Spiezio Sardo, A. Ambulatory management of heavy menstrual bleeding / A. Di Spiezio Sardo, M. Spinelli, B. Zizolfi, C. Nappi // *Womens Health (Lond Engl).* – 2016. – Vol. 12(1). – P. 35-43.
205. Donne, J. Atlas of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy. Third Edition (Visual Medicine). – Healthcare, 2007. – 592p.

206. Dueholm, M. Reproducibility of Endometrial Pathologic Findings Obtained on hysteroscopy, Transvaginal Sonography, and Gel Infusion Sonography in Women With Postmenopausal Bleeding / M. Dueholm, I.M. Hjorth, P. Secher P, A. Jørgensen // *Journal of Minimally Invasive Gynecology* – 2015. - Vol. 22. - №6. – P. 1036-1044.
207. Edris, F. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in highrisk women with atypical endometrial hyperplasia / F. Edris, G. A. Vilos, A. AlMubarak // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 68-73.
208. El-Khayat, W. A double-blind randomized controlled trial of two different doses of misoprostol for cervical priming prior to office hysteroscopy / W. El-Khayat, L. Dwidar, H. Elsayah, O. Idris // *Middle East Fertility Society Journal* – 2015. - Vol. 20, № 1. - P. 1-5.
209. Emanuel M. H. Hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids / M.H. Emanuel // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* - 2015. – Vol. 29, №7. – P. 920-929.
210. Emanuel M. H. New developments in hysteroscopy./ M.H. Emanuel // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* - 2013;27(3):421-9.
211. Fernandez, H. Total adhesions treated by hysteroscopy : must we stop at two procedures?/ H. Fernandez , S. Peyrelefade, G. Legendre, E. Faivre, X. Deffieux, A. Nazac // *Fertility and Sterility* – 2012. - Vol.98. - №4. – P. 980-985.
212. Fernandez, H. Update on the management of menometrorrhagia: new surgical approaches./ H. Fernandez // *Gynecol Endocrinol* - 2012. – Vol. 28(2). P. 156.
213. Fitzner, N. Human skin endothelial cells can express all 10 TLR genes and respond to respective ligands / N. Fitzner [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2008. – № 1 (15). – P. 138-146.
214. Frost, R. A. Regulation of muscle growth by pathogen-associated molecules / R. A. Frost, C. H. Lang // *J. Anim. Sci.* – 2008. – № 14 (86). – P. E84-E93.

215. Gambadauro, P. Intrauterine Adhesions following Conservative Treatment of Uterine Fibroids / P. Gambadauro, J. Gudmundsson, R. Torrejón // *Obstet. Gynecol. Int.* — 2012.- Vol. 85. - №32. – P. 69
216. Gambadauro, P. Anxiety at outpatient hysteroscopy. / P. Gambadauro, R. Navaratnarajah, V. Carli // *Gynecol Surg.* – 2015. - Vol.12(3). – P. 189-196.
217. Garbin, O. Nouvelle technique en hystérocopie : les morcellateurs hystérocopiques / O. Garbin, L. Schwartz // *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* – 2014. – Vol. 42, №12. – P. 872-876.
218. Gaya, S.A. Review of intrauterine adhesiolysis at the Aminu Kano Teaching Hospital, Kano, Nigeria / S.A. Gaya, I.S. Adamu, I.A. Yakasai et al. // *Ann. Afr. Med.* — 2012. — Vol. 11, № 2. — P. 65-9.
219. Giral, E. Interest of saline contrast sonohysterography for the diagnosis of cesarean scar defects / E. Giral, P. Capmas, J.M. Levailant, A. Berman, H. Fernandez // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2015. - Vol. 43. - № 11. — P. 693-698.
220. Gorimch, S.L. Infectious Disease / S.L.Gorimch, J.G.Baraett, N.R. Blachlow. // W.B. Saunders Company. – 1998. – P. 1025-1037.
221. Gupta, S. A pilot study of Foley's catheter balloon for prevention of intrauterine adhesions following breach of uterine cavity in complex myoma surgery / S Gupta, V.S Talaulikar, J. Onwude [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. - Vol. 288 (4). – P. 829-832.
222. Guida, M. Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled study / M. Guida, Di Spiezio Sardo A, G. Acunzo, S. Sparice, S. Bramante, R. Piccoli // *Hum. Reprod.*- 2006. - Vol. 21.- P. 3253-3257.
223. Graham, A. Outpatient hysteroscopy / A. Graham A, S. Datta // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, In Press, Corrected Proof, Available online. – 2016. - Vol. 26. - P. 7-11.
224. Gregoriou, O. Antibiotic prophylaxis in diagnostic hysteroscopy: is it necessary or not? / O. Gregoriou, P. Bakas, C. Grigoriadis, M. Creatsa, C. Sofoudis, G. Creatsas // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* – 2012. - Vol. 163, №2. – P.190-192.

225. Hamerlynck, T.W. Removal of Endometrial Polyps: Hysteroscopic Morcellation versus Bipolar Resectoscopy, A Randomized Trial./ T.W. Hamerlynck, B.C. Schoot, H.A. van Vliet, S. Weyers // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2015. Vol. 22(7). P. 1237-1243.
226. Hamidouche, A. Hystéroskopie opératoire pour fibrome : morcellement versus résection à l'anse bipolaire / A. Hamidouche, M. Vincienne, T. Thubert, T. Trichot, G. Demoulin, A. Nazac, H. Fernandez, A.L. Rivain, X. Deffieux // *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* – 2015. - Vol.44. - №7. – P. 658-664.
227. Hirata, T. Evidence for the presence of Toll-like receptor 4 system in the human endometrium./ T. Hirata, Y. Osuga, Y. Hirota [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 548–556.
228. Hirata, T. Expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle / T. Hirata, Y. Osuga, K. Hamasaki [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2007. – Vol. 74. – P. 53–60.
229. Indman, P.D. Hysteroscopic treatment of submucous myomas / P.D. Indman / *Clin. Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 811-820.
230. Ingerslev, H. C. Fibroblasts express immune relevant genes and are important sentinel cells during tissue damage in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) / H. C. Ingerslev [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – № 2 (5). – P. 9304.
231. Johary, J. Use of Hysteroscope for Vaginoscopy or Hysteroscopy in Adolescents for the Diagnosis and Therapeutic Management of Gynecologic Disorders: A Systematic Review / J. Johary, M. Xue, B. Xu, D. Xu, A. Aili // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* – 2015. - Vol.28. - №1. – P. 29-37
232. Kasius, J.C. Antibioticprophylaxis for hysteroscopy evaluation of the uterine cavity / J.C. Kasius, F.J.Broekmans, B.C.Fauser et al. // *Fertil Steril.* – 2011. - Vol. 95(2'). – P. 792-794.
233. Kasius, J.C. Cost-effectiveness of hysteroscopy screening for infertile women / J.C.Kasius J.C, R.J. Eijkemans, B.W. Mol, B.C.Fauser, H.M. Fatemi,

- F.J. Broekmans // Reproductive BioMedicine Online – 2013. – Vol. 26. - №6. - P. 619-626.
234. Keyhan, S. Office Diagnostic and Operative Hysteroscopy Using Local Anesthesia Only: An Analysis of Patient Reported Pain and Other Procedural Outcomes / S. Keyhan S, M.G. Munro M.G // Journal of Minimally Invasive Gynecology – 2014. - Vol. 21. - №5. – P. 791-798.
235. Klebanoff, M.A. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? / M.A. Klebanoff , S.L. Hillier, C.A. Macpherson // Amer. J Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 470-477.
236. Kogan, L. Operative hysteroscopy for treatment of intrauterine pathologies does not interfere with later endometrial development in patients undergoing in vitro fertilization./ L. Kogan, U. Dior, H.H. Chill, G. Karavan, A. Revel, A. Shushan // Arch Gynecol Obstet - 2015.- Vol. 293(5). - P. 1097-1100.
237. Kolhe, S. Setting up of ambulatory hysteroscopy service // Best Practice & Research Clinical / S. Kolhe // Obstetrics & Gynaecology – 2015. – Vol. 29. - №7. - P. 966-981.
238. Kumar, A. New hysteroscopy pump to monitor realtimerate of fluid intravasation / A. Kumar, A. Kumar // Journal of minimally invasive gynecology. — 2012. — Vol. 6(19) — P. 369-375.
239. Laberge, P. Endometrial ablation in the management of abnormal uterine bleeding / P.Laberge , N. Leyland, A. Murji, C. Fortin, P. Martyn, G. Vilos, Clinical Practice-Gynaecology Committee, N. Leyland , W. Wolfman, C. Allair, A. Awadalla , S. Dunn, M. Heywood, M. Lemyre, V. Marcoux, F. Potestio, D. Rittenberg, S. Singh, G. Yeung //Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can. – 2015. - Vol. 37(4).
240. Lasmar, R.B. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding / R.B. Lasmar, P.R. Barrozo, M.A. de Oliveira // J. Minim. Invasive. Gynecol. — 2006.-Vol. 13- P. 409-412.

241. Lebovitz, O. Treating patients with «thin» endometrium —an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // *Gynecologic Endocrinology*.— 2014. — Vol. 30. - № 6. — P. 409–414.
242. Lessey, B.A. Implantation defects in infertile women with endometriosis / B.A. Lessey // *Ann. N Y Acad. Sci.*- 2002.-P.265-280.
243. Litta P. Pregnancy outcome after hysteroscopic myomectomy / P.Litta, L.Conte, F. De Marchi, C/ Saccardi, S. Angioni // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. - Vol. 30(2). – P. 149-152.
244. Ma, Y. Cell typespecific expression and function of toll-like receptors 2 and 4 in human placenta: implications in fetal infection. / Y. Ma, G. Krikun, V. M. Abrahams, G. Mor, S. Guller // *Placenta.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1024–1031.
245. Mahmud, A. The role of hysteroscopy in diagnosis of menstrual disorders / A. Mahmud, P. Smith, J. Clark // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* – 2015. - Vol. 29. - №7. – P. 898-907.
246. Marciniak, A. Role of office hysteroscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology./ A.Marciniak, J. Nawrocka-Rutkowska, B. Wiśniewska, I. Szydłowska, A. Brodowska, A. Starczewski // *Pol Merkur Lekarski.*- 2015. Vol. 39(232). – P. 251-253.
247. Mathlouthi, N. Postmenopausal bleeding. Comparison between ultrasonography, hysteroscopy and histology results / N. Mathlouthi, O. Slimani, A. Ferchichi, R. Ben Temime, T. Makhlof, L. Attia, A. Chachia // *Tunis Med.*- 2013. - Vol. 91(2). – P. 99-103.
248. Mazzon, I. Predicting success of single step hysteroscopic myomectomy: A single centre large cohort study of single myomas / I. Mazzon, A. Favilli, M. Grasso, S. Horvath, V. Bini, G.C.Di Renzo, S. Gerli // *Int J Surg.*- 2015. - Vol. 22. – P. 10-14.
249. McGettrick, A. F. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation / A. F. McGettrick, L. A. O'Neill // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – № 1 (22). – P. 20-27.

250. Mencaglia, L. Feasibility and complications in bipolar resectoscopy: preliminary experience / L. Mencaglia, G. Carri, C. Prasciolu, G. Giunta, E.D. Albis Florez, V. Cofelice, L. Mereu // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* - 2013. - Vol. 22(1). – P. 50-55.
251. Miller, L. S. Toll-like receptors in skin / L. S. Miller // *Adv. Dermatol.* – 2008. – № 24. – P. 71-87.
252. Myers, EM. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea / E.M Myers, B.S. Hurst // *Fertil Steril.*- 2012. - Vol. 97(1). P. 160-164.
253. Munro, M.G. Complications of Hysteroscopic and Uterine Resectoscopic Surgery/ M.G. Munro, L.A. Christianson. // *Clin Obstet Gynecol.* – 2015. - Vol. 58(4).
254. Munro, M.G. Hysteroscopic Myomectomy of FIGO Type 2 Leiomyomas Under Local Anesthesia: Bipolar Radiofrequency Needle-Based Release Followed By Electromechanical Morcellation./ M.G. Munro // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2016. - Vol. 23(1). – P. 12-13.
255. Nayak, P.K. Role of diagnostic hystero-laparoscopy in the evaluation of infertility: A retrospective study of 300 patients / P.K. Nayak, P.C.Mahapatra, J.Mallick, S.Swain, S. Mitra, J. Sahoo // *J. Hum. Reprod. Sci. Gomel V. Microsurgery* - 2013. - Vol. 6(1). – P. 32–34.
256. Nappi, L. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess whether antibiotic administration should be recommended during office operative hysteroscopy. / L. Nappi, A. Di Spiezio Sardo, M. Spinelli, M. Guida, L. Mencaglia, P. Greco, C. Nappi, M. Filippeschi, P. Florio // *Reprod Sci.* – 2013. - Vol. 20(7). – P. 755-761.
257. Ngu, S.F. Randomized Study of Vaginoscopy and H Pipelle vs Traditional hysteroscopy and Standard Pipelle / S.F Ngu, V.Y.Cheung, T.C. Pun // *Journal of Minimally Invasive Gynecology* – 2012. – Vol.19, №2. – P.206-211.

258. O'Mahony, D. S. Differential constitutive and cytokine-modulated expression of human Toll-like receptors in primary neutrophils, monocytes and macrophages / D. S. O'Mahony [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2008. – № 5. – P.1-8.
259. Penketh, R.Y.A. Feasibility of Resectoscopic Operative Hysteroscopy in a UK Outpatient Clinic Using Local Anesthetic and Traditional Reusable Equipment, With Patient Experiences and Comparative Cost Analysis / R.Y.A. Penketh, E.M. Bruen, J. White, A.N. Griffiths, A. Patwardhan, P. Lindsay, S. Hill, G. Carolan-Rees // *Journal of Minimally Invasive Gynecology* – 2014. - Vol.21. - №5. - P.830-836.
260. Pérez-Medina, T. Hysteroscopy in Pregnancy-Related Conditions: Descriptive Analysis in 273 Patients / T. Pérez-Medina, J. Sancho-Saúco, M. Ríos, A. Pereira, N. Argila, E. Cabezas, E. Cayuela // *Journal of Minimally Invasive Gynecology* – 2014.- Vol. 21. - №3. – P.417-425.
261. Polisseni, F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients/ F. Polisseni, E.A. Bambirra, A.F. Camargos // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2003. - Vol. 55. - P. 205–210.
262. Putz, A. European operative registry to avoid complications in operative gynecology. / A. Putz, T. Bohlin, M. Rakovan, A.M. Putz, R.L. De Wilde // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. - Vol. 35. - P. 113-123.
263. Receptor for Advanced Glycation End Products Regulates Adipocyte Hypertrophy and Insulin Sensitivity in Mice: Involvement of Toll-Like Receptor 2 [Electronic resource] / M. Monden, H. Koyama, Y. Otsuka, T. Morioka [et al.] // *Diabetes.* – 2012. – 25 Sep. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011593>
264. Sagiv, R. A new approach to office hysteroscopy compared with traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial / R. Sagiv, O. Sadan, M. Boaz // *Obstet. Gynecol.*- 2006.- Vol. 108.- P. 387-392.
265. Scutiero, G. Cervical pregnancy treated by uterine artery embolisation combined with office hysteroscopy / G. Scutiero, L. Nappi, M. Matteo, S.

- Balzano, L. Macarini, P. Greco // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol.166, №1. – P. 104-106.
266. Semih, M. The effects of hysteroscopic submucosal myoma. Resection on Number of Sanitary Pads./ M. Semih, U. Ahmet, S. O. Ahmet, U. Fatma, E.T. Cüneyt // *J. Clin. Anal. Med.* doi: 10.4328/JCAM.1820 /Published Online: 04.05.2013.
267. Shalhoub, J. Innate immunity and monocyte-macrophage activation in atherosclerosis / J. Shalhoub [et al.] // *J. Inflammation*. – 2011. – № 8. – P. 9-24.
268. Sharma, M., Taylor A., Di Spiezio S.A., Buck L., Mastrogamvrakis G., Kosmas I., et al. Outpatient hysteroscopy: traditional versus the ‘no-touch’ technique // *BJOG*. - 2005. - Vol. 112.- P. 963-967.
269. Shinar, S. The Value of Diagnostic Hysteroscopy before Operative Hysteroscopy for Suspected Abnormal Intrauterine Findings / S.Shinar, G. Bibi, L. Barzilay, P. Rubens, B. Almog, I. Levin // *Journal of Minimally Invasive Gynecology* – 2014. - Vol. 21. - №2. – P. 228-232.
270. Shojai, R. Prophylactic antibiotics and intrauterine procedures / R. Shojai, A. Ohannessian, J. Maruani, A. Agostini // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* – 2012. - Vol. 41(8). – P. 913-921.
271. Shveiky, D. Complications of hysteroscopic surgery: «Beyond the learning curve» / D. Shveiky, N. Rqjansky, A. Revel et al. // *J. Minim Invasive Gynecol*. – 2007. – Vol. 14. – P. 218-222.
272. Siam, S. Role of office hysteroscopy in the evaluation of infertile women after controlled ovarian stimulation/intra uterine insemination failure / S. Siam // *Middle East Fertility Society Journal* – 2014. - Vol. 19.- №4. – P. 239-242.
273. Soguktas, S. Comparison of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in diagnosis of premenopausal women with abnormal uterine bleeding / S. Soguktas, E. Cogendez, S.E. Kayatas, M.R.Asoglu, S. Selcuk, A. Ertekin // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* – 2012. – Vol.161, №1. – P. 66-70.

274. Soucie, J.E. The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer / J.E. Soucie, P.A. Chu, S. Ross, T. Snodgrass, S.L. Wood // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Vol.207. - №1. - P.71- 75.
275. Stefanescu, A. Diagnostic hysteroscopy - a retrospective study of 1545 cases / A. Stefanescu, B. Marinescu // Maedica (Buchar). – 2012– Vol.7. - №4.–P. 309-314.
276. Stocker, L. An overview of hysteroscopy and hysteroscopic surgery / L. Stocker, A. Umranikar, A. Moors, S. Umranikar // Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine – 2013. – Vol. 23. - №5. – P.146-153.
277. Stronger Toll-like receptor 1/2, 4, and 7/8 but less 9 responses in peripheral blood mononuclear cells in non-infectious exacerbated asthmatic children [Electronic resource] / W. I. Lee, T. C. Yao, K.W. Yeh, L. C. Chen [et al.] // Immunobiology. – 2012. – 22 May. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727330>.
278. Tammam, A. E. Comparative Study between Monopolar Electrodes and Bipolar Electrodes in Hysteroscopic Surgery / A.E. Tammam, H.H. Ahmed, A.H. Abdella, S.A.Taha // J Clin Diagn Res. – 2015. - Vol. 9(11).
279. Taylor, E.W. Abdominal and other surgical infection / E.W.Taylor // Antibiotical and Chemotherapy. Churchill Livingstone. – 1997. – P. 594-614.
280. Toll-like receptor responses in IRAK-4-deficient neutrophils / R. van Bruggen [et al.] // J. Innate Immun. – 2010. – № 3 (2). – P. 280-287.
281. TLR4 receptor and selected cytokines in development of food allergy in infants and small children / B. Kamer [et al.] // Przegląd Gastroenterologiczny. – 2011. – № 6 (6). – P. 370-375.
282. Tu, H. Management of intrauterine adhesions: A novel intrauterine device. / H. Tu, X.L. Yang, X.Y. Qin [et al.] // Med Hypotheses. –2013. – Vol. 81(3). – P. 394-396.

283. Veersema, S. Hysteroscopy and contraception / S. Veersema // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* – 2015. - Vol.29. - №7. – P.940-950.
284. Vitner, D. A comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology / D. Vitner, S. Filmer, I. Goldstein, N. Khatib, Z. Weiner // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* – 2013. – Vol.171. - №1. – P.143-145.
285. Waleed, E. K. Comparing the effect of office hysteroscopy with endometrial scratch versus office hysteroscopy on intrauterine insemination outcome: a randomized controlled trial / E.K. Waleed, M. Elsadek, W. Saber // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* – 2015. – Vol.194. – P. 96-100.
286. Wortman, M. Ultrasound-Guided Reoperative Hysteroscopy for Managing Global Endometrial Ablation Failures / M. Wortman, A. Daggett, A. Deckman // *Journal of Minimally Invasive Gynecology* – 2014. – Vol. 21. - №2. – P.238-244.
287. World Health Organization: The European Health report 2012 Alan H. DeCherney, Lauren Nathan. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment* // Москва «МЕДпресс-информ» 2012. – С. 469-470.