ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бурова Наталья Александровна

ОСТРЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ.

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Н.А. Жаркин

Волгоград - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..7
ГЛАВА 1. ЭВОЛЮЦИЯ ЗНАНИЙ ПО ПРОБЛЕМЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА 19
1.1. Современные особенности этиологии, патогенеза, диагностики и клиники воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин …….....19
1.1.1. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний гениталий……19
1.1.2. Клинические проявления и диагностика воспалительных заболеваний женских половых органов……..31
1.2. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза на современном этапе…….....36
1.2.1. Этиотропная терапия ОВЗОМТ……36
1.2.2. Преформированные факторы в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин……...42
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……47
2.1 Дизайн исследования……47
2.2 Лабораторные методы исследования……..52
2.2.1 Методы исследования инфекционного фактора……...53
2.2.2 Морфологическое исследование эндометрия……55
2.2.3 Иммуногистохимический метод (ИГХ) оценки состояния эндометрия……56
2.2.4 Оценка факторов клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового профиля……56
2.3 Инструментальные методы исследования……..58
2.3.1 Ультразвуковое исследование внутренних половых органов……....58
2.3.2 Оценка функции эндотелия……58
2.3.3 Оценка состояния центральной и вегетативной нервной системы….61
2.3.4 Кольпоскопия……62

2.3.5 Цитологические методы исследоания……..63
2.4 Статистические методы оценки полученных результатов……...64
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЗАЦИИ ОВЗОМТ…….66
3.1 Клиническая характеристика больных с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза……66
3.1.1 Клиническая характеристика больных ретроспективной группы.....66
3.1.2 Клиническая характеристика больных проспективной когорты…...74
3.2. Особенности микробного пейзажа в половых органах и проблемы его коррекции у пациенток с ОВЗОМТ…….83
3.2.1 Структура микробиоты цервикального канала и полости матки у пациенток с острыми ВЗОМТ……83
3.2.2 Антибиотикорезистентность выявленных доминирующих возбудителей ОВЗОМТ……..90
3.3. Характеристика иммунологических реакций и особенности состояния эндотелия у пациенток с ВЗОМТ в острый период заболевания……95
3.3.1 Особенности иммунологического статуса пациенток ……...95
3.3.2 Особенности состояния эндотелия у пациенток ……..99
3.4. Ультразвуковая и допплерометрическая характеристика состояния внутренних половых органов ……..103
3.5. Эмоционально-личностные изменения, особенности центральной и вегетативной регуляции ……...105
ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЛАГАЕМОГО КОМПЛЕКСНОГО АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ОВЗОМТ……110
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С ОВЗОМТ……125
5.1 Эффективность первого (стационарного) этапа лечения в группе сравнения……126

5.1.1 Клиническая характеристика больных группы сравнения после стационарного этапа лечения……..126
5.1.2 Состояние микробиоты цервикального канала и полости матки у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения……128
5.1.3 Иммунологический статус пациенток группы сравнения после первого этапа лечения……...134
5.1.4 Изменения функции эндотелия у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения……136
5.1.5 Динамика эхографических параметров органов малого таза у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения…….138
5.1.6 Динамика выраженности болевого синдрома и эмоционально-личностных особенностей пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения……..141
5.1.7 Динамика изменения центральной и вегетативной нервной системы у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения…..143
5.2 Эффективность стационарного этапа лечения в основной группе……...146
5.2.1 Клиническая характеристика пациенток основной группы после стационарного этапа лечения……...146
5.2.2 Состояние микробиоты цервикального канала и полости матки у пациенток основной группы после стационарного этапа лечения……...149
5.2.3 Иммунологический статус пациенток основной группы после стационарного этапа лечения……..155
5.2.4 Изменения функции эндотелия у пациенток основной группы после стационарного этапа лечения……..159
5.2.5 Динамика эхографических параметров органов малого таза у пациенток основной группы после стационарного этапа лечения……..162
5.2.6 Динамика выраженности болевого синдрома и эмоционально-личностных особенностей пациенток основной группы после стационарного этапа лечения……164

5.2.7 Динамика изменения центральной и вегетативной нервной системы у пациенток основной группы после стационарного этапа лечения…...167
5.3 Эффективность амбулаторного этапа лечения в группе сравнения……..170
5.3.1 Клиническая характеристика пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения……...170
5.3.2 Микробиота цервикального канала и полости матки у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения……172
5.3.3 Иммунологический статус пациенток группы сравнения после второго этапа лечения……...177
5.3.4 Оценка функции эндотелия у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения……...180
5.3.5 Динамика эхографических параметров органов малого таза у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения…….182
5.3.6 Динамика выраженности болевого синдрома и эмоционально-личностных особенностей пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения……...184
5.3.7 Динамика изменения центральной и вегетативной нервной системы у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения…..187
5.3.8 Морфофункциональное исследование эндометрия у пациенток группы сравнения после лечения……189
5.3.9 Кольпоскопическое и цитологическое исследование пациенток группы сравнения……191
5.3.10 Отдаленные результаты лечения пациенток группы сравнения……..195
5.4 Эффективность второго (амбулаторного) этапа лечения в основной группе……...197
5.4.1 Клиническая характеристика пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения……..197

5.4.2 Микробиоценоз цервикального канала и полости матки у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения…….199
5.4.3 Иммунологический статус пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения……...206
5.4.4 Динамика маркеров функции эндотелия у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения……..211
5.4.5 Динамика эхографических показателей органов малого таза у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения……..213
5.4.6 Выраженность болевого синдрома и эмоционально-личностные особенности у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения……...217
5.4.7 Динамика изменения центральной и вегетативной нервной системы у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения…..220
5.4.8 Морфофункциональное исследование эндометрия у пациенток основной группы после лечения……..222
5.4.9. Кольпоскопическая картина и цитологические данные у пациенток основной группы после лечения……..224
5.4.10 Отдаленные результаты лечения пациенток основной группы……228
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……..231
ВЫВОДЫ…….247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….252
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 254
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК 256

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают оставаться лидирующей гинекологической патологией среди женщин с частотой встречаемости до 50-60% [158,181,185,333,339]. В большинстве случаев ВЗОМТ возникают в фертильном возрасте, нарушают не только репродуктивную функцию, но и деятельность других систем организма [3,6,22,31,35,39, 210,326].

В Российской Федерации женщины с ВЗОМТ составляют 60-65% от общего числа пациенток, обратившихся в женскую консультацию, а острый период воспаления в половых органах в 30-40% случаев требует госпитализации в гинекологические стационары [195,199,208]. Показатель заболеваемости ВЗОМТ за первое десятилетие XXI века возрос у пациенток 18 -30 лет в 1,5 раза. Экономические затраты на диагностику и лечение острых ВЗОМТ достигают 50-60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [84,121].

В литературных источниках имеются данные свидетельствующие о возрастании частоты эндокринопатий, сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака у женщин, ранее перенесших ВЗОМТ [265,275,281], а частота рака яичников и эндометрия повышается почти в 3 раза [317].

В современных условиях клиника течения воспалений изменилась: увеличилась частота стертых форм заболевания с периодами обострения, что, несомненно, создает значительные трудности диагностики воспалительного процесса и способствует недостаточно высокой эффективности рутинных методов лечения [25,43,195,199]. Это непосредственно оказывает влияние на возникновение бесплодия, внематочной беременности, невынашивания беременности, снижает овариальный резерв, способствуя неудачным попыткам ЭКО, и оказывает негативное влияние на здоровье женщин в целом [200,211,225,341].

Степень разработанности темы. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последнее десятилетие в диагностике и лечении ВЗОМТ, их результаты нельзя признать высокоэффективными, поскольку нередко не удается предотвратить хронизацию процесса, обусловливающую низкий репродуктивный потенциал, а также предотвратить органоуносящие операции при прогрессировании заболевания [20,71,324].

Согласно многочисленным литературным данным пусковым этиологическим моментом в развитии ВЗОМТ является микробный сочетанный фактор, который в силу эволюционных процессов в виде антибиотикорезистентности реализует свои вирулентные свойства нарушением локального и системного противоинфекционного иммунитета [12,23,31,75,137,150,175,276].

Изменение иммунного статуса макроорганизма, ухудшение микроциркуляции и перфузии в воспалительном очаге способствуют росту соединительной ткани. В результате развивается спайкообразование, которое не только нарушает архитектонику малого таза, но и способствует поддержанию воспалительного процесса за счет персистенции частиц бактерий, вирусов и антигенных комплексов [5,22].

Наличие воспаления в органах малого таза сопровождается нарушением не только детородной и менструальной функции, но и снижением качества жизни, в связи с изменением психовегетативных реакций и наличием стойкого болевого синдрома, что снижает адаптационные возможности организма [3,215].

Воспалительный процесс в половых органах приводит к нарушению рецепторного профиля эндометрия, а именно снижению количества функционально полноценных рецепторов, определяющих нормальную эндометриальную трансформацию, необходимую для успешной имплантации и наступления беременности [19,49].

В настоящее время в патогенезе различных заболеваний с воспалительным компонентом значительную роль отводят эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Проведенные исследования сформировали представление о сосудистом эндотелии как об активной метаболической системе, модулирующей тонус сосудов и регулирующей воспалительные и репаративные процессы в ответ на локальное повреждение [45,74,133]. В условиях острого воспалительного стресса происходит оксидативный "взрыв" с повреждением стенки эндотелия и развитием дистонии сосудов, усугубляющих воспалительные изменения в тканях [67,190,233].

В доступной нам научной литературе отсутствуют исследования, посвященные оценке маркеров ЭД при ВЗОМТ, однако стойкие нарушения перфузии тканей внутренних половых органов при локальном воспалении сопровождаются изменением функции эндотелия сосудов, что позволяет рассматривать ЭД как универсальное проявление воспалительного процесса [50,89,170,268,302].

Все это способствует «затягиванию» разрешения воспаления в половых органах и его переходу в хроническую стадию, что оказывает негативное влияние на здоровье женщин и остается одной из главных причин нарушения фертильности.

Основу лечения острого периода ВЗОМТ составляет комплексная эмпирическая антибактериальная, противовоспалительная, инфузионная терапия, которая сјпровождается высокой медикаментозной нагрузкой. Для ее снижения возможно использование физических факторов воздействия [91,87,158,219,221,223]. Однако традиционно технологии восстановительной медицины в основном используются на этапе отсроченной реабилитации, на фоне уже стойкого психовегетативного дисбаланса и сформированного спаечного процесса [28,44,46,65,85,210,216,230,295,312], что на фоне хронизации воспалительного процесса способствует рецидивному течению воспалений.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, внедрения новых методов диагностики и терапии ВЗОМТ,

проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается не решенной.

Все это диктует необходимость оптимизации тактики ведения больных с ОВЗОМТ, предусматривающей профилактику хронизации воспалительного процесса и сохранение специфических функций женского организма.

Цель исследования: разработать и внедрить комплексную систему мероприятий для улучшения репродуктивного здоровья пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на основе оптимизации лечения, предотвращающего переход острой стадии заболевания в хроническую и обеспечивающего профилактику рецидивов.

Задачи исследования:

1. Изучить современную структуру нозологических форм и особенности микробиоты внутренних половых органов у пациенток с ОВЗОМТ, госпитализированных в гинекологические стационары Волгоградского региона.
2. Оценить клиническое течение ОВЗОМТ в современных условиях.
3. Оценить динамику клеточного и гуморального иммунитета на фоне изменения активности воспалительного процесса в острый период ВЗОМТ.
4. Изучить особенности цитокинового профиля у пациенток в острый период заболевания и его влияние на функцию эндотелия.
5. Выявить особенности повреждения сосудистого эндотелия в динамике течения воспалительного процесса в органах малого таза у женщин.
6. Изучить состояние гемодинамики в органах малого таза на фоне изменения активности воспалительного процесса.
7. Определить состояние ЦНС и надсегментарного отдела ВНС в динамике воспалительного процесса в органах малого таза.
8. Обосновать целесообразность раннего использования преформированных физических лечебных факторов в комплексном лечении больных с ОВЗОМТ и уточнить их эффективность.

9. Изучить эффективность применения отдельных физических факторов на последовательных этапах лечения у женщин с острыми ВЗОМТ.
10. Разработать алгоритм лечения острых воспалительных заболеваний органов малого таза и профилактики их рецидивов с учетом выявленных патогенетических особенностей.

Научная новизна работы.

Изучена структура, частота встречаемости и клинические особенности течения острых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, госпитализированных в гинекологические стационары г. Волгограда и Волгоградской области.

Впервые проведен многоцентровой мониторинг антибиотикорезистентности доминирующей флоры микробиоты цервикального канала и полости матки у больных с ОВЗОМТ в Волгоградском регионе. Обнаружено преобладание метициллин-резистентной (MRSE) и бета-лактамаз продуцирующей (ESBL) условно-патогенной флоры мало чувствительной к большинству антибактериальных препаратов, использующихся в общепринятой терапии.

Впервые выполнена оценка функции эндотелия у пациенток с ОВЗОМТ с определением вазоконстрикторных, вазодилятирующих, тромбо- и атромбогенных факторов, а также сосудодвигательной функции эндотелия. На основании полученных результатов данного раздела выявлено повреждение эндотелия у пациенток с ОВЗОМТ с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), характеризующейся стойкой вазоконстрикцией, тромбогенностью и нарушением целостности эндотелия. Обнаружено достоверное повышение в сыворотке крови уровней sICAM-1, NO и ЭТ-1, ФВ и ДЭК, а также снижение тромбомодулина.

Впервые у больных с ОВЗОМТ определены ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия при использовании неинвазивного метода - манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии. Выявлено выраженное нарушение сосудодвигательной функции эндотелия с

достоверным снижением эндотелийзависимой дилатации вплоть до отрицательных значений.

Сформирована новая модель патогенеза хронизации острых ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста с учетом микробиологических, иммунологических, эндотелиальных, микроциркуляторных нарушений и вегетативного дисбаланса.

С учетом новых данных патогенеза научно обоснован поэтапный алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ и проведена оценка его клинической эффективности.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В проведенном исследовании показаны эволюционные изменения в клиническом, микробиологическом, микроциркуляторном и вегетососудистом компоненте развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин репродуктивного периода. Систематизированы представления об особенностях микробиоты половых органов и ее антибиотикочувствительности у женщин с ОВЗОМТ. Расширены и углублены представления о роли популяции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD4+/CD8+), фагоцитарной активности нейтрофилов (НСТ-тест), иммуноглобулинов A,G,M и цитокинов (ИЛ-1β, 2, 4,6; TNF1,) у больных с ОВЗОМТ. Полученные данные свидетельствуют о значимости изменений иммунитета в усилении в 3 раза синтеза эндотелием молекул адгезии -sICAM-1 вазоконстрикторных, вазодилатирующих субстанций и тромбогенных факторов (NO, ЭТ1, ФВ), с одновременным в 2 раза снижением уровня атромбогенного фактора тромбомодулина, постокклюзионной вазодилатации (ПОВД) в плечевой артерии (ПА) более чем на 10% и повышением количества десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в патогенетическом механизме ОВЗОМТ. Показано, что сбой в работе моноклонального слоя эндотелия сосудов приводит к нарушению макро- и микроциркуляции в воспалительно измененных тканях половых органов, что подтверждается ультразвуковыми и допплерометрическими данными (повышением PI в Ма в 3 раза, в Яа в 20 раз;

IR в Ма в 10 раз в Яа в 15 раз и снижением S/D отношения в Ма и Яа в 2 раза). Это способствует спайкообразованию, которое, нарушая архитектонику малого таза, поддерживает и усугубляет болевой синдром, изменения психовегетативных реакций, а также дисбаланс вегетативной и центральной нервной системы с преобладанием симпатикотонии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основе полученных новых данных этиологии и патогенеза, учитывающих антибиотикорезистентность и эндотелиальную дисфункцию разработан и внедрен алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ. Доказана эффективность усовершенствованного комплексного метода лечения с последовательным комбинированным использованием преформированных факторов воздействия в виде улучшения клинико-лабораторных показателей, иммунологического профиля, функции эндотелия, эхографических показателей, морфологического и иммуногистохимического строения эндометрия, а также психовегетативных реакций.

После завершения лечения по предложенному алгоритму наблюдалось улучшение клинического течения заболевания с более быстрым разрешением воспалительного процесса в 98,4%случаев. Кольпоскопическое исследование и цитологический скрининг выявил отсутствие маркеров хронического цервицита у всех обследованных. В микробиоте цервикального канала и полости матки пациенток обнаружено преобладание *Lactobacillus spp.* в концентрации более 10^6 КОЕ/мл.

Предложенный алгоритм лечения способствовал нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, снижению сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов, а также устранению ЭД в виде достоверного снижения уровней NO, ЭТ-1, ФВ, sICAM-1 и повышения количества тромбомодулина, увеличения ПОВД в ПА до 17% и снижения в 2 раза уровня ДЭК. Эхографические маркеры воспаления отсутствовали у 97,3% пациенток с достоверным снижением индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях более чем в 6 раз.

Отмечалось снижение в 15 раз выраженности болевого синдрома с улучшением амплитудно-частотных характеристик альфа-ритма и нормализацией показателя симпато-вагусного соотношения у 89,4% в группе с усовершенствованным алгоритмом ведения, против 4,4 раза в группе сравнения, где нарушения ПЭПЛ, с наличием болевого синдрома и высоко частотным альфа-ритмом по данным ЭЭГ сохранялись у 25% пациенток. Это сопровождалось нормализацией показателя симпато-вагусного соотношения. Морфологический и иммуногистохимический анализ эндометрия у пациенток в группе усовершенствованного лечения выявил отсутствие признаков активного воспаления (CD3, CD56, CD138) и повышение LIF, что свидетельствовало о восстановлении рецептивности эндометрия. Значительное улучшение кровоснабжения и морфофункционального состояния тканей половых органов способствовало более частому наступлению беременности у пациенток, получавших усовершенствованное лечение (93,7% обследованных), против 52,7% в группе с общепринятой терапией. Беременности у пациенток, получивших усовершенствованное лечение, характеризовались благоприятным течением в 90% случаев и закончились родами в доношенный срок через естественные родовые пути без осложнений у 93,4% женщин. Полученные результаты внедрения усовершенствованного алгоритма ведения женщин с ОВЗОМТ свидетельствуют о сокращении числа рецидивов до 2,4%, против 12,3% в группе сравнения. Предложен способ лечения подострых и хронических неспецифических цервицитов нерожавшим женщинам, включающий курс лазерного фотофореза с применением бальнеологического средства «Эльтон»-гель, (Патент на изобретение № 2495689 от 20.10.2013 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эволюция развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин характеризуется изменениями в клиническом, микробиологическом, микроциркуляторном и вегетососудистом компоненте, сопровождающимися развитием стойкой дисфункции эндотелия.

2. Эволюция этиологического фактора и выявленные патогенетические особенности острого воспаления объясняют то обстоятельство, что общепринятая лекарственная терапия не устраняет повреждающего действия инфекта на иммунную систему и сосудистый эндотелий, способствующего формированию условий для хронизации воспаления с рецидивным течением.
3. Оптимизация антибиотикотерапии и раннее применение преформированных физических факторов воздействия в лечении пациенток с ОВЗОМТ обеспечивает воздействие на иммунологические, эндотелиальные, гемодинамические и психовегетативные звенья патогенеза развития воспаления и может способствовать профилактике хронизации.
4. Усовершенствованный этапный алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ позволяет повысить эффективность терапии, уменьшить число рецидивов и существенно улучшить их репродуктивную функцию.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует п. 3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Степень достоверности. Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность полученных результатов научной работы, обоснование выводов, предложенных рекомендаций основываются на достаточном числе наблюдений. Были использованы рекомендуемые для научных работ статистические методики и прикладные

статистические пакеты программ с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Апробация результатов.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: XV Поволжская научно-практическая конференция «Дискуссионные вопросы и инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (Волгоград, 2013 г.); III Общероссийская конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2013 год); Региональная научно-практическая конференция «Пути сохранения здоровья матери и ребенка» (Волгоград, 2014 г.); XVI Поволжская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров «Проблемы сохранения здоровья матери и ребенка» (Волгоград, 2014 г.); VII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2014 г.); XVII Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2015 г.); Региональная научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем» (Волгоград, 2015 г.); VIII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2015 г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Сохранение репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2015); IX Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016 г.); XVIII Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2016 г.); Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2017г.); Региональная научно-практическая конференция "Традиции и инновации в сохранении репродуктивного здоровья женщин" (Волгоград, 2017 г.); 20-я Поволжская международная конференция:

«Сохранение здоровья матери и ребенка: приоритетные направления» (Волгоград, 2018г.); III Международная конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 3-5 октября, 2018); 21-я Поволжская региональная конференция: «Сохранение здоровья матери и ребенка: приоритетные направления» (Волгоград, 2019г.); Региональная научно-практическая конференция «Репродуктивная гинекология» (Волгоград, 2019г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Сохранение репродуктивного здоровья женщин в XXI веке» (г. Волгоград 2019г.); XIII Межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье» (Волгоград, 2019 г.); Всероссийская конференция «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 2019 г.)

Личное участие автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Диссертантом лично выполнен ретроспективный анализ историй болезни, составление анкет и индивидуальных карт пациенток, поступивших на лечение в гинекологические отделения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии ВолгГМУ. Результаты клинико-лабораторных, иммунологических, ультразвуковых, морфологических, иммуногистохимических показателей, а также функции эндотелия были проанализированы в соответствии с критериями, разработанными соискателем для формирования базы данных и статистической обработки материалов. Автором лично выполнялся забор материала для бактериологического, морфологического, и иммуногистохимического исследования эндометрия. Автор участвовал в проведении мониторинга за антибиотикорезистентностью выявленной флоры из половых путей у обследованных пациенток. Статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях и в виде докладов на конференциях осуществлялись диссертантом лично.

Внедрение результатов исследования в практику.

Положительные результаты проведенных исследований позволили использовать предложенный усовершенствованный алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ в работе следующих лечебных учреждениях г. Волгограда: ГБУЗ «ВОКБ №1» гинекологическое отделение; ГУЗ «Клиническая больница №5», гинекологическое отделение; ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №7», гинекологическое отделение; ГУЗ «Клинический родильный дом №2», женская консультация; ООО «Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова». Материалы работы используются в учебном процессе и программах обучения в ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ.

Публикации. Результаты исследования представлены в 41 научной работе, из них, 15 статей в научных изданиях, которые включены в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научной работы, цитируемых РИНЦ и рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ (3 из базы данных SCOPUS), в том числе 1 работа в зарубежной печати, методические рекомендации в соавторстве (1 шт.), зарегистрирован 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 295 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 рисунками, 71 таблицей. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Объем и методы исследования», 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 356 источников, из них 85 – зарубежных и 271 – отечественных.

ГЛАВА 1. ЭВОЛЮЦИЯ ЗНАНИЙ ПО ПРОБЛЕМЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

1.1. Современные особенности этиологии, патогенеза, диагностики и клиники воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

Воспалительные заболевания органов малого таза остаются одной из наиболее часто встречаемых и социально значимых проблем в акушерстве и гинекологии. В структуре гинекологической патологии ВЗОМТ занимают первое место. По данным литературы частота этой патологии стабильна и составляет до 50% среди амбулаторных и стационарных больных [146,181,194,240,333]. Манифестация ВЗОМТ в фертильном, а нередко и в пубертатном периоде способствуют стойкому нарушению репродуктивной функции, которая приводит к бесплодию и инвалидизации женщин [22,90,182,257,311,333,351]. Актуальность проблемы обусловлена не только высокой частотой ВЗОМТ, но и тем, что одновременно возрастают затраты на диагностику и лечение, которые достигают 50-60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [54,119,265]. Кроме того, в современных условиях изменяется клиническое течение заболевания. Преобладают стертые формы и первичная хронизация [156,183,185].

1.1.1. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний гениталий

По мнению ряда авторов, ИППП, прерывание беременности, внутриматочные вмешательства, наличие нескольких половых партнеров являются неблагоприятными факторами [21,124,218]. Их комплексное воздействие способствует возникновению комбинированного ответа организма, проявляющегося в остром воспалении, гормональном срыве, а также в психоэмоциональном и вегетативном стрессе, что приводит к снижению адаптационного потенциала организма. Наиболее значимыми клиническими последствиями этих состояний являются активация аутоиммунных процессов,

ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы, лежащие в основе бесплодия и невынашивания беременности [214].

С позиции современной патофизиологии развитие воспалительного заболевания, особенности его течения, а также исход инфекционного процесса определяются тремя компонентами: микроорганизмом, макроорганизмом и условиями внешней среды [126]. Ряд исследований указывает, что одной из причин неудач в лечении больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза являются особенности взаимоотношений измененной реактивности макроорганизма и микроорганизма, который приобрел новые биологические свойства в новых экологических условиях [93,108].

И все же пусковым механизмом в ВЗОМТ служит воздействие микробного фактора. В настоящее время в структуре возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза преобладает полимикробная флора, включающая как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы [120,200]. К патогенным инфектам, выделение которых однозначно трактуется как установление этиологического агента, относятся Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis [75,224]. Немаловажная роль отводится условно-патогенным возбудителям, которые лишь при определенных условиях могут стать истинно патогенными [257].

К таким потенциально патогенным возбудителям неспецифических ВЗОМТ относят аэробные грамположительные бактерии родов: Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus, Corynebacterium и аэробные грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae: Escherichia coli, Enterobacter spp., Proteus spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp. К часто встречающемся анаэробам относятся грамотрицательные неспорообразующие бактерии родов Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella и грамположительные бактерии родов Clostridium spp, Peptostreptococcus, Peptococcus [239].

В настоящее время дискутабельным остается вопрос о значении заболеваний, передающихся половым путем (ИППП), в генезе развития

невынашивания и бесплодия при ВЗОМТ. Среди 20 возбудителей этой группы наиболее часто причиной бесплодия являются генитальные микоплазмы, стрептококки, хламидии, вирус простого герпеса, цитомегаловирус. В ряде исследований была показана возможность бессимптомной персистенции некоторых возбудителей, в том числе хламидий в цервикальном канале и в эндометрии. Доказано, что хламидии, проникая и персистируя во внутренних половых органах женщины, вызывают изменения, приводящие к бесплодию или самопроизвольным выкидышам. Наличие инфекции в цервикальном канале нарушает физические и физиологические свойства слизи: изменяется миграция сперматозоидов, последние подвергаются фагоцитозу, продуцируя антиспермальные антитела. Длительное течение воспалительного процесса в цервикальном канале приводит к повреждению железистого эпителия и созданию условий для проникновения инфекции в верхние отделы половых путей (эндометрит, сальпингоофорит). [75,192,234, 274].

Среди персистирующих вирусов наибольшее значение имеют: герпес-вирусные инфекции (вирус простого герпеса, герпес-зостер), цитомегаловирус, энтеровирусные инфекции (Коксаки А, В), вирус иммунодефицита человека, гепатит В, аденовирусы. Практически у всех пациенток с первичным бесплодием имеется персистенция нескольких вирусов, в основном благодаря особенностям иммунной системы. Персистенция вирусов ведет к изменениям иммунитета, развитию аутоиммунных нарушений в эндометрии, что влечет за собой нарушение соотношения эстроген-гестагеновых рецепторов в последнем [211,292,295].

У пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием при вирусоносительстве ВПГ встречается чаще всего в ассоциации с ЦМВ и бактериями и в цервикальном канале, и в эндометрии. При стойких вульвовагинитах довольно часто встречается сочетание ВПГ и хламидиоза. Нарушения общего иммунитета, у женщин с ВПГ, как и при ЦМВ проявляются в снижении суммарной популяции Т-лимфоцитов, уменьшении количества Т-хелперов и Т-супрессоров, повышении содержания естественных киллеров, что

является признаками умеренного вторичного иммунодефицита. Большинство инфекционных агентов вызывают иммунодепрессию. Поэтому активация инфекции приводит к иммунодефициту, а снижение иммунитета, в свою очередь, способствует активации инфекции [150,164,177,284].

Значительная доля смешанных инфекций в структуре ВЗОМТ, обусловливает абсолютно нетипичные клинические проявления заболевания, зависящие от особенностей взаимодействия между различными видами возбудителей. При смешанной инфекции и хроническом течении процесса частота рецидивов заболевания увеличивается в несколько раз [150,180].

Реализация инфицирования в патологический процесс связана как с индивидуальными свойствами возбудителя, так и иммунным статусом пациента, а также состоянием резистентности урогенитального тракта. Любой инфекционный процесс связан с экспрессией патогенных свойств возбудителя и сопровождается развитием характерных структурных изменений на клеточном и тканевом уровне [198,222].

Клинически бессимптомное воспаление в эндометрии представляет собой наличие ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенцию условно-патогенной флоры и персистенцию вирусов. По данным многих исследователей, наиболее характерным при хроническом эндометрите у женщин с невыполненной репродуктивной функцией является наличие ассоциаций 2-3 видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов [43,129,131,141,278,307,315]. Бактериальный вагиноз также одно из наиболее значимых заболеваний, обеспечивающий пусковой механизм развития хронического эндометрита за счет ассоциации анаэробных микроорганизмов.

Преобладание преимущественно полимикробных ассоциаций при нарушении барьерных механизмов защиты и локального противоинфекционного иммунитета могу способствовать хронизации заболевания и активации аутоиммунных процессов.

Исследования М.В. Царегородцевой (2010) показали, что хронические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин репродуктивного

возраста, вызванные микстформами с преобладаем хламидийно-гонорейного инфицирования в сочетании с Corynebacterium, Neisseria, Enterobacteriacea в период обострения вызывают образование антиовариальных антител у 42,7%, а на стадии клинико-лабораторного излечения - у 22,8% пациенток с формированием овариальной недостаточности. Этиопатогенетическим фактором аутоиммунного оофорита воспалительного генеза является длительность заболевания более 5 лет [240]. Недостаточность яичников при хроническом аднексите проявляется снижением продукции эстрадиола в течение всего менструального цикла, неполноценностью лютеиновой фазы или ановуляцией. Это способствует поддержанию дистрофических процессов в эндометрии вследствие его воспалительных изменений [109,175,344].

Следовательно, нарушение целостности и защитного компонента физиологических барьеров, особенно на фоне нарушения влагалищного биоценоза, исходной патологии шейки матки или внутриматочных вмешательств способствует развитию острого воспаления [72,84,907]. Развивающиеся в связи с этим нарушения регионарной гемодинамики, активация воспалительного иммунного ответа в виде высокого уровня провоспалительных цитокинов, активированных NK-клеток, макрофагов и наличия антител к фосфолипидам в итоге нарушает менструальную и репродуктивную функции женщин [186,202].

Не вызывает сомнений напряженное состояние иммунной системы при острых воспалительных заболеваниях женских половых органах. Однако, дискутабельным остается вопрос о преимущественном поражении того или иного звена иммунитета. Изучение клеточного и гуморального иммунитета показало, что одни авторы доказывают наиболее выраженные изменения содержания Ig M и Ig A, Ig G. [31,64,314]. Другие считают, что для острой стадии воспаления характерно изменение клеточного звена в виде первичного изменения выработки циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), дающих информацию об их участии в элиминации патологических антигенов, аутоантител, микроорганизмов. [37,48,142].

Одним из важных моментов патогенеза, как для острых, так и для хронических воспалительных заболеваний гениталий является развитие эндогенной интоксикации. Эндотоксин - компонент клеточной стенки большинства грамотрицательных бактерий, активирует Т- и В-лимфоциты, систему комплемента, эффекторные клетки: макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, в результате чего освобождаются медиаторы и цитокины, обусловливающие развитие патологических и физиологических реакций организма. В развитии эндогенной интоксикации участвуют органы естественной детоксикации и экскреции, системы иммунной защиты и естественной резистентности организма. В результате чего возникают сосудистые нарушения, ведущие к стойким метаболическим и гипоксическим нарушениям [30,201,206].

Проявлением острого воспаления на фоне интоксикации является изменение биосинтеза «острофазных белков» в печени. Это понятие объединяет более 25 белков плазмы крови, участвующих в реакциях, воспалительного ответа организма на повреждение. С точки зрения защитных реакций организма, белки острой фазы являются предшественниками иммуноглобулинов. [33,102,105].

Одним из «главных» маркеров острой фазы является С - реактивный белок (СРБ). Он является компонентом неспецифического иммунного ответа, который встречается на ранних стадиях воспаления. Содержание СРБ при патологии возрастает, от 20 до 1000 раз. Функция СРБ заключается в распознавании токсических веществ детоксикации и удалению эндогенных веществ, образовавшихся в результате деструкции клеток. Кроме того, СРБ также взаимодействует с фрагментами иммуноглобулинов, связанных с лимфоцитами и способен активировать тромбоциты [39,134].

Одним из патогенетических механизмов реализации ВЗОМТ являются нарушения иммунного ответа. Регуляция воспалительного процесса в половых органах обеспечивается, в том числе, про- и противовоспалительными цитокинами, динамика продукции которых отражает особенности течения

заболевания у конкретной больной [23,183]. Среди медиаторов воспаления в стадиях воспалительного ответа в целом и при ВЗОМТ, ведущее значение придают цитокинам: фактору некроза опухоли (TNF1), а также IL 1,6,4,10 [1,98,180,345].

Кроме того, активация системы цитокинов запускает каскад воспалительных иммунных реакций, направленных на инактивацию патогенных субстанций, а дисбаланс цитокинов рассматривается как нарушение связующего звена взаимодействия иммунной и нейроэндокринных систем [262,277,282]. В связи с этим коррекция уровня продукции цитокинов при ВЗОМТ, характеризующего активность воспалительного процесса, может способствовать ускорению разрешения воспалительного процесса и снизить вероятность формирования спаечного процесса. Однако реализация этой гипотезы на практике оказалась затруднительной.

Доказана патогенетическая зависимость между содержанием эндотоксина и клиническими проявлениями воспалительных заболеваний гениталий. Так, при хронических заболеваниях гениталий наличие эндогенной интоксикации индуцирует аутоиммунные реакции, развитие вторичных иммунодефицитных состояний и интоксикации. Происходит угнетение функции ретикулоэндотелиальной системы, снижается активность фагоцитов, титр комплемента и других факторов неспецифической резистентности организма, нарушается микроциркуляция в органах и тканях [58,199,286,334]. Нерациональная, часто необоснованная антибактериальная терапия и возвратная инфекция поддерживают эти нарушения [80,160,189].

В результате развития эндогенной интоксикации характерны сосудистые реакции, ведущие к метаболическим и гипоксическим нарушениям, изменению электролитного состава и онкотического давления, а также развитию коагулопатий. Эндотоксин обладает прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов, активирует фактор Хагемана, индуцирует высвобождение прокоагуляционных факторов полиморфно-ядерными лейкоцитами и

макрофагами [30,199]. Однако до сих пор эти патогенетические особенности не нашли должного отражения в терапии ВЗОМТ.

Существует патогенетическая зависимость между содержанием эндотоксина и клиническими проявлениями воспалительных заболеваний гениталий. Наиболее тяжелые формы с развитием пельвиоперитонита характеризуются высоким содержанием эндотоксина и низким содержанием антиэндотоксиновых антител [6,334].

Не менее важным является тот факт, что хроническая эндотоксиновая агрессия является реальной причиной развития эндотелиальной дисфункции. Проведенные исследования сформировали представление о сосудистом эндотелии как об активной метаболической системе, модулирующей тонус сосудов, регулирующей рост клеток сосудистой стенкой и воспалительные и репаративные процессы в ответ на локальное повреждение [45,74,133]. Все эти процессы осуществляются только нормально функционирующим эндотелием. В экстремальных условиях может произойти нарушение функции или даже повреждение эндотелия, что выражается понятием эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая проявляется в первую очередь потерей способности адаптироваться к измененным условиям и выражается в извращении его секреторной функции, в результате чего возникает дисбаланс между медиаторами [171,173,174]. Эндотелиальная дисфункция всегда предшествует повреждению или нарушению функционирования любого сосуда независимо от его органной локализации [13,133,174].

Многочисленные исследования показали, что при ЭД на поверхности эндотелия уменьшается плотность рецепторов, раздражение которых в норме приводит к образованию оксида азота (NO) и других вазодилататоров. В поврежденном эндотелии возрастает активность вазоконстрикторов и антикоагулянтов, нарушается синтез оксида азота и эндотелинов, поэтому реакция эндотелия на вазодилататоры извращается и вместо дилатации наблюдается констрикция сосудов с повышением гемокоагуляции. На фоне повреждения сосудистой стенки происходит дэсквамация эндотелиоцитов, что

обнажает внутренний мышечный слой сосудов, а биологически активные вещества, находящиеся в крови, действуют прямо на мышечную оболочку, тем самым усугубляя проявления ЭД [171,264].

Одним из значимых показателей, отражающих состояние сосудистой стенки, является оксид азота. Вместе с индуцибельной синтазой (iNOS) он уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов, поддерживает нормальную проницаемость эндотелия, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и коллагена, ингибирует агрегацию тромбоцитов, является мощным вазодилататором и антиоксидантом [86,96,348]. Оксид азота обладает широким спектром биорегуляторных эффектов, является нейромедиатором, принимает участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, системной и региональной гемодинамики, внутриклеточной концентраций ионов кальция и тонуса гладких мышц, цитотоксичности, антимикробной защите, агрегации тромбоцитов [97]. Дефицит NO ускоряет адгезию и агрегацию тромбоцитов, повышает тонус и усиливает сокращение гладких мышц сосудов. Избыток оксида азота стимулирует апоптоз и нейродегенеративные процессы [66,73,284].

Эндотелины также являются маркерами ЭД и одними из самых сильных вазоконстрикторов. Образуются они преимущественно в эндотелии сосудов, их количество определяется функциональным состоянием эндотелия. Эндотелин-1 (ЭТ-1) наиболее активный по сравнению с другими эндотелинами. Вследствие связывания ЭТ-1 со специфическими рецепторами на мембранах гладкомышечных клеток происходит усиленное сужение сосудов. Различные стрессорные факторы (ишемия, гипоксия, оксидативный стресс, высокие концентрации глюкозы, тромбина и др.) увеличивают количество ЭТ-1 в крови [16,50,163].

Одним из маркеров состояния сосудистого эндотелия является фактор Виллебранда (ФВ), уровень которого в крови свидетельствует о состоянии реологических свойств, так как он стимулирует адгезию тромбоцитов и эритроцитов. В физиологических концентрациях ФВ участвует в укреплении

сосудистой стенки, а уменьшение его содержания способствует кровоточивости тканей. Изменения его количества в плазме крови является проявлением ЭД и имеет прогностическое значение [38,207,306,340].

Развивающийся на фоне стресса внутриклеточный оксидативный "взрыв", нейтрализует активность синтазы оксида азота, что приводит к уменьшению синтеза NO, одновременно увеличивая синтез ангиотензина-II, что реализуется в условиях острого воспалительного изменения в тканях [67,192,234].

Эндотелий сосудистой стенки регулирует процессы гемостаза путем ингибирования факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, а также активирует репарацию стенки сосуда при ее повреждении [284]. В числе антикоагулянтов, регуляторов фибринолиза, наряду с оксидом азота, простациклином, активатором плазминогена, существенное место принадлежит мембранным белкам, среди которых значимое место отводится тромбомодулину – рецептору тромбина (CD141). В норме он связан с мембраной эндотелиоцитов, поэтому практически отсутствует в циркуляции. Повышение его концентрации свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия [220,336].

Согласно современным представлениям, ЭД - одна из важнейших причин развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертонии, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности. Для нее характерно повышение активности ренин-ангиотензин - альдостероновой и симпатоадреналовой систем, а также вазопрессина, при одновременном снижении биодоступности оксида азота [16,163,275,299,325,348]. Также имеются данные о повреждении эндотелия вследствие эндокринопатий, коллагенозов, а также является одним из звеньев патогенеза [76,114,255].

Имеются исследования нарушения функции эндотелия, происходящие на фоне осложненного течения беременности. Так, Н.И.Киселева с соавт., еще в 2004 году выявили резкое уменьшение активности фермента, стимулирующего образование оксида азота и, следовательно, уровня эндотелиального релаксирующего фактора в крови беременных с преэклампсией [100,101].

Аналогичные данные получены рядом отечественных и зарубежных исследователей [155,196, 269,291,301,318,320,351].

Таким образом, поскольку эндотелий остается активным органом и при дисфункции, он становится обязательным участником, а иногда и инициатором многочисленных заболеваний воспалительных и аутоиммунных процессов, тромбозов, сепсиса и многих других патологий.

Оценка маркеров ЭД при ВЗОМТ является малоизученной проблемой. Однако некоторые исследования свидетельствуют, что стойкие нарушения перфузии тканей при локальном воспалении сопровождаются изменением функции эндотелия сосудов, что позволяет рассматривать ЭД как универсальное проявление воспалительного процесса [49,89,170,268].

Именно универсальность реакции эндотелия на воздействие внешних и внутренних факторов позволяют рассматривать его как одно из звеньев патогенеза воспалительных заболеваний.

Многообразные функции в организме имеет система гемостаза, помимо купирования геморрагий и предотвращения кровотечений, профилактики тромбообразования и нарушения микроциркуляции в сосудах, система обеспечивает репарацию эндотелия сосудов при повреждениях, участвует в процессах неоангиогенеза. По мнению ряда исследователей, наличие ВЗОМТ у пациенток является факторами риска по развитию ряда нарушений в системе гемостаза [89,145, 204, 138]. При персистирующей вирусной инфекции происходит развитие тромбоцитопении, укорочение протромбинового времени и повышение уровня фибриногена [106].

Известно, что регуляция процесса воспаления и регенерации в любом органе осуществляется с помощью гормональных, нервных и иммунных факторов. Образующиеся в очаге воспаления гистаминоподобные вещества, лейкотоксины, адренергические и холинергические соединения, воздействуя на рецепторы и гуморальным путем, вызывают изменения в центральной и периферической нервной системе. [228,265].

Морфологические и функциональные изменения в эндометрии, относящиеся к нервным рецепторам, обусловливают возможность патологической афферентации в структуре ЦНС, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно- яичниковой системы [151,212].

В результате изменений в гипоталамо-гипофизарной системе происходит снижение эндокринной функции яичников и нередко нарушается процесс овуляции. Изменение функции яичников возможно также в результате склеротических и дистрофических изменений в придатках матки, которые часто возникают при хроническом сальпингоофорите, в том числе при сопутствующем хроническом эндометрите. Однако, снижение эстрогенной функции, укорочение второй фазы цикла и ановуляция наблюдаются у больных хроническим эндометритом и при отсутствии клинических признаков воспаления придатков матки [118,197,329].

Нарушения функции яичников, возникшие вторично, оказывают влияние на эндометрий. Это, в частности, относится к ановуляции и выраженному снижению синтеза половых гормонов. Однако при хроническом эндометрите нередко наблюдается несоответствие между эндокринной функцией яичников и характером циклических изменений в слизистой оболочке матки [20,109,129]. Следовательно, у пациенток с воспалительными процессами в гениталиях происходит снижение функциональных возможностей симпато-адреналовой системы. Изменения в рецепторном аппарате органов-мишеней и вегетативная дисфункция приводят к нарушению эндокринной регуляции половой системы и нарушению репродуктивной функции [257,355].

В настоящее время известно, что психологические стрессоры влияют на все функции организма. Нейроэндокринная система первой реагирует на экзо- и эндогенные воздействия, она же обеспечивает регуляцию репродуктивной функции. Это объясняет высокую степень зависимости репродуктивной системы от психических факторов. Хотя репродуктивная система не принимает непосредственного участия в адаптации к стрессу, но в силу угнетения

иммунного ответа и формирования аутоиммунной патологии может наблюдаться нарушение репродуктивной функции [214,240,289].

Несмотря на достаточно хорошо изученные этиологические и патогенетические факторы развития воспаления в гениталиях, до сих пор не известна динамика воспалительного процесса. Отсутствуют данные о саногенезе и роли функции эндотелия в острую и подострую стадии заболевания на фоне проводимой терапии, которые в условиях иммунного дисбаланса могут способствовать хронизации воспалительного процесса.

1.1.2. Клинические проявления и диагностика воспалительных заболеваний женских половых органов

Клиническая диагностика острых ВЗОМТ часто неточна, а клиническая картина их полиморфна. Это зависит от вирулентности микроорганизмов, реактивности макроорганизма и складывается из нескольких основных синдромов [168,181,281].

К наиболее типичным жалобам больных ВЗОМТ относятся: слизисто-кровянистые, сукровично-гнойные или гноевидные бели, боли в низу живота и поясничной области, нарушения менструальной и репродуктивной функций, симптомы интоксикации. Наряду с перечисленными симптомами может отмечаться синдром нарушения функции соседних органов (мочевыделительной системы, ЖКТ). Степень выраженности отдельных симптомов и их возможные комбинации определяются многими факторами: реактивностью организма, инициальным моментом и нозологической формой заболевания, длительностью воспалительного процесса, объемом предшествующей антибактериальной терапии, а также характером сопутствующей экстрагенитальной патологии [195,224,227].

В последние годы произошли существенные изменения в клиническом течении ВЗОМТ. Частое отсутствие выраженных клинических проявлений и существенное нарушение общего состояния создают дополнительные трудности в раннем распознавании острой стадии заболевания. Температурная реакция, болезненность при пальпации живота, повышение острофазных

показателей крови стали необязательными симптомами. В настоящее время стертое течение воспалительных заболеваний придатков матки отмечается в 25,7% случаев. Существуют определенные критерии постановки диагноза: жалобы, данные анамнеза, клинические проявления, дополнительные методы исследования (лабораторные данные), данные бимануального влагалищного и ультразвукового исследования, а также иммунологический статус и другие [146,194,181].

К достоверным симптомам ВЗОМТ относятся: повышение температуры тела до 38ºС, чаще билатеральная болезненность в нижних отделах живота, при бимануальном исследовании - чувствительность в области придатков матки, болезненные тракции за шейку матки. В ряде наблюдений отмечено отсутствие согласования результатов общепринятых методов исследования с распространенностью, степенью тяжести воспалительного процесса матки и придатков матки, зачастую отсутствует зависимость между глубиной морфологических изменений эндометрия, маточных труб, яичников и остротой клинической симптоматики [29,331].

Минимальными критериями ВОЗ для постановки диагноза ВЗОМТ являются: болезненность при пальпации нижней части живота, в области придатков матки и болезненные тракции шейки матки. Завышенная диагностическая оценка в этой ситуации является оправданной, поскольку запоздало поставленный диагноз может привести к серьезным последствиям. Решение о начале лечения антибактериальными препаратами должно приниматься еще до появления дополнительных диагностических критериев: субфебрильная или фебрильная температура тела, повышение СОЭ, уровня СРБ, лабораторного подтверждения цервикальной инфекции, вызванной гонококками, трихомонадами, хламидиями. К сожалению, доказательные критерии ВЗОМТ (гистопатологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия и УЗ-признаки воспалительного процесса) иногда можно выявить лишь в развернутых стадиях заболевания, что снижает эффективность проводимой терапии [111,156,258,259,316].

Объективным критерием наличия эндометрита является гистопатологические признаки, обнаруженные при биопсии эндометрия, произведенной на 7-9 дни менструального цикла, когда в эндометрии имеется минимальное количество лейкоцитов.

Часто встречающимися морфологическими особенностями неспецифического эндометрита являются поражения многих спиральных артерий на различных уровнях функционального слоя слизистой оболочки матки, кровоизлияния и мелкоочаговые отложения гемосидерина. При длительном вялотекущем течении воспаления возникает очаговый фиброз стромы, наличие лимфоидных фолликулов не только в базальном слое и в глубоких отделах функционального слоя, но и в поверхностных его частях. Нередко слизистая оболочка имеет неравномерную толщину [19,28,165,282,304,322].

Характерными признаками эндометрита являются снижение чувствительности его рецепторов к действию половых гормонов и неполноценность циклических превращений даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона [15,292]. В норме наиболее высокая концентрация рецепторов, обладающих сродством к стероидным гормонам, отмечается в эндометрии в области дна матки и трубных углов [249,296,312].

Гормоны осуществляют свое биологическое действие, образуя комплексы с рецепторами – информационными молекулами, трансформирующими гормональный сигнал в гормональное действие. Большинство гормонов взаимодействуют с рецепторами, расположенными на плазматических мембранах клеток, а другие гормоны - с рецепторами, локализованными внутриклеточно, т.е. с цитоплазматическими и ядерными. Стероидные гормоны транспортируются в крови в связанном с белками состоянии, и лишь незначительная их часть находится в свободной форме. Гормон, находящийся в свободной форме, способен взаимодействовать с мембраной клетки и проходить через нее в цитоплазму, где связывается с цитоплазматическим рецептором, который отличается высокой специфичностью [14,83,88,94,164]. В течение

нормального менструального цикла содержание в эндометрии рецепторов к эстрогенам и прогестерону претерпевает закономерные колебания, синхронные с изменениями концентрации эстрадиола и прогестерона [20].

В настоящее время большинство исследователей считают, что экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону постепенно нарастает к периовуляторному периоду. К концу менструального цикла происходит существенное снижение рецепторов к прогестерону [302,303,308] Считается, что действие эстрогенов осуществляется посредством высокоспецифических рецепторов к вышеуказанным гормонам [354].

Изучалась связь между развитием пиноподий, концентрацией сывороточных гормонов и распределением рецепторов эстрогенов и прогестерона А и В. Авторы установили, что формирование пиноподий тесно связано с повышением или снижением сывороточного прогестерона и зависит, главным образом, от прогестероновых рецепторов В [19,109].

Несоответствие между функцией яичников и эндометрия наблюдается особенно часто при тяжелом течении эндометрита и резко выраженных морфологических изменениях в эндометрии [197,329]. При склерозе кровеносных сосудов, происходящем при затяжном течении эндометрита, затрудняется обмен между кровью и тканями, в том числе и проникновение гормонов к клеткам эндометрия, реагирующим на их действие [151,236].

Особенности структуры и рецепции эндометрия, характерные для стертого течения воспалительного процесса, представляют основу механизма возникновения маточных кровотечений. Вследствие неполноценности трансформации эндометрия нарушается процесс десквамации функционального слоя, вследствие чего поддерживается длительный характер кровотечений из обнажающихся участков базального слоя [127,222,231].

Иммуногистохимические и ультраструктурные особенности эндометрия, данные об экспрессии стероидных рецепторов, белков, регулирующих клеточный цикл, представляют собой важные диагностические признаки эндометрита, позволяющие на новом уровне формулировать патологоанатомические

заключения по биопсийному материалу. Иммуногистохимия дает возможность более точной диагностики и контроля эффективности проводимого лечения, обеспечивает индивидуальный подход к пациентке и, следовательно, позволяет оптимизировать схемы комплексной терапии. Установленные морфологические и иммуногистохимические особенности хронического эндометрита подчеркивают значимость и необходимость комплексного исследования соскобов и биоптатов в алгоритме обследования пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности [14,88,164].

С целью верификации диагноза и исключения ошибочных морфологических заключений исследование рекомендуется проводить только на 7-10 день обычного менструального цикла, т.е. в среднюю фазу пролиферации [164].

Ранняя диагностика иммуногистохимическим методом локальных нарушений при эндометрите, а также повреждения рецепторного аппарата эндометрия вследствие воспалительного процесса, помогает в индивидуальном подборе лечения и восстановлении нормальной гравидарной трансформации эндометрия. [256].

У пациенток с эндометритом, сальпингоофоритом и нарушением репродуктивной функции имеются изменения гемодинамики в сосудах матки, яичников и в сосудистом бассейне малого таза. Это проявляется дефицитом капиллярных сетей с последующим фиброзированием стромы и склерозом стенок спиральных, яичниковых артерий, что восполняется извилистостью сосудов, и, как следствие, повышением сопротивления кровотоку. Клинически и инструментально эти изменения констатируются как несоответствие толщины эндометрия дню менструального цикла с изменением показателей гемодинамики в сосудах матки, что можно оценить с помощью ультразвукового метода чувствительность которого может достигать 88%, специфичность – 92% [61,83,167,321]. Этот метод, как один из наиболее доступных в современной гинекологии, дает возможность оценить динамику заболевания. Допплерографические методики позволяют определить дефицит

кровенаполнения, повышение сосудистого тонуса, нарушение капиллярного кровотока, затруднение венозного оттока. При этом возможна оценка скоростных показателей субэндометриального кровотока и уголнезависимых индексов во всех артериях матки [130,154,321,354].

Таким образом, в современных условиях воспалительные заболевания половых органов характеризуются рядом особенностей: преобладанием условно-патогенной и микст- флоры в возникновении патологического процесса, ростом антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, многоочаговостью воспалительного поражения; отсутствием специфических клинических симптомов, а так же преобладанием клинических проявлений в виде стертых форм и атипичного течения, что создает значительные трудности в лечении и реабилитации пациенток [180,225,334].

1.2 Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза на современном этапе.

1.2.1. Этиотропная терапия ОВЗОМТ

Лечение воспалительных заболеваний гениталий включает различный спектр лечебных процедур. Для этой цели используются многие методы медикаментозной и немедикаментозной терапии, с учетом патогенеза, клинических проявлений, данных лабораторной диагностики. Целью лечения является достижение противовоспалительного и обезболивающего эффекта, повышение защитных сил организма, восстановление нарушенных функций половых органов и вторично возникающих расстройств нервной, эндокринной и других систем организма [111,142,168,161,298]. Терапевтическая тактика направлена на купирование клинических симптомов, эрадикацию возбудителя и минимизацию рисков отдаленных последствий, которые развиваются почти у трети пациенток.

С 2010 г. рекомендуется всем пациенткам с ВЗОМТ при наличии ИППП как причины заболевания повторное тестирование на инфекцию, которую проводят через 3-6 месяцев после окончания лечения, принимая во внимание

высокий риск реинфицирования, в том числе от нелеченного полового партнера [12,144,258].

Когда воспалительный процесс в эндометрии существует длительно, терапия становится многоэтапной и комплексной. Принимая во внимание сложности определения возбудителя и полимикробную этиологию, эмпирическая антимикробная терапия препаратами широкого спектра действия всегда оправдана и приводит к достоверному уменьшению частоты клинических симптомов [22,54,317,332].

Помимо рациональной антимикробной терапии комплексное лечение предусматривает дезинтоксикационную и направленную на устранение нарушений микроциркуляции инфузионно-трансфузионную терапию, иммунокорригирующую терапию и медицинскую реабилитацию. [44,54,125,179,331]. Однако, использование большого количества медикаментозных препаратов может привести к полипрагмазии и нарушить саногенез, что способствует хронизации ВЗОМТ.

Лечебная тактика определяется результатами выявленных изменений в половых и смежных органах малого таза. При проведении лечения необходимо учитывать, что возбудители инфекции могут приобретать устойчивость к применяемым препаратам, а активность антибактериальных препаратов снижается с течением времени.

Кроме того, острый и хронический воспалительные процессы сопровождаются нарушением синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, что усиливает системные и локальные признаки инфекционного процесса. ВЗОМТ сопровождаются дисбиотическими процессами кишечника и влагалища, которые усугубляются применением антибактериальных препаратов [27,158,223,265].

Основное место в лечении острого эпизода ВЗОМТ принадлежит антибиотикам. Основная проблема микробиологической диагностики ВЗОМТ связана с трудностями получения материала из очага инфекции, отсутствием достоверной взаимосвязи между микрофлорой, выделяемой из цервикального

канала и влагалища, и истинными возбудителями ВЗОМТ. Лишь в 10-25% случаев микробная флора, выделенная из цервикального канала, бывает аналогичной бактериям, обнаруживаемым в экссудате и тканях маточных труб. Поэтому антибактериальная терапия ВЗОМТ по большей части является эмпирической, а результаты микробиологических исследований в большей степени вводят в заблуждение, нежели способствуют эффективности терапии. Следовательно, спектр действия антибактериальных препаратов или их комбинаций, назначаемых для лечения ВЗОМТ, должны эмпирически обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая ИППП.

В то же время следует предполагать и возможную резистентность микроорганизмов к традиционным антибиотикам. В силу того, что практически ни одно лекарственное средство не является активным против всех возбудителей ВЗОМТ, выбор антибактериальных препаратов в таких случаях основан на комбинированном применении антибиотиков с целью обеспечения перекрытия спектра основных, в том числе устойчивых возбудителей [152,166,179,283]

При выборе препарата учитывают спектр и механизм действия антибиотика, его биодоступность, всасывание, особенности метаболизма и экскреции. Ряд международных рекомендаций по лечению ВЗОМТ основываются на руководстве CDC (США), базируются на схемах, не включающих воздействие на анаэробную флору [270,313,327].

Схемы, предложенные отечественными исследователями, являются более адаптированными к требованиям российской клинической практики с учетом региональных особенностей чувствительности, резистентности этиологических факторов ВЗОМТ к антибиотикам. При выборе антибактериальной терапии учитываются особенности: антибактериального препарата (механизм, спектр активности, фармакокинетика, побочные эффекты и т.д.), самого организма (возможность аллергических реакций, индивидуальная переносимость антибиотиков, состояние тех органов или систем, в отношении которых

возможно токсическое действие препарата), воспалительного процесса и степень его тяжести [111,122,159].

Учитывая полиэтиологичность факторов, вызывающих ВЗОМТ, невозможно использование какой-либо монотерапии. Препаратами выбора являются комбинация антибактериальных препаратов с бактерицидным типом действия, способных пенетрировать в очаг воспаления, и обладающих активностью ко всем потенциально возможным возбудителям, включая возбудителей-ассоциантов. При уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности лечение корригируется: производится смена препаратов, переход на монотерапию препаратом более целенаправленного спектра действия [156,294,297].

С учетом этиологии в лечении ВЗОМТ используют группы ß-лактамов (пенициллины или цефалоспорины). Учитывая распространенность приобретенной устойчивости микроорганизмов к пенициллинам, связанной с продукцией ß-лактамаз, разрушающих ß-лактамы пенициллинов, для преодоления антибиотикорезистентности используются комбинированные (ингибиторозащищенные) пенициллины: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/тазобактам, в состав которых входят ингибиторы ß-лактамаз, способные необратимо подавлять активность этих ферментов. Именно эти препараты до сих пор являлись предпочтительными при назначении антибиотиков пенициллинового ряда [111,123].

Учитывая меньший спектр влияния пенициллинов и цефалоспоринов на анаэробную флору и внутриклеточную инфекцию (хламидии, микоплазмы), рекомендуют комбинировать их с макролидами или доксициклином, нитроимидазолами [159,273].

Карбапенемы также относятся к ß-лактамным антибиотикам. Они характеризуются более высокой чувствительностью к действию бактериальных ß-лактамаз по сравнению с пенициллинами и цефалоспоринами, обладают более широким спектром активности и чаще используются как препараты

резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии [122,209].

Фторхинолоны по механизму действия отличаются от других антимикробных средств, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных штаммов микроорганизмов. Фторхинолоны обладают более широким спектром активности, хорошей фармакокинетикой [58,59,290]. Однако представители первого и второго поколения фторхинолонов мало активны в отношении анаэробов, что диктует необходимость комбинировать их с другими антибактериальными препаратами в лечении ОВЗОМТ.

Основным клиническим значением макролидов является их влияние на грамположительные кокки и внутриклеточные возбудители (хламидии, микоплазмы, кампилобактер, легионеллы). Макролиды относятся к классу наименее токсичных антибиотиков, кроме того, обладают умеренной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью [273,347]. Устойчивость некоторых видов энтеробактерий к макролидам ограничивают возможность их применения в качестве монотерапии в лечении острых воспалений в половых органах.

Необходимо также учитывать способность применяемых препаратов проникать в очаги инфекции и накапливаться в терапевтической концентрации.

С учетом перечисленных свойств основных классов антибиотиков, а также особенностей этиологии воспалительного процесса, для лечения ВЗОМТ рекомендованы следующие схемы лечения: амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам в сочетании с доксициклином или макролидами; цефалоспорины III поколения в сочетании с доксициклином или макролидами и метронидазолом [188,189].

Недостаточная эффективность антибактериальной терапии может быть обусловлена особенностями микроорганизма (резистентность к антибактериальным препаратам, L-формы, инкапсулированные штаммы), особенностями макроорганизма (иммуносупрессия), неправильной тактикой

лечения (позднее начало лечения, неадекватные схемы, беспорядочное назначение большого количества препаратов, самолечение) и т.д. [111]. В ряде многоцентровых исследований показано, что все чаще возникающая устойчивость к лекарственным препаратам представляет наибольшую сложность в лечении больных с различными инфекционными процессами смешанной этиологии [71,288]. Появление антимикробной резистентности (АМР) приводит к тому, что применение препаратов первого ряда становится проблематичным в рамках официальных программ лечения, даже если резистентность наблюдается у небольшого числа патогенных бактерий. Последствия АМР для системы здравоохранения и экономики носят весьма негативный характер. Помимо этого, АМР означает существенную дополнительную нагрузку для самих пациентов (боль, нарушение жизнедеятельности, психологические травмы) [110,305,341].

Помимо антибиотиков, комплексная патогенетическая терапия предполагает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, воздействующих на активность медиаторов и модуляторов воспаления (индометацин, напросин, пироксикам, диметилсульфоксид). Применяются антигистаминные препараты, которые способствуют снижению выраженности аллергических реакций, возникающих на фоне использования большого числа лекарственных средств.

Большое значение придается восстановлению морфофункционального потенциала поврежденных тканей: коррекции метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановлению гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Данный этап лечения крайне важен, должен быть хорошо продуманным и достаточно продолжительным. Целесообразно проведение метаболической терапии, направленной на усиление тканевого обмена и устранение последствий гипоксии. С целью профилактики развития дисбактериоза в течение 10-12 дней возможно использование эубиотиков и пробиотиков [54].

Прогностическими факторами, определяющими адекватность консервативного лечения, служат динамика лихорадки, показателей крови, отражающих острую фазу воспаления. Отсутствие эффекта от консервативной терапии или недостаточная его выраженность иногда являются показанием к хирургическому лечению [12,181].

1.2.2 Преформированные факторы в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

В последние десятилетия наблюдается тенденция к рациональному ограничению медикаментозного лечения и более активному использованию немедикаментозных средств [235,245,248,250,253,261]. Ведущую роль в этом играют физические факторы воздействия [62,124,149,158,215,229,230,276].

Ряд авторов лечебные физические факторы рассматривает как своеобразные адаптогены, лечебный эффект которых направлен на повышение активности систем адаптации. Это выражается в повышении синтеза собственных гормонов, нейромедиаторов, биологически активных веществ, отражается на иммуноморфологических и ферментохимических процессах, с помощью которых регулируются и восстанавливаются нарушенные функции организма [27,82,243,113,115,116,221,250,265,324].

Применение физиотерапевтических методов лечения используется с учетом клинического течения и длительности заболевания, частоты предшествующих обострений, выраженности и характера болевого синдрома, спаечного процесса, характера гормональных нарушений в организме женщины, возраста больных и наличия экстрагенитальной патологии [63,79,112,219]. Лечение физическими методами ВЗОМТ преследует поэтапное осуществление следующих задач: достижения в патологическом очаге обезболивающего, противовоспалительного и рассасывающего эффектов; профилактики прогрессирования воспалительного процесса и его обострения; восстановления нарушенных специфических функций женского организма; ликвидации вторично возникающих изменений деятельности нервной,

эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем; повышения активности компенсаторно-защитных механизмов организма [258,265].

Результаты клинических исследований свидетельствуют об успешном применении при ВЗОМТ ультрафиолетового облучения аутокрови (фотогемотерапия), вагинального вибромассажа, плазмафереза, лазеротерапии, микроволновой резонансной терапии [77,137,153,161,230,235,266]. Положительное влияние на состояние иммунной и эндокринной систем оказывает высокочастотная или миллиметровая электромагнитная терапия (КВЧ). Ее использование уменьшает дистрофические изменения в тканях и ускоряет процессы репарации. Актуальной остается комплексная терапия ВЗОМТ с применением лекарственного электрофореза [35,84].

Многие работы посвящены исследованию использования естественных природных лечебных физических факторов (минеральные и газовые воды, лечебные грязи, факторы климата, лежащие в основе классификации курортов) [9,17,34,56,62,63]. Убедительно доказываются лечебные эффекты пеллоидов на соотношения продукции и резорбции коллагена, активизации фиброкластов и макрофагов, нормализации проницаемости капилляров, активизации метаболических биоэнергетических процессов [70,149,186,242,272].

Синусоидальные модулированные токи (СМТ) с частотой от 2000 до 5000 Гц с модуляцией низкими частотами от 10 до 150 Гц оказывают болеутоляющее действие. Лечебное действие СМТ заключается в рефлекторной активизации кровообращения путем воздействия на чувствительные и вегетативные нервные волокна. [7,95]

Распространены электроимпульсная терапия, переменное магнитное поле низкой частоты, интерференционные токи, ток надтональной частоты. Подробно изучено применение низкочастотной электроимпульсной терапии при абдоминально-вагинальном расположении электродов, которая позволяет улучшить имплантационный потенциал эндометрия и увеличить частоту наступления беременности у женщин с «тонким» эндометрием в 3–4 раза [192]. С этой же целью используется лазеротерапия, обеспечивая повышение уровней

стероидных гормонов яичников – эстрадиола и прогестерона, а также стабилизацию баланса половых гомонов [47].

С целью увеличения биодоступности препаратов предложена методика использования фотофореза гиалуронидазы с азоксимербромидом – обнаружен более выраженный дефиброзирующий и анальгетический эффект [192].

Многие авторы подтверждают, что бактерицидное действие на флору усиливается при сочетанном применении низкочастотного ультразвука с антисептиками и антибиотиками. При этом гибель микробов происходит при меньших концентрациях антисептиков, меньших затратах времени, а также низкой интенсивности воздействия. Использование низкочастотного ультразвука и введение с его помощью лекарственных веществ приводит к качественной санации очага инфекции, детоксикации и импрегнации лекарственного вещества вглубь тканей [47,43,132,129].

Имеются данные о высокой эффективности использования экзогенного оксида азота в комплексном лечении хронического эндометрита. Данный вид терапии нормализует нарушенную микроциркуляцию, активирует фагоцитоз и функцию макрофагов, снижает микробную обсемененность, усиливает рост фибробластов. Доказана эффективность внутривлагалищного введения оксида азота с целью оптимизации подготовки пациенток с ранее безуспешными программами ЭКО на фоне «тонкого» эндометрия [65,312]

Кроме оксида азота в процессе подготовки «тонкого» эндометрия к программе ЭКО используют газовую смесь (CO2 и N2). Применение метода орошения газовой смесью в период одного менструального цикла позволило существенно увеличить толщину эндометрия [241,295].

Из электроимпульсной терапии используют полостные методики. Обладая вазотропным эффектом, электроимпульсная терапия дает возможность устранить нарушения микроциркуляции и улучшить трофику тканей. Исследования подтверждают надежность и безопасность интерференционных токов у пациенток с ХЭ [210].

Некоторые исследователи предлагают включать в комплекс лечения общую магнитотерапию, указывая на то, что на ее фоне достигается исчезновение клинических признаков заболевания, нормализация субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, функциональной активности нейтрофилов, уровней IgM, ЦИК. Доказана результативность использования «бегущего» магнитного поля у пациенток с бесплодием на фоне ХЭ. Эффективность данного метода особенно высока при ХЭ с преобладанием экссудативно-пролиферативных изменений в эндометрии [244,312].

А.Х. Гайдаровой и соавт. (2014) выявлено улучшение показателей доплеровской флуометрии, снижение периферического вазоспазма, улучшение общей микроциркуляции, косвенные признаки повышения адгезивно-агрегационной активности форменных элементов крови при применении контрастного массажа [46]

Физические методы (естественные и преформированные) являются приоритетными, ввиду их дифференцированного и целенаправленного действия на различные звенья патогенеза ВЗОМТ при минимальном риске развития побочных и аллергических реакций. Однако, традиционно технологии восстановительной медицины в основном используются на этапе отсроченной реабилитации, на фоне уже стойкого психовегетативного дисбаланса и сформированного спаечного процесса [27,216], что не позволяет предотвратить хронизацию воспаления и рецидивного течения заболевания. Формирующийся срыв адаптационно-компенсаторных механизмов препятствует в дальнейшем нормальной имплантации и приводит к репродуктивным потерям [166,283]. Тем не менее, использование физических факторов в комплексном лечении ОВЗОМТ является весьма перспективным.

Таким образом, в современных условиях отмечается изменение клиники течения воспалений. Преобладают стертые торпидные формы заболевания с периодами обострения, которые обусловлены, с одной стороны, увеличением доли полимикробных ассоциаций с преобладанием условно-патогенной флоры и ее антибиотикорезистентности. С другой стороны - изменение иммунного

статуса макроорганизма, ухудшение микроциркуляции и перфузии в воспалительном очаге способствуют росту соединительной ткани и спайкообразованию. В результате нарушается не только архитектоника малого таза, но и за счет персистенции частиц бактерий, вирусов и антигенных комплексов поддерживается воспалительный процесс.

Представленный обзор свидетельствует об эволюции этиопатогенетических процессов у больных с ОВЗОМТ, указывающих на приспособление как микро-, так и макроорганизма к меняющимся с течением времени условиям существования. Эта взаимная изменчивость объясняет сохраняющуюся высокую частоту заболеваемости, стойкость нарушений качества жизни в целом и специфических функций женского организма в частности. Данное обстоятельство послужило основанием для выполнения представленной диссертационной работы.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели было проведено исследование на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии (ректор – к.м.н., доцент В.В. Шкарин; президент - академик РАН В.И. Петров; зав. кафедрой д.м.н., профессор Н.А. Жаркин) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России: ГБУЗ «ВОКБ №1» г. Волгограда (главный врач, к.м.н Н.Э. Кушнирук); ГБУЗ «ГКБ №7» г.Волгограда (главный врач Н.А. Панина); ГБУЗ «ГКБСМП №25» г. Волгограда (главный врач Н.В. Ляхова); ГБУЗ «КБ №5» г. Волгограда (главный врач К.П. Позднышев); также в ООО «Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова»» г. Волгограда (главный врач к.м.н. Т.А. Селезнева) в период с 2009 по 2018 годы.

На первом этапе нами проведен анализ 1465 историй болезни женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза, находившихся на стационарном лечении в указанных стационарах г. Волгограда, с целью изучения заболеваемости, активности и исходов (хронизация, реконвалесценция) ВЗОМТ в период с 2009 по 2015 гг.

Протокол исследования включал данные клинического течения заболевания (показатели интоксикационного синдрома, наличие и интенсивность болей, нарушения менструальной функции, характера выделений из половых путей, данные бимануального исследования). Изучались данные УЗИ органов малого таза и лабораторных исследований, подтверждающие наличие воспаления в половых органах, а также информацию об оперативных вмешательствах (лапаротомии, лапароскопии, гистероскопии) и результаты гистологических исследований.

На втором и третьем этапе (с 2015 по 2018 год) проведено открытое сравнительное контролируемое рандомизированное проспективное клиническое обследование 485 женщин в возрасте 18-44 лет. Для повышения эффективности рандомизации применялась метод стратификационной

(послойной) рандомизации, при этом формирование однородных групп (или стратов) проводилось на основании наличия двух прогностических критериев: возраст пациенток от 18 до 44 лет и наличие клинико-лабораторных признаков ОВЗОМТ. Использование данного метода стратификации необходимо для того, чтобы формируемые таким образом группы лечения были репрезентативными по отношению к генеральной совокупности (то есть ко всем пациенткам, включенным в клиническое исследование) по основным прогностическим факторам (рис. 2.1).

Клиническая группа исследования включала 50 здоровых женщин репродуктивного периода, обратившихся в областной центр здоровья семьи и репродукции ГБУЗ «ВОКБ №1» и в ООО «Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова»» для профилактического осмотра и подбора метода контрацепции. Остальные 435 пациенток репродуктивного периода с ОВЗОМТ, находящихся в стационарных условиях по поводу острого или обострения хронического метроэндометрита и сальпингоофорита, были разделенны на две группы: основную - 255 пациенток и группу сравнения -180 пациенток. Женщины основной группы на фоне начатой комплексной медикаментозной терапии получали лечение по усовершенствованному алгоритму.

На четвертом этапе была проведена клиническая оценка эффективности усовершенствованного алгоритма лечения у пациенток с ОВЗОМТ.

Все обследованные были сопоставимы по социально-биологическим характеристикам, структуре и тяжести воспалительных проявлений. У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях. Перед началом исследования было получено разрешение регионального исследовательского этического комитета Волгоградской области (протокол № 211-2015 от 17.03.2015 года).

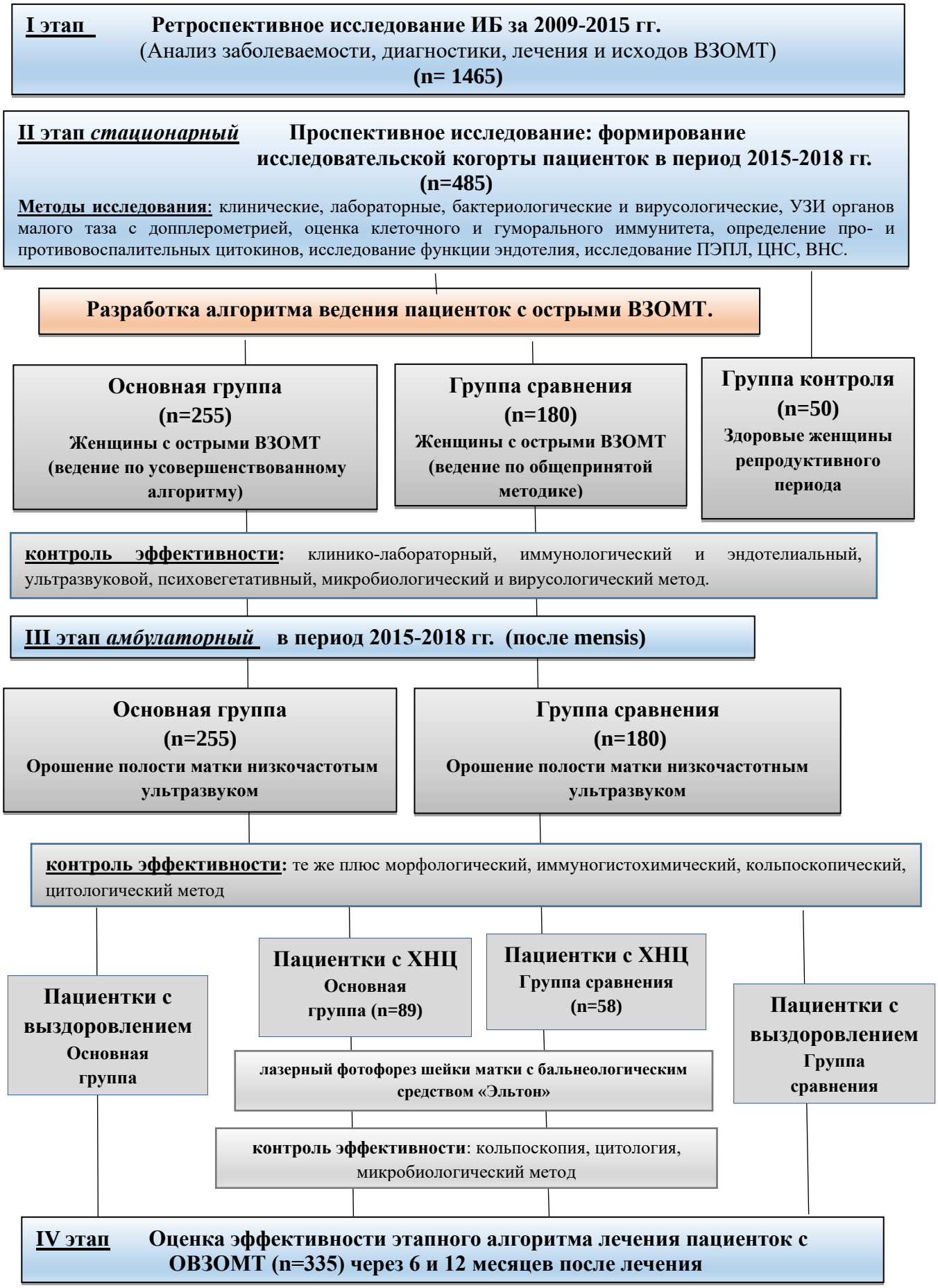


Рисунок 2.1 Дизайн исследования

При формировании больных в группы использовались критерии включения и исключения.

<u>Критерии включения:</u>

1. Возраст репродуктивного периода (от 18 до 44 лет).
2. Наличие клинико-лабораторных проявлений острого воспаления в органах малого таза (не осложненные формы).
3. Информированное согласие пациентки на участие в проводимом исследовании.

<u>Критерии исключения:</u>

1. Возраст менее 18 лет и старше 44 лет.
2. Наличие осложненных форм острого воспаления в органах малого таза (тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит).
3. Тяжелые формы экстрагенитальной патологии (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые формы эндокринопатий, почечная и печеночная недостаточность и острый воспалительный процесс экстрагенитальной локализации).
4. Доброкачественные и злокачественные опухоли любой локализации.
5. Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз.
6. Отказ пациентки принимать участие в исследовании.

Болевой синдром изучали с использованием визуально аналоговой шкалы боли (ВАШ), которая представляет собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли – «боли нет». Конечная точка на шкале отражает мучительную невыносимую боль – «нестерпимая боль». Линия может быть как горизонтальной, так и вертикальной. Пациентке предлагалось сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых ею в данный момент болей. Расстояние между началом линии («нет болей») и сделанной больным отметкой измеряли в сантиметрах и округляли до целого. Каждый сантиметр на визуальной аналоговой шкале соответствует 1 баллу. Визуальная аналоговая шкала является достаточно чувствительным методом для количественной оценки боли, и данные, полученные при помощи ВАШ,

хорошо коррелируют с другими методами измерения интенсивности боли [300].

Интенсивность боли оценивали с помощью адаптированного варианта «Мак-Гилловского болевого опросника» (McGill Pain Questionnaire, MPQ). В опроснике все слова (дескрипторы), описывающие качественные особенности боли, разделены на 20 подклассов. При заполнении опросника пациентка выбирала слова, соответствующие ее ощущениям в данный момент, в любом из 20. Каждое выбранное слово имеет числовой показатель, соответствующий порядковому номеру слова в подклассе. Подсчет сводился к определению двух показателей: число выбранных дескрипторов (ЧВД), который представляет собой сумму выбранных слов, и ранговый индекс боли (РИБ) - сумма порядковых номеров дескрипторов в субклассах. Мак-Гилловский болевой опросник (MPQ) позволяет охарактеризовать в динамике не только интенсивность боли, но и ее сенсорный и эмоциональный компоненты [323].

С целью определения эмоционально-личностных особенностей пациенток, характера и степени выраженности стрессовой реакции, сопровождающей воспаление, всем больным проводилось выявление тревоги с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Шкала, разработанная A. S. Zigmond и R. P. Snaith в 1983 г., относится к субъективным и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Шкала составлена из 14 утверждений и 2 подшкал: подшкала A - «тревога» (anxiety); подшкала D «депрессия» (depression). Полученные 0-7 баллов соответствуют отсутствию достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии («норма»); 8-10 баллов - «субклинически выраженная тревога / депрессия»; 11 баллов и выше - «клинически выраженная тревога / депрессия» [356].

Оценка степени тревожности выполнялась с помощью теста Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина (1976). Данный тест оценивает уровень тревожности в момент исследования. Тест представляет собой шкалу самооценки, после заполнения которой вычисляется балльный показатель: до

30 – низкая тревожность, 31-45 – умеренная тревожность, 46 и более – высокая тревожность. Тест позволяет оценить личностную и реактивную тревожность. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Высокая реактивная тревожность вызывает нарушения внимания, иногда тонкой координации. Наличие выраженной тревоги и высокой личностной тревожности прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными и невротическими срывами, психосоматическими заболеваниями [184].

2.2 Лабораторные методы исследования

При поступлении в стационар выполнялись общие анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, определение группы крови и резус фактора, а также анализы крови на RW, ВИЧ, гепатиты (В и С).

Клинический анализ крови проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Pentra 80; биохимические анализы крови были выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Flexon XL. Подсчет тромбоцитов проводился с помощью автоматического гематологического анализатора Pentra 80, оценку агрегации тромбоцитов проводили набором для экспресс-оценки тромбоцитарного гемостаза «Агрескрин-тест» фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул). Анализ мочи проводился по унифицированной методике с использованием тест полосок Dekaphan, оценка мочевого осадка проводилась путем микроскопии.

Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание в крови фибриногена определяли с помощью клоттингового метода на автоматическом коагулометре CoaLAB 1000 (LABiTec, Германия). В зависимости от присутствия в реакционной пробе тех или иных активаторов или ингибиторов, добавляемых при проведении исследования, оценивали активность отдельных факторов или звеньев. [102]

Учитывая, что маркером острой фазы воспаления, реагирующим на патологическое состояние раньше других биохимических показателей является С-реактивный белок (СРБ), его определение производили методом конкурентного иммуноферментного анализа на полуавтоматическом вертикальном фотометре Multiskan Ascent фирмы Thermo Electron (США).

2.2.1 Методы исследования инфекционного фактора

Для выявления возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза проводилось микроскопическое исследование мазка из влагалища, бактериологическое исследование содержимого влагалища, цервикального канала и полости матки с определением чувствительности к антибиотикам высеянной патогенной флоры.

Микроскопия мазка. Из влагалища материал забирался из области заднего свода. Для получения мазка из шейки, в шеечный канал вводился тампон, который в момент его удаления не касался стенок влагалища. Мазок окрашивался по Граму. Количество лейкоцитов в вагинальном отделяемом и цервикальном секрете оценивали как высокое по количеству более 50 в поле зрения; умеренное – от 20 до 50 лейкоцитов в поле зрения; в пределах нормы – от 1 до 20 лейкоцитов в поле зрения [39,176].

Посев из влагалища и цервикального канала проводился стерильным ватным тампоном. Исследуемый материал засеивался этим тампоном, используя штриховую технику посева на половину чашки Петри с 5% кровяным агаром, затем производился посев тампоном на сахарный бульон.

Посев из полости матки. После двукратной обработки влагалища и влагалищной части шейки матки антисептическим раствором (Хлоргексидин) урогенитальным стерильным одноразовым зондом тип С-3, Пайпель ("Jingsu Yada Technollogy", Китай). Зонд изготовлен из полистирола, имеет не разборную конструкцию. На наружную поверхность полого прозрачного цилиндра нанесена сантиметровая шкала деления. После прохождения зондом цервикального канала в полости матки раскрывают наружную оболочку зонда

на рабочей поверхности которой нанесен ворсистый материал, состоящей из вискозы, с напылением волокон микроцеллюлозы, для максимально эффективного сбора биологического материала. После сбора материала рабочая поверхность зонда убирается внутрь и выводится из матки. Этим достигается полная изоляция собранного биологического материала в момент удаления зонда. Материал из зонда переносят в стерильный одноразовый контейнер с завинчивающейся крышкой или стерильную пробирку (одноразовую или стеклянную) и доставляют в лабораторию [217]. Посевы инкубировались при температуре 37°С и просматривались ежедневно. При наличии роста на плотных средах проводили подсчет колоний различной морфологии, делали мазки, проводили видовую идентификацию микроорганизмов. Диагностически значимое количество выявляемых микроорганизмов соответствовало 10^4 КОЕ/мл и более [147]. У всех выделенных микробных агентов определяли чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом согласно EUCAST по оценке антимикробной чувствительности (Версия 4.0, июнь 2014 г.). Обработка результатов определения чувствительности микробов к антимикробным веществам (МПК) производилась с помощью программы мониторинга за антибиотикорезистентностью, предложенной ВОЗ (WHONET 5.6) [40]. Исследование проводилось до начала приема антибактериальных препаратов. Отрицательный результат исследования выдавался при отсутствии роста на всех питательных средах (дополнительно среда Эндо, солевой агар, среда для выделения стрептококка, коринебактерий) в течении 72 часов.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование на *Chlamidia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, Human Papillomavirus* (ВПЧ), *Herpes simplex I+II* (ВПГ I+II) проводилось методом амплификации ДНК in vitro в соответствии с «Методическими рекомендациями по проведению работ в диагностических лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции», от 22 июня 1995г. После удаления слизи тампоном с эндоцервикса, в цервикальный канал вводили цито-щетку «Юнона» на 1,0 - 1,5 см и вращали ее в течение 3 - 5 с. Затем извлекали цито-щетку, избегая касания

стенок влагалища, и помещали ее в стерильную одноразовую пробирку с транспортировочной средой (0,3 мл), герметично закрывали и отправляли в лабораторию [136]. При проведении анализов был применен амплификатор (программируемый термостат) «Терцик» (ГОСТ Р 5046-92), использующий метод активного регулирования температуры реакционной смеси. В ходе исследования использовался комплект оборудования, закрепленный за данной методикой.

Для типирования и определения клинически значимой концентрации ВПЧ высокого канцерогенного риска 16, 18, 33, 51, 59 типов использовали *Digene-тест.* Тест дает возможность прогнозировать и проводить мониторинг течения вирусной инфекции: выявлять клинически малозначимую концентрацию вируса (менее 10^3 копий/эп. клеток), что характеризуется минимальным риском развития CIN и транзиторным течением вирусного процесса; пороговую концентрацию ВПЧ в цервикальной пробе - 10^3 копий/эп. клеток; клинически значимую концентрацию вируса (более 10^3 копий/эп. клеток), что характерно для хронической инфекции с высоким риском развития CIN и РШМ.

2.2.2 Морфологическое исследование эндометрия.

Материал, полученный при Pipelle-биопсии, после промывания физиологическим раствором и фиксации в 10% нейтральном формалине (pH 7.2) в течение 24 часов заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ окрашенных препаратов проводился на световом микроскопе Olympus CX 31, (Япония) при увеличении от x50 до x1000. При световой микроскопии оценивались: соответствие строения эндометрия дню менструального цикла; состояние желез, стромы и сосудистого компонента эндометрия; наличие очагового или диффузного отека стромы; наличие очаговых или диффузных кровоизлияний в строме; наличие очаговой или диффузной инфильтрации стромы.

2.2.3 Иммуногистохимеческий метод (ИГХ) оценки состояния эндометрия

Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эпителии и строме эндометрия проводили в ступенчатых парафиновых срезах пероксидазно-антипероксидазным методом. Применяли первичные антитела на плазмоциты (CD138) (clone VS 38c) Определяли уровень Т-лимфоцитов (CD3), NK-клеток (CD56) и концентрацию лейкемия-ингибирующего фактора (LIF). Все антитела производства «Dako» (Дания) визуализующая система - En Vision. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по стандартной схеме [164]. Общеклинические и лабораторные исследования проводили на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1 (гл. врач – к.м.н. Н.Э. Кушнирук).

2.2.4 Оценка факторов клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового профиля

Известно, что клеточный иммунитет, являясь врожденным, первым реагирует на воспалительный процесс и в половых путях женщины в том числе. Для первичного исследования иммунного статуса и выявления выраженных нарушений иммунной системы ВОЗ рекомендовано определение относительного и абсолютного количества основных популяций лимфоцитов. Нами было изучено относительное и абсолютное содержание Т- и В-лимфоцитов и субпопуляционного состава клеток периферической крови с использованием моноклональных антител против CD3+(Т-лимфоцитов), CD4+(Т-хелперов/индукторов), CD8+ (Т-супрессоров), вычислением иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+); фагоцитарной активности нейтрофилов по НСТ-тесту. Использовался метод проточной лазерной цитофлуорометрии на проточных цитофлуориметрах FACS Calibur (BD, США).

Важнейшим фактором в реализации воспалительного процесса является включение иммунокомплексных механизмов, то есть фиксация иммуноглобулинов A,G,M и комплемента в стенках мелких сосудов и

гладкомышечных клетках. В связи с этим, для определения концентрации иммуноглобулинов различных классов был использован иммунотурбидиметрический метод на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «ФП-901М» с реактивами фирмы «Orion Diagnostica» (Финляндия). Повышенное образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови приводит к последующей активации комплемента и лизосомальных ферментов в различных тканях и органах. Для выявления в крови ЦИК применяли антигенспецифический метод осаждения ЦИК на основе использования линейного незаряженного полимера полиэтиленгликоля (ПЭГ) в конечной концентрации 3,5 % с последующим фотометрическим определением плотности преципитата при длине волны 450 нм. Для реакции применения ПЭГ с молекулярной массой 6000 дальтон производства фирмы «Merch» (Германия).

Воспалительный процесс приводит к активации цитокиновой системы, которая является связующим звеном при взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной систем. В клинике определение цитокинов используют для оценки тяжести течения процесса, эффективности терапии и прогнозирования развития заболевания. Нами определялись как провоспалительные цитокины (ИЛ 1β, 2, 6; TNFα), так и противовоспалительные (ИЛ4). Использовался метод конкурентного иммуноферментного анализа набором реагентов «Вектор-БЕСТ» (Россия) на полуавтоматическом вертикальном фотометре Multiskan Ascent фирмы Thermo Electron (Финляндия). Забор крови осуществлялся из кубитальной вены. С целью стандартизации использовали пробирки «Vacuette». Для исследования сыворотки применяли пробирки с активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем. После центрифугирования при 3 тыс. оборотах в минуту в течение 15 минут полученные аликвоты сыворотки крови размещали в пробирках с крышками «Эппендорф» и хранили до проведения исследования при t -70˚С не более одного месяца. Перед постановкой анализа исследуемые образцы извлекали из холодильника, размораживали и прогревали при

температуре 18-25˚С в течение 30 минут, после чего тщательно перемешивали до однородной консистенции.

Иммунологический блок исследований выполнялся на кафедре фундаментальной медицины и биологии (зав. кафедрой, к.м.н. А.В. Стрыгин) и кафедре иммунологии и аллергологии (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Э.Б. Белан) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – к.м.н., доцент В.В.Шкарин).

2.3 Инструментальные методы исследования

2.3.1 Ультразвуковое исследование внутренних половых органов проводилось всем обследованным пациенткам на аппарате «Aloka SSD -5500» (Япония) и на аппарате «GE LOGIQ E9» (General Electrik, США). Использовались датчики: вагинальный I-C5-9d частотой 3,6-9,0 МГр и абдоминальный C1-6D частотой 1,7-6,0 МГр. Для изучения состояния гемодинамики маточных и яичниковых сосудов осуществляли цветное допплеровское картирование с допплерометрией кривых скоростей кровотока. Изучали кровоток в маточных и яичниковых артериях. Исследование внутри яичникового кровотока заключалось в изучении артерий стромы яичника. Анализ кривых скоростей кровотока включал следующие параметры: максимальную систолическую скорость кровотока (РК1, см/с), конечную диастолическую скорость кровотока (РК2, см/с), среднюю скорость кровотока (Avg, см/с). На основе соотношения скоростей кровотока вычислялись «угол-независимые индексы»: PI=(PK1-PK2)/Avg, индекс резистентности (RI), RI=(PK1-PK2)/PK1, систоло-диастолическое отношение (S/D) S/D =PK1/PK2 [29,154].

2.3.2 Оценка функции эндотелия

Ведущее место в развитии острой воспалительной реакции, приводящей к ишемическим повреждениям тканей различных органов, принадлежит функциональному состоянию эндотелия сосудов, который является одним из

главных факторов регуляции сосудистого тонуса, иммунных реакций организма, состояния микроциркуляции и всех ее составляющих [16,89,114,133,171,326, 350]. С этой целью нами изучены некоторые маркеры функциональной активности сосудистой стенки: iNOS- ингибируемая эндотелиальная NO синтаза, метаболит оксида азота Эндотелин 1 (ЭТ1), межклеточной адгезии (sICAM-1), тромбомодулин, фактор Виллебранда (ФВ), десквамированные эдотелиальные клетки (ДЭК).

Забор крови проводился из кубитальной вены натощак в сухую пробирку в количестве 5 мл. После образования сгустка пробирку с кровью центрифугировали в течение 15 мин. при 1500g, сыворотку крови отбирали и замораживали. До проведения исследования образцы хранили при температуре -200С. Для проведения исследования образцы сыворотки крови размораживали при комнатной температуре. Использовался методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-системы Cloud-Clone Corp (Китай), «Biomedica» (Австрия), Siemens Healthare Diagnostics (Германия), «RnD Systems» (Англия), «Bender MedSystems» (Австрия) на иммуноферментном анализаторе «MD-6000» («Meredith Diagnostics», Великобритания, 2008г.).

Количество ДЭК в плазме определяли по методу J. Hladovec (1973). Кровь, полученную путем пункции локтевой вены, в объеме 5 мл отбирали в пробирку и стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Тромбоцитарную массу отделяли путем центрифугирования (1000 оборотов, 10 минут). Тромбоциты осаждали с помощью раствора АДФ из расчета 0,4 мл раствора на 1 мл супернатанта путем перемешивания полученной смеси в течение 10 минут и последующего центрифугирования (1000 оборотов, 15 минут). Бестромбоцитарную плазму осторожно отделяли от тромбоцитов и центрифугировали (1000 оборотов, 20 минут). Надосадочную жидкость сливали. К осадку добавляли 0,1 мл 0,9% раствора хлорида натрия, а затем его осторожно отделяли стеклянной палочкой от стенок и дна пробирки. Подсчет числа ДЭК проводили под микроскопом в камере Горяева (не менее двух измерений). При количестве эндотелиоцитов от 6 до 10 клеток степень

повреждения стенок сосудов расценивали как умеренную, от 11 до 25 – как среднюю, а от 26 и выше – как выраженную [162].

Манжеточная проба на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии по Celermajer D.S. et al. Проба основана на возникновении непродолжительной гипоксии тканей у здоровых людей, которое оказывает стимулирующее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки. В результате этого, в кровоток выделяются антитромбогенные факторы: антиагреганты (простациклиноподобные вещества, оксида азота), антитромбин III, тканевые активаторы плазминогена [279].

Методика проведения**.** С помощью линейного датчика (частота 5-10 МГц) плечевая артерия (ПА) визуализировалась на аппарате «GE LOGIQ E9» (General Electrik, США). В исходном состоянии измерялись ее диаметр (в В-режиме от ближней до дальней границы кровь – стенка сосуда, что соответствует линии интима-медиа стенки артерии) и максимальная линейная скорость кровотока (Vmax). Затем, путем наложения манжеты тонометра, создавалось давление, превышающее исходное на 50 мм.рт.ст., в течение 3-х минут (проба с реактивной гиперемией - РГ). После снятия манжеты и восстановления кровотока, в течение первых 10-15 с измерялось Vmax в ПА. А через 60 с - ее диаметр. Затем рассчитывалось отношение прироста диаметра плечевой артерии после пробы к ее диаметру до пробы в %, что составило эндотелийзависимую (постоклюзионную) дилатацию плечевой артерии (ПОВД). Признаком умеренной ЭД считали расширение ПА менее 10%. Признаком выраженной дисфункции эндотелия считали сужение диаметра ПА более 10% [24,348].

Функцию эндотелия изучали на базе кафедры фундаментальной медицины и биологии (зав. кафедрой, к.м.н. А.В. Стрыгин) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – академик В.В.Шкарин), на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1» (гл. врач – к.м.н. Н.Э. Кушнирук), на базе ООО «Лечебно-

диагностическая клиника «ВитаНова»» (главный врач- к.м.н. Т.А. Селезнева), г. Волгограда.

2.3.3 Оценка состояния центральной и вегетативной нервной системы

Оценка состояния ЦНС осуществлялась методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) с использованием программно-аппаратного комплекса «Нейрон-спектр» («Нейрософт», РФ) с оценкой частотно-амплитудных показателей альфа-ритма, бета-ритма и тета-колебаний в состоянии спокойного расслабленного бодрствования при закрытых глазах в затемненном помещении. Регистрацию ЭЭГ проводили в несколько этапов: сначала записывали фоновую ЭЭГ, а затем проводили функциональные пробы в виде открывания/закрывания глаз, гипервентиляционной нагрузки.

В качестве оценки состояния ВНС выбран метод определения вариабельности сердечного ритма (ВСР). Это наиболее информативный неинвазивный метод количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма, позволяющий косвенно судить о соотношении симпатических и парасимпатических воздействий на организм. ВСР – это выраженность колебаний ЧСС по отношению к ее среднему уровню. Определение показателей ВСР и их динамика положены в основу оценки функционального состояния человека и изучения его адаптационных возможностей. Определение и анализ показателей ВСР, их интерпретация произведены по методикам, описанным в работах Р.М. Баевского [18].

Для проведения спектрального анализа кардиоритма использовался программно-аппаратный комплекс «Поли-Спектр» («Нейрософт», РФ). Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношения разных компонентов сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма. Все спектральные компоненты делятся на высокочастотные (High Frequency – HF),

низкочастотные (Low Frequency – LF) и очень низкочастотные (Very Low Frequency – VLF).

Активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, как одного из компонентов вегетативного баланса, можно оценить по степени торможения активности парасимпатического отдела. Обычно дыхательная составляющая (HF) имеет 15-25% суммарной мощности спектра. Снижение этой доли до 8-10% указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела.

Мощность низкочастотной составляющей спектра (медленные волны 1-го порядка, LF) характеризует состояние симпатического отдела ВНС, в частности, системы регуляции сосудистого тонуса. Мощность «очень» низкочастотной составляющей спектра (медленные волны 2-го порядка, VLF), по мнению многих зарубежных авторов, характеризует активность симпатического отдела ВНС. Амплитуда VLF тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга. Показано, что VLF отражает церебральные эрготропные влияния на нижележащие уровни и позволяет судить о функциональном состоянии мозга при его психогенной и органической патологии.

Электроэнцефалографию и кардиоинтервалографию выполняли на кафедре нормальной физиологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор С.В. Клаучек) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – к.м.н., доцент В.В.Шкарин).

2.3.4. Кольпоскопия

Кольпоскопическая оценка шейки матки проводилась согласно международной классификации кольпоскопических терминов в отношении шейки матки, принятой в Рио де Жанейро (2011). После удаления сухим тампоном отделяемого с поверхности шейки матки для выявления наличия или отсутствия воспаления и определения зоны трансформации проводилась простая кольпоскопия. Для более точной характеристики эпителия

влагалищной части шейки матки и исключения предраковых и раковых процессов проводили расширенную кольпоскопию. При этом использовали пробы с 3% раствором уксусной кислоты и 3% раствором Люголя (проба Шиллера).

Простая и расширенная кольпоскопия проводилась неконтактным способом на базе центра планирования семьи и репродукции ГБУЗ «ВОКБ №1» (главный врач – к.м.н. Н.Э.Кушнирук) и ООО «Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова»» (главный врач к.м.н. Т.А. Селезнева) при помощи кольпоскопов (КНб - 01 «Зенит», Россия; SLV – 101, Литва).

2.3.5 Цитологические методы исследования

Забор материала из экзо- и эндоцервикса для исследования производился до бимануального исследования и кольпоскопии с помощью цитощетки «Юнона» (ЗАО «Медицинское предприятие СИМУРГ», г. Витебск, Россия). Препарат для цитологического исследования фиксировали и окрашивали по методике Лейшмана. Для оценки результатов цитологического исследования были использованы: классификация Папаниколау: 1-й класс - нормальные клетки; 2-й класс - эпителиальные клетки с незначительными морфологическими изменениями: небольшое увеличение ядра и появление клеток метаплазированного эпителия; 3-й класс - клетки с более выраженными морфологическими изменениями ядер, обозначаемыми, как дискариоз - этот класс подразделяют на 3А и 3Б; 4-й класс - атипические клетки, подозрительные в отношении злокачественности; 5-й класс - клетки, которые расцениваются как раковые, и терминологическая система Бетесда (норма; мазки неопределенного значения (непонятные) ASCUS; внутриэпителиальные поражения (предраковые) низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени).

Цитологическое исследование соскобов из экто- и эндоцервикса проводилось в лабораториях патологоанатомического отделения ГБУЗ «ВОКБ №1» (главный врач – к.м.н. Н.Э.Кушнирук) и клинико-диагностической лаборатории «KDL-Тест Волгоград».

2.4 Статистические методы оценки полученных результатов.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и ошибки среднего (m), данные представлялись в формате M±m. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) в формате Me[Q1;Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия $\chi 2$ Пирсона, с использованием поправки Йейтса. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента (в случае нормально распределенных данных) и W-критерий Уилкоксона (при отсутствии нормального распределения полученных данных). Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности использовался тест МакНемара. Различия рассчитываемых показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовались показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась

доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Объем проведенных исследований

№	Методы исследования	Количество
1	Ретроспективный анализ историй болезни	1465
2	Клинические данные: анамнез Объективное исследование	435 1305(435x3)
3	Ультразвуковое исследование органов малого таза, Доплерометрия в сосудах матки и яичников	1305 (435x3)
4	Мазки на флору	870(435x2)
	Бак. посев из влагалища	870(435x2)
5	Бак. посев из цервикального канала	530
6	Бак. посев из полости матки	104
7	ПЦР диагностика Chlamidia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, HPV, Herpes simplex I+II	1305 (435x3)
8	Digene- тест на ВПЧ	870(435x2)
9	Клинический анализ крови	870(435x2)
10	Биохимический анализ крови	435
11	Определение С-реактивного белка	870(435x2)
12	Определение маркеров эндотелиальной дисфункции: iNOS, NO, ЭТ1, ДЭК, ФВ,	1455 (435+50) x3
13	Определение клеточного звена иммунитета CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+; НСТ-тест.	612 (90+94+20)x3
14	определение гуморального звена иммунитета ЦИК, Ig A,G,M	612 (90+94+20)x3
15	Определение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов IL 1β,2,6; TNF1; IL4	612 (90+94+20)x3
16	Морфологическое исследование эндометрия	335(205+130)
17	ИГХ	335(205+130)
18	Количественная оценка боли по ВАШ	1740 (435x4)
19	Качественная оценка боли по «Мак-Гилловский болевой опросник» (MPQ)	1740 (435x4)
20	Оценка степени тревожности с помощью теста Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина (1976), шкалы HADS	1740 (435x4) 1740 (435x4)
21	Электроэнцефалография	1740 (435x3)
22	Кардиоинтервалография	1740 (435x3)
23	Кольпоскопия; цитологическое исследование	600

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЗАЦИИ ОВЗОМТ

3.1 Клиническая характеристика больных с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза

3.1.1 Клиническая характеристика больных ретроспективной группы

Ретроспективный анализ 1465 историй болезни женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза, находившихся на стационарном лечении в период С 2000 по 2015 гг., выявил следующую нозологическую структуру: сальпингит и оофорит встречался у 521 (35,6%), эндометрит – у 658 (44,9%), сочетание сальпингоофорита с эндометритом – у 286 (19,5%) обследованных. Обострение воспалительного процесса в органах малого таза отмечалось у 1098 (74,9%) пациенток, тогда, как впервые возникшая воспалительная реакция отмечена лишь у 367 (25,1%) женщин. Средний возраст пациенток составил 31±5,2 лет. Половой дебют в раннем пубертатном периоде (13-16 лет) имел место у 712 (48,6%) женщин. Артифициальные аборты делала практически каждая 3-я обследованная – 624 (42,6%), ранние потери беременности выявлены у каждой 2-й пациентки – 734 (50,1%), а роды были отмечены у 516 (35,2%) женщин, что свидетельствует о низкой реализации репродуктивного потенциала ($p<0,001$).

Оценка степени тяжести заболевания проводилась на основании общего состояния больных, характера жалоб, данных температурной реакции, осмотра шейки матки в зеркалах, бимануального исследования, лабораторных и инструментальных данных (таб. 3.1, 3.2).

Таблица 3.1 Сравнительная характеристика клинических симптомов ВЗОМТ у пациенток группы ретроспективного обследования

Показатели	сальпингоофорит n=521	Эндометрит n=658	Сальпингоофорит + эндометрит n=286
боли внизу живота	521 (100%)	658 (100%)	286 (100%)
Температура тела более 38°С	261 (50,1%)	313 (47,6%)	149 (52,1%)
Температура тела субфебрильная	260 (49,9%)	345 (52,4%)	137 (47,9%)
Симптомы раздражения брюшины	0 (0%)	0 (0%)	5 (1,7%)
Выделения из половых путей:			
Кровянистые/ сукровично-кровянистые	211 (40,5%)	426 (64,7%)	254 (88,8%)
гнойные выделения	310 (59,5%)	232 (35,3%)	32 (11,2%)
Состояние слизистой влагалища и шейки матки:			
Отек	198 (38%)	345 (54,9%)	279 (97,6%)
Гиперемия	254 (48,7%)	486 (73,7%)	286 (100%)
Выделения из цервикального канала:			
Кровянистые/ сукровично-кровянистые	206 (39,5%)	426 (64,7%)	254 (88,8%)
гнойные выделения	312 (59,8%)	232 (35,3%)	32 (11,2%)
Данные бимануального исследования:			
Увеличение матки	274 (52,6%)	658 (100%)	286 (100%)
Болезненность матки	519 (99,6%)	658 (100%)	286 (100%)
Ограничение подвижности матки	171 (32,8%)	332 (50,5%)	286 (100%)
Болезненность тракции шейки матки	521 (100%)	658 (100%)	286 (100%)
Увеличение придатков матки	521 (100%)	332 (50,5%)	286 (100%)
Болезненность придатков матки	521 (100%)	332 (50,5%)	286 (100%)
Ограничение подвижности придатков матки	521 (100%)	332 (50,5%)	286 (100%)

Анализ данных клинического обследования свидетельствует о том, что диагноз подтверждал наличие ВЗОМТ, хотя не всегда достаточно точно отражал нозологическую форму. Более детальное изучение показало, что во всех случаях сальпингоофорита (521 пациентка) имелось сочетание с эндометритом, на наличие которого указывали патологические выделения из цервикального канала.

Общее состояние большинства обследованных характеризовалось интоксикационным синдромом. Больные были вялыми, при повышении температуры отмечалась гиперемия лица. Обращал на себя внимание подъем температуры до 38±0,6°С у 723 (49,4%) обследованных, субфебрилитет наблюдался у 742 (50,6%). Отмечалась тахикардия, которая соответствовала степени повышения температуры, обложенность и сухость языка. Артериальное давление было в пределах 110/70 - 130/80 мм.рт.ст. Обращала на себя внимание асимметрия АД в пределах 20-30 мм.рт.ст., что указывало на сосудистую дистонию. При пальпации живота отмечалась локальная болезненность в нижних отделах над лоном и на стороне пораженных придатков матки. Симптомы раздражения брюшины были выявлены у 5-ти (0,3%) больных.

Проведение бимануального исследования практически во всех случаях отмечало болезненность матки, а у 1218 (83,14%) пациенток её увеличение. Кроме того, данные УЗИ подтверждали результаты бимануального исследования и свидетельствовали о наличии у пациенток эндометрита (табл. 3.2).

Таблица 3.2 Данные ультразвукового исследования у пациенток с ВЗОМТ группы ретроспективного обследования

Параметры	Сальпингоофорит (n = 521) 1	Эндометрит (n = 658) 2	Сальпингоофорит + Эндометрит (n=286) 3
увеличение размеров яичников	521(100%)	72(10,9%)*	286(100%)
наличие гидросальпинкса	213(40,9%)	62(9,4%)*	195(68,2%)
наличие жидкости в позади маточном пространстве	288(55,3%)	58(8,8%)*	286(100%)
увеличение размеров матки	314(60,2%)	658(100%)	286(100%)
повышение эхогенности эндометрия	521(100%)	72(10,9%)*	286(100%)
утолщение эндометрия	521(100%)	72(10,9%)*	286(100%)
неравномерное расширение полости матки	521(100%)	72(10,9%)*	286(100%)
синехии в полости матки	91(17,4%)**	329(50%)	102(35,7%)
неоднородная структура миометрия (субэндометриальный слой)	65(12,5%)**	287(43,6%)	102(35,7%)
остатки хориальной/плацентарной ткани (хориальный/ плацентарный полип)	0	0	24(8,4%)***

*p <0,001 между 1 и 2, 2 и 3; **p <0,01 между 1 и 2, 1 и 3; ***p <0,001 между 1 и 2, 1 и 3

Из представленных данных видно, что при наличии эндометрита у 332 (50,5%) пациенток отмечалось увеличение придатков матки, а у 62 (9,4%) определено наличие гидросальпинкса. Частота эндометрита у пациенток с диагнозом сальпингоофорит оказалась достоверно выше по сравнению с первоначальными данными, и была выявлена в 100% случаев (p<0,001). Детальный анализ в группе пациенток с эндометритом показал, что частота сальпингоофорита фактически встречалась у них в 4,9 раз чаще по сравнению с направительным диагнозом. В целом сочетание сальпингоофорита и эндометрита имело место в 1398 случаях, что в 4,9 раза больше по отношению к первоначальным данным. По наличию жалоб на патологические выделения и

результатам бактериоскопии влагалищных мазков следует, что у всех 1465 пациенток имел место воспалительный процесс во влагалище и шейке матки.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа свидетельствовали о том, что эндометрит имел место во всех случаях острого (или обострения хронического) сальпингита и оофорита.

У всех обследованных больных при поступлении в периферической крови количество гемоглобина было нормальным или несколько сниженным (108±6,4 г/л), число лейкоцитов было повышенным до 15-17 х 10^9 (в среднем 12,4±3,7 х 10^9). В лейкоцитарной формуле отмечался воспалительный сдвиг влево с увеличением количества палочкоядерных форм (12±2,8%), число сегментоядерных нейтрофилов составило в среднем 62±1,3 %. Юные формы нейтрофилов отмечены у 5-ти больных с сочетанием сальпингоофорита и эндометрита. Скорость оседания эритроцитов была несколько повышена и составила в среднем 15,1±0,6 мм/ч. С-реактивный белок был положительным у всех обследованных больных. В общих анализах мочи обнаружен белок не более 0,066 ‰ у 394 (26,9 %) больных. Пиурия до 13-15 лейкоцитов в поле зрения обнаружена у 3-х (0,2%) больных с сочетанием сальпингоофорита и эндометрита.

На основании общего состояния больных, характера жалоб, температурной реакции, осмотра шейки матки в зеркалах, бимануального исследования, лабораторных и инструментальных данных определялась степень тяжести заболевания. Так, легкая степень имела место у 420 (28,7%) больных, у которых общее состояние было удовлетворительным; температурная реакция была в пределах субфебрильных цифр и не превышала 38º С. Пациентки предъявляли жалобы на наличие болей внизу живота. Объективно определялись болезненные тракции за шейку матки и болезненность при пальпации матки и области придатков. Микроскопия влагалищных мазков выявляла вагинит. В анализах крови имел место незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево и С-реактивный белок до 10мг/л. Данные УЗИ подтверждали эндометрит и сальпингоофорит.

Средняя степень тяжести заболевания выявлялась у 682 (46,6%) пациенток. Температура реакция поднималась более 38º С в течении 1-х суток. Был более выражен интоксикационный синдром. Данные бимануального исследования свидетельствовали об увеличении и болезненности матки и придатков, тракции за шейку матки были болезненные. Отмечалось ограничение подвижности матки и придатков. Влагалищный биотоп характеризовался вагинитом. По результатам анализов крови был выявлен явный сдвиг лейкоцитарной формулы влево и повышение С-реактивного белка до 15мг/л, а по данным УЗИ отмечено наличие изменений со стороны эндометрия и придатков матки.

Состояние при поступлении как тяжелое было расценено у 363 (24,8%) больных, о чем свидетельствовали результаты объективного осмотра: температурная реакция более 38ºС в течении 3-х суток, выраженная болезненность в низу живота, наличие локальных симптомов раздражения брюшины. Данные бимануального исследования, результаты лабораторных и визуальных методов, а также результаты лечебно-диагностической лапароскопии, выполненной 10 (2,7%) пациенткам, подтвердили тяжелую степень заболевания.

По данным бактериологических посевов из цервикального канала в структуре возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин в микст инфекции преобладали условные патогены (84,8%): кишечная палочка, энтерококки и стафилококковая флора (рис.3.1).

Всем пациенткам при поступлении назначалось комплексное лечение, включающее инфузионную, противовоспалительную, а также антибактериальную и противопротозойную терапию. Антибактериальная терапия была эмпирической и состояла из комбинации цефалоспоринов с аминогликозидами в 943 случаях, ингибиторзащищенных пенициллинов в 112 случаях, фторхинолонов у 386 женщин, тетрациклинов в 32 случаях, карбопенемов у 4-х пациенток.

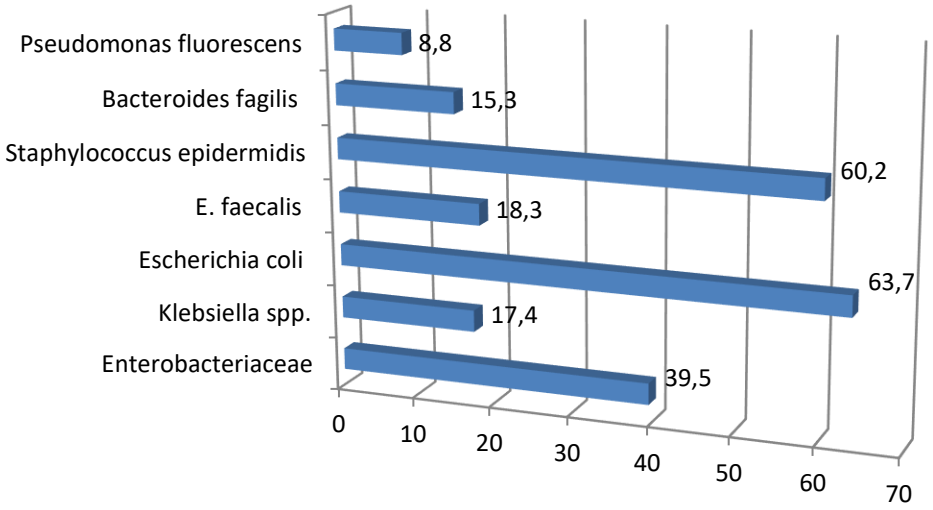


Рисунок 3.1 Возбудители ОВЗОМТ у обследованных пациенток.

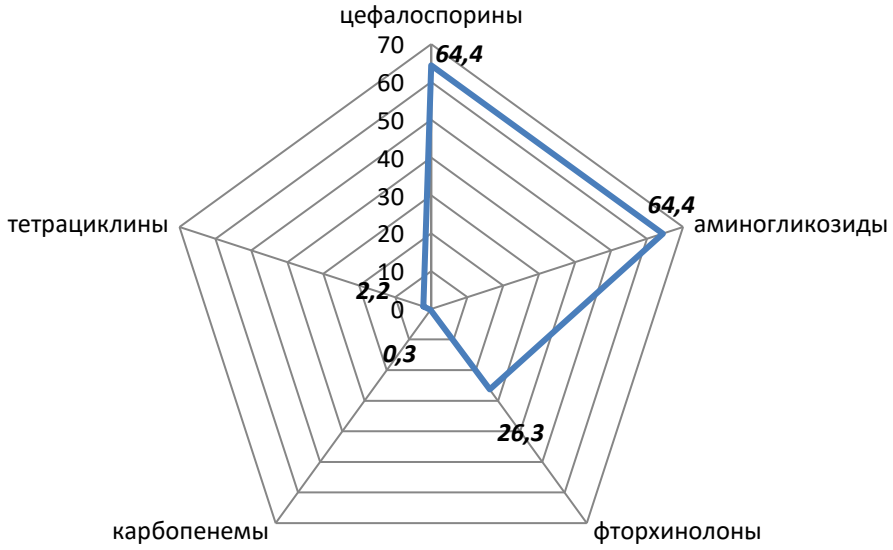


Рисунок 3.2. Структура антимикробной терапии у пациенток с ОВЗОМТ

В структуре антимикробной терапии преобладали цефалоспорины и аминогликозиды (рис. 3.2). Это связано с тем, что данные группы препаратов перекрывают большую часть спектра чувствительности доминирующих в

структуре ВЗОМТ микроорганизмов, и включены как в международные, так и общероссийские рекомендации по антимикробной терапии [106, 274, 328].

Улучшение состояния у большинства пациенток 75,9%происходило ко 2-м суткам от начала лечения. У 353-х (24,1%) женщин клиническое улучшение отмечалось к 4-м, 5-м суткам от начала терапии на фоне смены антибактериального препарата или выполнения хирургического лечения. Продолжительность использования антимикробной терапии составила у 856 (58,4%) пациенток 10 суток и более, а у 609 (41,6%) - от 7 до 10 суток.

В результате лечения было достигнуто клиническое улучшение у всех больных. Однако применение вышеуказанных групп антибактериальных препаратов было эффективным, т.е. способствовало элиминации доминирующих в микст-инфекции кишечной палочки, стафилококков и энтеробактерий только в 36,5% случаев ($p<0,001$). В остальных 63,5% случаях, антимикробная терапия была мало активна против основных выявленных возбудителей ВЗОМТ, что выражалось в сохранении их контаминации более 10^3 степени КОЕ/мл.

Лишь у половины пациенток 49,96% в комплексном лечении использовалась физиотерапия. Физические факторы воздействия были назначены для достижения обезболивающего, противовоспалительного и рассасывающего эффектов, а также с иммуномодулирующей целью. Их спектр включал: КВЧ - терапию, электрофорез лекарственных веществ синусоидальными модулированными токами, ультразвуковую терапию, ВЛОК-терапию, УФО-крови. Однако применялись они не ранее 4-5-х суток от начала медикаментозной терапии в количестве не более 5-7 процедур.

Средний срок пребывания в стационаре больных, степень тяжести заболевания у которых была определена как легкая, составил 7,28±2,3 дня, средней степени тяжести – 11,15±3,1 дня, тяжелой степени – 13,85±2,9 дня.

В течение года после лечения рецидив острого эпизода ВЗОМТ отмечался у 429(29,9%), что потребовало повторной госпитализации. Беременность наступила всего лишь у 108(13,9%) из 776 планировавших ее женщин, причем в

подавляющем большинстве случаев 95(87,9%) методом ЭКО. При этом у 9(8,3%) пациенток отмечалась внематочная беременность.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что течение ВЗОМТ у женщин характеризовалось преобладанием стертых форм с эпизодами обострения и среднетяжелым течением. Назначаемая антибактериальная терапия носила эмпирический характер и не всегда полностью перекрывала микробный спектр. Все это обусловило необходимость повторных госпитализаций почти в 25% случаев, что указывает на хронизацию воспалительного процесса.

3.1.2 Клиническая характеристика больных проспективной когорты

Пациентки сравнивались по основным критериям, характеризующим соматическое и репродуктивное здоровье на момент обследования. Возрастные особенности обследованных пациенток представлены в таблице 3.3

Таблица 3.3 Возрастные характеристики пациенток в группах наблюдения

Возраст	Группа сравнения n=180		Основная группа n=255		Контрольная группа	
	N	%	N	%	N	%
18-23 лет	16	8,9	26	10,2	6	12
24-28 лет	51	28,3	76	29,8	12	26
29-33 лет	59	32,8	78	30,2	16	32
34-39-лет	29	16,1	45	17,6	8	16
40-44 лет	25	13,9	30	11,7	6	12

Из таблицы видно, что распределение пациенток по возрастным критериям в сравниваемых группах достоверно не отличалось. Средний возраст составил в группе сравнения -31,2±1,4 лет, в основной - 32,6±1,2 лет, в контрольной группе -32,9±0,3 лет ($p>0,05$). Во всех группах наибольшее количество

пациенток было в возрасте от 24 до 33 лет, что соответствует активному репродуктивному периоду.

Изучение характера менструальной функции показало, что средний возраст менархе в группе сравнения составил 13,0±0,15 лет, в основной группе - 13,1±0,11 лет, а в контрольной -12,94±0,11 лет ($p>0,05$). Менструации установились сразу у 116 (64,4%) пациенток группы сравнения, у 181(70,9%) в основной группе и у 35 (70%) здоровых женщин ($p>0,05$). Нерегулярные менструации отмечались только у пациенток с ВЗОМТ: у 61 (33,9%) в группе сравнения и у 88 (34,5%) в основной группе ($p>0,05$). Нарушение менструального цикла в виде олигоменореи отмечалось у 48 (26,7%) пациенток группы сравнения и у 73 (28,6%) основной группы ($p>0,05$). Альгодисменорея выявлена у 56 (31,1%) и у 80 (31,4%) пациенток соответственно ($p>0,05$). Полименорея встречалась у 68 (37,8%) обследованных группы сравнения, 101 (39,6%) основной группы и у 3 (6%) женщин контрольной группы ($\chi^2 = 6,42$, $p<0,05$; ОШ 5,22 95%ДИ 2,31;9,32). У большей части пациенток с ВЗОМТ - 76,4% нарушение менструального цикла появилось после перенесенного острого воспаления в органах малого таза. Характер менструального цикла у пациенток сравниваемых групп представлен в таблице 3.4.

Выявлены достоверные различия в становлении менструальной функции у пациенток групп с воспалениями и контрольной группой ($p<0,05$). У пациенток с ВЗОМТ достоверно чаще встречались нерегулярные менструации, полименорея и антепонирующий менструальный цикл ($\chi^2 = 6,55$, $p<0,05$; ОШ 8,20 95%ДИ 4,38;12,53).

Во всех обследованных группах преобладали женщины, не состоявшие в зарегистрированном браке - 92 в группе сравнения (51,1%), 131 (51,4%) в основной группе и 26 (52%) в контрольной группе ($p>0,05$).

Таблица 3.4 Продолжительность менструального цикла у обследованных больных

Менструальный цикл	Группа сравнения n=180	Основная группа n=255	Контрольная группа n=50
Нормопонирующий	42 (23,3%)*,**	60 (23,5%)*,**	36 (72%)
Антепонирующий	67 (37,2%*,**)	96 (37,6%)*,**	6 (12%)
Постпонирующий	46 (25,6%)*,**	64 (25,1%)*,**	8 (16%)
Нерегулярный	25 (13,9%)*,**	35 (13,7%)*,**	0

*p>0,05 между основной группой и группой сравнения; **p<0,05 между группой сравнения и основной группой и группой контроля

Средний возраст полового дебюта, отражающий особенности сексуального поведения, составил в группах с ВЗОМТ 17,2±0,9 лет и 18±0,23 лет в контрольной группе. Более одного полового партнера имели 215 (49,4%) пациенток с ВЗОМТ и 8 (16%) обследованных контрольной группы (χ^2 = 27.54, p<0,001). Большинство пациенток с ВЗОМТ жили регулярной половой жизнью с частой сменой половых партнеров, в отличии от контрольной группы, где 84% имели одного полового партнера (χ^2 = 107.1, p<0,001; ОШ 41.2 95%ДИ 14.45;117.2).

Характеристика репродуктивной функции у женщин обследованных групп представлена в табл. 3.5. Данные таблицы свидетельствуют, что четверть всех обследованных пациенток не были заинтересованы и не имели беременность. Наличие в анамнезе родов было достоверно выше у пациенток контрольной группы (χ^2 = 12,58, p<0,001; ОШ 4,58 95%ДИ 1,99;6,85), тогда как наличие артифициальных, самопроизвольных абортов и неразвивающейся беременности было достоверно выше у пациенток с ВЗОМТ (χ^2 = 13.49, p<0,001; ОШ 6,65 95%ДИ 2,58;10,77). Родоразрешений путем операции кесарева сечения и осложнений в послеабортном и послеродовом периодах также достоверно было больше у пациенток с ВЗОМТ (χ^2 = 3,91, p<0,001; ОШ 4,51 95%ДИ 2,34;6,85).

Кроме того, только у пациенток с ВЗОМТ был верифицирован диагноз бесплодие I и II (χ^2 = 6,26, p<0,05).

Таблица 3.5 Репродуктивная функция у обследованных пациентах

Показатели репродуктивной Функции	Группа сравнения n=180	Основная группа n=255	Контрольная группа n=50
Не имели беременность	48 (26,6%)*,**	67 (26,3%)*,**	13 (26%)
Артифициальные аборты	93 (51,6%)*,**	131 (51,4%)*,**	8 (16%)
Самопроизвольный аборт	84 (46,7%)*,**	117 (45,9%)*,**	3 (6%)
Неразвивающаяся беременность	52 (28,9%)*,**	74 (29,01%)*,**	2 (4%)
Роды	47 (26,1%)*,**	68 (26,7%)*,**	26 (52%)
Оперативное родоразрешение (кесарево сечение)	31 (17,2%)*,**	42 (16,5%)*,**	4 (8%)
Осложнения после родов и абортов (эндометрит)	38 (21,1%)*,**	54 (21,2%)*,**	3 (6%)
Бесплодие I	12 (6,7%)*,**	16 (6,3%)*,**	0
Бесплодие II	26 (14,4%)*,**	37 (14,5%)*,**	0

*p>0,05 между основной группой и группой сравнения; **p<0,05 между группой сравнения и основной группой и группой контроля

Большая часть пациенток с ВЗОМТ - 225 (51,7%) подвергалась внутриматочным вмешательствам (χ^2=4,5, p<0,05; ОШ 5,39 95%ДИ 3.05;7,86), что является фактором риска формирования хронических очагов инфекции во внутренних половых органах, нарушению функции яичников и бесплодию.

При изучении данных анамнеза особое внимание уделяли наличию экстрагенитальной патологии. Наиболее распространенной соматической патологией у пациенток с ВЗОМТ были: железодефицитная анемия (ЖДА) - 42,5%, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) -44,9% и патология мочевыделительной системы - 34,2% (χ^2=6,25, p<0,05; ОШ 4,12 95%ДИ 1,94;6,34) (рис. 3.4).

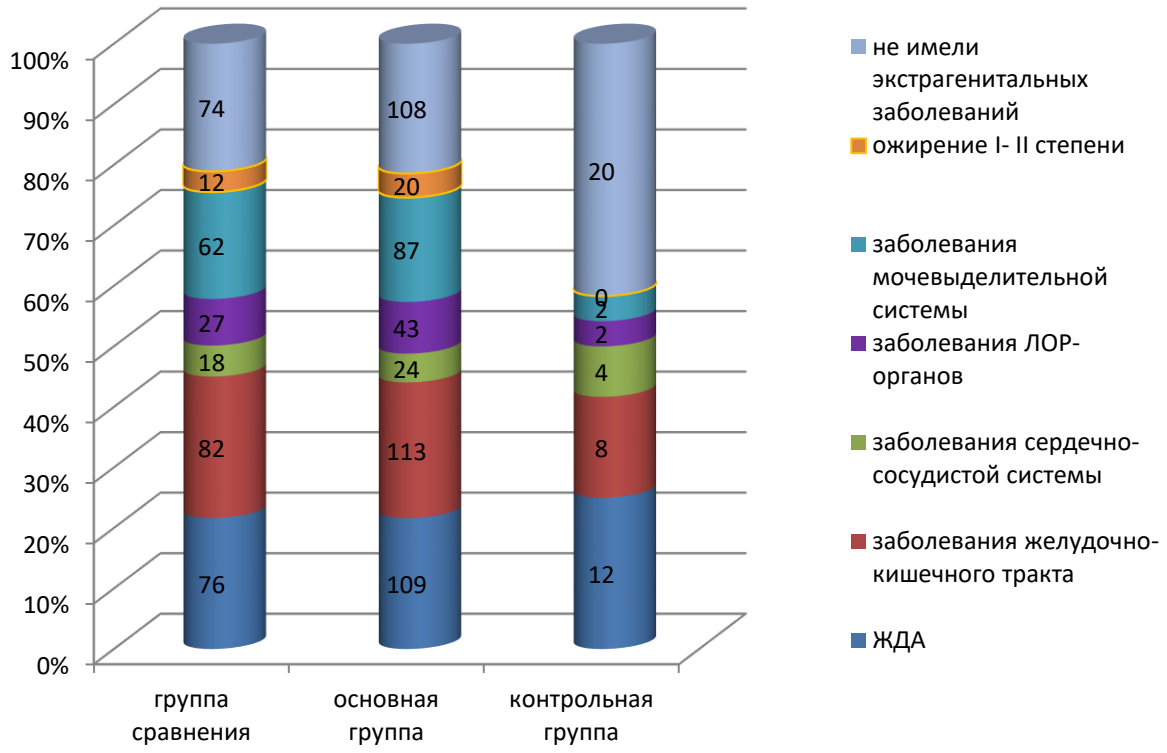


Рисунок 3.4. Структура экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток.

Из представленных данных следует, что достоверно чаще в группах с ВЗОМТ преобладали заболевания, связанные с инфицированностью мочевыводящих путей и ЛОР-органов - 50,2% случаев (χ^2 = 8,15, p<0,001; ОШ 3,62 95%ДИ 1,28;5,18), эндокринной патологией (ожирение I-II степени) - 7,3% (χ^2 = 3,98, p<0,05; ОШ 2,37 95%ДИ 1,80;2,94), тогда как заболевания сердечно-сосудистой системы встречались в обследованных группах с одинаковой частотой (10%, 9,4% и 8% соответственно) (p>0,05).

Изучение структуры гинекологической заболеваемости у женщин с ВЗОМТ показало, что у 154 (85,6%) пациенток группы сравнения и у 220 (86,3%) обследованных основной группы был хронический цервицит; у 86 (47,7%) и 121 (47,5%) - вагинит (p>0,05) по поводу которых они получали лечение (рис. 3.5).

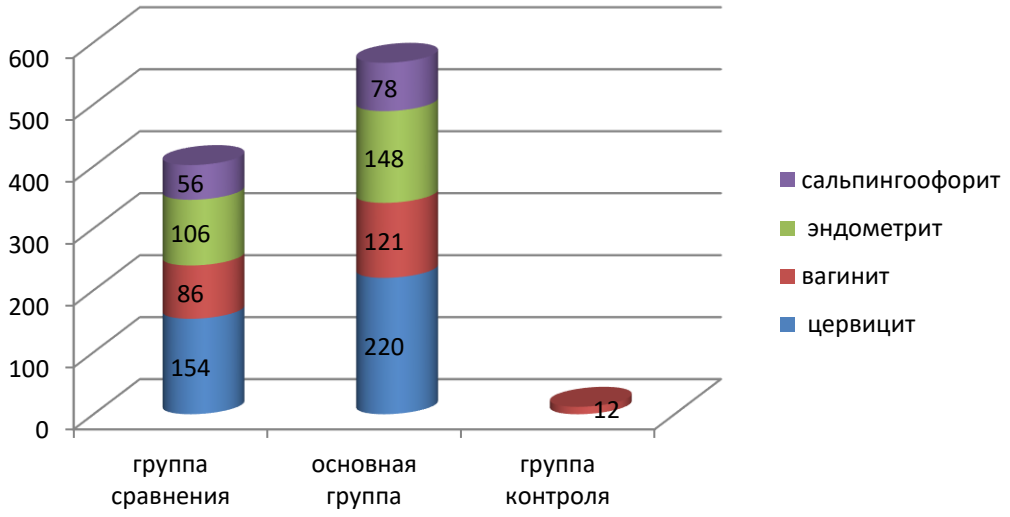


Рисунок 3.5 Структура гинекологической патологии у обследованных больных.

В анамнезе у 134(30,8%) женщин с ВЗОМТ были сальпингоофориты. В группе контроля из гинекологической патологии в 24% случаев отмечался лишь вагинит (χ^2 = 15.46, p<0,001).

Таким образом, изучение анамнеза обследованных пациенток выявило, что сравниваемые группы достоверно не отличались по возрасту, характеру менструального цикла, половой активности. Полученные данные подтвердили значительную роль социальных факторов в генезе развития ВЗОМТ, таких как раннее начало половой жизни, несколько половых партнеров [260,330]. Наличие высокого инфекционного индекса у пациенток с ВЗОМТ, обусловленного заболеваниями ЛОР-органов, воспалительными заболеваниями органов мочевыделительной системы, ЖКТ и подтвержденного воспалительного процесса в половых органах, по данным ряда авторов могут привести к повреждению морфоструктур центральной нервной системы, с последующим развитием вегетативной дисфункции. Кроме того, персистенция бактериальных и вирусных инфекций способствует снижению специфической и неспецифической резистентности организма, а также к развитию аутоиммунных процессов [108,138,217,277]. Тем самым подтверждается обоснованность оценки этих сведений как факторов риска хронизации ВЗОМТ.

Все пациентки с ОВЗОМТ предъявляли жалобы на боли внизу живота, сопровождавшиеся повышением температуры тела выше 37,5°С (таб. 3.6). Общее состояние было средней тяжести. Отмечалось наличие жалоб на боли в области гипогастрия и интоксикационного синдрома в виде тахикардии, которая соответствовала степени повышения температуры. Обложенность и сухость языка зафиксированы у 174 (96,7%) пациенток группы сравнения и у 246 (96,5%) основной группы. Артериальное давление было в пределах 110/70 - 140/90 мм.рт.ст. у всех обследованных, с асимметрией АД в пределах 20-30 мм.рт.ст., что указывало на сосудистую дистонию. При пальпации живота отмечалась локальная болезненность в нижних отделах над лоном и на стороне пораженных придатков матки в случае их вовлечения в воспалительный процесс. Симптомы раздражения брюшины были выявлены всего лишь по одной пациентки в каждой группе (1,25%) больных.

Таблица 3.6 Сравнительная характеристика клинических симптомов ВЗОМТ у пациенток обследуемых групп

Показатели	Группа сравнения (n=180)	Основная группа (n=255)
Боли внизу живота	180 (100%)	255 (100%)
Температура тела выше 37,5 °С	180 (100%)	255 (100%)
Симптомы раздражения брюшины (локально)	1 (1,25%)	1 (1,2%)
Патологические выделения из половых путей	180 (100%)	255 (100%)
Состояние слизистой влагалища и шейки матки:		
Отек	71 (39,4%)	104 (40,7%)
Гиперемия	112 (62,2%)	156 (61,2%)
Выделения из цервикального канала:		
Кровянистые	73 (40,5%)	104 (40,8%)
гнойные	107 (59,5%)	151 (59,2%)
Данные бимануального исследования:		
Увеличение матки	180 (100%)	255 (100%)
Болезненность матки	180 (100%)	255 (100%)
Болезненность тракции шейки матки	180 (100%)	255 (100%)
Увеличение придатков матки	154 (85,6%)	216 (84,7%)
Болезненность придатков матки	154 (85,6%)	216 (84,7%)

Острый гнойный цервицит отмечался у 59,4% пациенток. Проведение бимануального исследования во всех случаях выявило наличие острого эндометрита, а клинические проявления острого сальпингоофорита зафиксированы у 368 (84,8%) пациенток. Большинству пациенток - 161 (89,4%) группы сравнения и 227 (89,01%) основной группы выставлен диагноз обострения воспалительного процесса в органах малого таза, тогда как впервые возникшая воспалительная реакция отмечена лишь у 46 (25,6%) и 51(20%) обследованных соответственно (p>0,05).

Таким образом, состояние и общая клиническая картина заболевания у пациенток сравниваемых групп были идентичными и достоверно не отличались, что свидетельствует об их сопоставимости.

Общелабораторная диагностика выявила схожие изменения в общем и биохимическом анализе крови, а также в коагуляционном звене. В периферической крови у 76 (42,2%) пациенток группы сравнения и 109 (42,7%) больных основной группы выявлена ЖДА I степени (106±5,2 г/л и 104±5,6 г/л соответственно) (p>0,05), число лейкоцитов было повышенным и у пациенток группы сравнения составило 13,2±2,6 х 10^9, а в основной группе - 12,9±3,4 х 10^9 (p>0,05). В лейкоцитарной формуле наблюдался воспалительный сдвиг влево с увеличением количества палочкоядерных форм: 12±2,6% в группе сравнения и 13±3,4% в основной группе (p>0,05), число сегментоядерных нейтрофилов составило 61±2,5% и 62±3,2% соответственно (p>0,05). Юные формы нейтрофилов отмечены у 7 (3,9%) больных группы сравнения и у 9 (3,5%) пациенток основной (p>0,05). Скорость оседания эритроцитов была повышена и составила соответственно 14,2±0,3 мм/ч и 15,5±0,1мм/ч (p>0,05). С-реактивный белок был положительным у всех больных и составил 11±4,6 мг/л в группе сравнения и 10±5,7 мг/л в основной группе (p>0,05). В общих анализах мочи обнаружен белок в концентрации не более 0,066 ‰ у 50 (27,8 %) больных группы сравнения и 66 (25,9%) обследованных основной группы (p>0,05). Пиурия до 13-15 лейкоцитов в поле зрения отмечена у 1(0,4%) пациентки основной группы. Анализ отдельных параметров гемостаза выявил повышение

уровня фибриногена у всех обследованных больных, который в среднем составил 6,2±0,8 г/л (таб. 3.7).

Таблица 3.7 Характеристика параметров коагулограммы у обследованных больных

Параметры	Группа сравнения n=180	Основная группа n=255	Контрольная группа n=50
Количество тромбоцитов (109/л)	183,9±10,1*,**	184,1±9,8*,**	258,5±8,4
Фибриноген (г/л)	6,3±0,7*,**	6,1±0,9*,**	3,84±0,7
ПВ (сек.)	8,7±0,7*,**	9,1±0,1*,**	12,7±0,3
АЧТВ (сек.)	30,2±0,74*,**	31,8±0,68*,**	45,12±0,29
РФМК (мг/100 мл)	7,2±0,6*,**	7,5±0,1*,**	3,1±0,4
Время свертывания крови (мин)	5,1±0,4*,**	4,9±0,7*,**	7,6±0,5

*p>0,05 между основной группой и группой сравнения; **p<0,05 между группой сравнения и основной группой и группой контроля

Из представленных данных следует, что у пациенток с ОВЗОМТ имелись достоверные изменения параметров сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза по сравнению с показателями обследованных группы контроля (p<0,01), свидетельствующие о наличии гиперкоагуляции, что характерно для острого воспалительного процесса [1,73,24,38].

На основании клинико-лабораторных данных было выявлено, что у большей части пациенток с ОВЗОМТ - 426 (97,9%) имелась средняя степень тяжести заболевания (p>0,05). Тяжелое же течение ОВЗОМТ наблюдалось лишь у 4 (2,2%) больных группы сравнения и у 5(1,96%) - основной группы (p>0,05).

Таким образом, клиническое обследование групп выявило преобладание эпизодов обострения над первично острым процессом, полиочаговость поражения преимущественно со среднетяжелым течением воспалительного процесса.

3.2. Особенности микробного пейзажа в половых органах и проблемы его коррекции у пациенток с острыми ВЗОМТ.

3.2.1 Структура микробиоты цервикального канала и полости матки у пациенток с ОВЗОМТ.

Пусковым механизмом в развитии воспалений женских половых органов служит воздействие микробного фактора. Следует отметить, что в настоящее время наблюдается тенденция полимикробного синергизма патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в этиологии ВЗОМТ, что при нарушении барьерных механизмов защиты и локального противоинфекционного иммунитета может способствовать хронизации заболеваний и активации аутоиммунных процессов. В связи с этим нами изучена микробиологическая структура влагалища, цервикального канала и полости матки у пациенток с ОВЗОМТ.

Бактериоскопическое исследование цервикального секрета выявило единичные лейкоциты (до 5-7 в поле зрения) у всех 50 (100%) пациенток контрольной группы. Критерием для постановки диагноза цервицит служило содержание лейкоцитов в цервикальном секрете более 10 в поле зрения [170]. Результаты бактериоскопического исследования цервикального секрета обследованных пациенток представлены в таб. 3.8

Таблица 3.8 Степень выраженности лейкоцитоза в цервикальном секрете у обследованных пациенток

Число лейкоцитов в поле зрения	Группа сравнения (n=180)		Основная группа (n=255)		Группа контроля (n=50)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
≤10	0	0	0	0	50	100
≤50	114	63,3	165	64,7	0	0
≥50	66	36,7	90	35,3	0	0

Анализ результатов бактериоскопического исследования цервикального секрета свидетельствует о том, что у большинства пациенток в мазках отмечался умеренный лейкоцитоз, указывающий на хроническое течение воспалительного процесса, тем не менее, у 36% пациенток выявлялся острый

эпизод воспаления в цервикальном канале. Кроме того, хронический цервицит редко протекал изолированно и сочетался с дисбиотическими или воспалительными изменениями влагалища (таб. 3.9).

Таблица 3.9 Биоценоз влагалища у обследованных пациенток

Состояние биоценоза	Группа сравнения (n=180)		Основная группа (n=255)		Группа контроля (n=50)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Нормоценоз	0	0	0	0	14	28
Промежуточный тип	0	0	0	0	36	72
Дисбиоз	79	43,9	117	45,9	0	0
Вагинит	101	56,1	138	54,1	0	0

При микроскопическом исследовании влагалищного секрета отмечалось значительное снижение нормальной лактобациллярной флоры, обилие условно-патогенной флоры. Соотношение эпителиальных клеток и лейкоцитов во влагалищном мазке составило в среднем 1:3, при норме 1:1. Бактериологическое исследование влагалищного секрета выявило аналогичные изменения (таб. 3.10).

Самая многочисленная группа микроорганизмов была представлена стафилококками, причем чаще всего высевался *S. epidermidis*. Второй по числу выделенных культур была группа энтерококков: подавляющее количество штаммов представлено *Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium*. Третьей по многочисленности высевов была группа энтеробактерий. Специфическая же флора в виде *Trichomonas vaginalis* была обнаружена лишь у 27(6,2%) обследованных. Обращает на себя внимание тот факт, что у 210 (82,4%) пациенток основной группы и 144 (80%) пациенток группы сравнения выявлена смешанная контаминация различными возбудителями с выделением двух-трех и даже четырех ассоциантов одновременно.

Таблица 3.10 Культуры основных микроорганизмов, выделенных из влагалища обследованных пациенток

Микро-организмы	Группа сравнения (n=180)		Основная группа (n=255)		Группа контроля (n=50)	
	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)
Enterobacteriaceae:						
Escherichia coli	41(22,8%)	$10^1 – 10^4$	58(22,7%)	$10^1 – 10^4$	0*	
	71(39,4%)	$\geq 10^5$	106(41,6%)	$\geq 10^5$	0*	
Proteus mirabilis	16 (8,9%)	$\geq 10^5$	24 (9,4%)	$\geq 10^5$	0*	
Klebsiella spp.	25(13,9%)	$10^1 – 10^4$	36 (14,1%)	$10^1 – 10^4$	0*	
	7(3,9)	$\geq 10^5$	12(4,7%)	$\geq 10^5$	0*	
Staphylococcus spp.	109 (59,4%)	$\geq 10^5$	149 (58,4%)	$\geq 10^5$	28(56) *	$10^1 – 10^4$
Enterococcus spp.	33(18,3%)	$\geq 10^5$	47 (18,4%)	$\geq 10^5$	3 (6%)*	$10^1 – 10^4$
Gardnerella vaginalis	72 (40%)	$10^1 – 10^4$	80 (31,4%)	$10^1 – 10^4$	0*	
	42 (23,3%)	$\geq 10^5$	28 (10,9%)	$\geq 10^5$	0*	
Candida albicans	45(25%)	$10^1 – 10^4$	59 (23,1%)	$10^1 – 10^4$	0*	
Trichomonas vaginalis	10(5,6%)	$10^1 – 10^4$	17(6,7%)	$10^1 – 10^4$	0*	
Lactobacillus spp.	0	10^{6-8}	0	10^{6-8}	40(90) *	10^{6-8}
	0	10^{4-6}	0	10^{4-6}	5 (10%)*	10^{4-6}
	0	$< 10^4$	0	$< 10^4$	0	$< 10^4$

*p<0,001- достоверное отличие группы контроля от основной группы и группы сравнения

По данным культурального исследования при поступлении пациенток в гинекологический стационар, непосредственной причиной ОВЗОМТ явились ассоциации микроорганизмов, представленные в таблице 3.11.

Таблица 3.11 Культуры патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из цервикального канала обследованных пациенток

Микроорганизмы	Группа сравнения (n=180)	Основная группа (n=255)	Группа контроля (n=50)
Escherichia coli	112 (62,3%)	164 (64,5%)	0*
Corinebacterium spp.	6 (3,3%)	14 (5,5%)	2 (4%)
Klebsiella spp.	32 (17,8%)	48 (18,8%)	0*
Proteus mirabilis	16 (8,9%)	24 (9,4%)	0*
Staphylococcus spp.	109 (59,4%)	149 (58,4%)	0*
Enterococcus spp.	33 (18,3%)	47 (18,4%)	3 (6%)*
Bacteroides spp.	25 (13,9%)	36 (14,1%)	0*
Pseudomonas spp.	17 (9,4%)	21 (8,2%)	0*
Gardnerella vaginalis	30 (16,7%)	47 (18,4%)	0*
Candida albicans	6 (3,3%)	14 (5,5%)	0*
Eubacterium spp.	80 (44,4%)	113 (44,3%)	17 (34%)
Не было выявлено	0	0	33 (66%)*

*p<0,001 группа контроля от основной группы и группы сравнения

В структуре выделенных патогенов преобладали представители семейства Enterobacteriaceae - 91%. Причем *Escherichia coli* встречалась достоверно чаще среди всех штаммов – 63,4% (p<0,001). *Klebsiella spp.* выявлялась в 18,4%, *Proteus mirabilis* – 9,2%. Так же у 80 (18,4%) больных были выделенные штаммы энтерококков: *E. faecalis* и *E. Faecium*. Анаэробы были представлены грамотрицательными бактериями *Bacteroides fagilis* и *Bacteroides ureolyticus* у 14,1% пациенток. Стафилококки были обнаружены в 258 (59,3%) образцах. Основную часть среди них занимали *Staphylococcus epidermidis* – 23,5%, *Staphylococcus haemolyticus* – 18,9% и *Staphylococcus aureus* в 16,9% случаев. Кроме того, было выделено небольшое количество аэробных грамотрицательных неферментирующих бактерий: *Pseudomonas fluorescens* в

17,6% образцах. Наличие микробных ассоциаций было отмечено у 363 (83,5%) пациенток с ОВЗОМТ (χ^2 = 158,9, p<0,001).

Гонококковая или хламидийная инфекция не была обнаружена ни в одном случае. Наличие ВПЧ высокого онкориска отмечалось у 38,7% обследованных, а ВПГ обнаружен у 27,4% пациенток (таб. 3.12).

Таблица 3.12 ПЦР диагностика основных инфекций, передающихся половым путем

Инфекты	Группа сравнения (n=94)	Основная группа (n=128)	Группа контроля (n=50)
ВПЧ высокого онкориска	19 (20,1%)	24 (18,6%)	0*
ВПГ (I+II)	14 (14,9%)	16 (12,5)	0*
Neisseria gonorrhoeae	0	0	0
Chlamydia trachomatis	0	0	0
Mycoplasma genitalium	1 (1,1%)	2 (1,6%)	0*

*p<0,001 группа контроля от основной группы и группы сравнения

Тем не менее, полученные результаты не полностью отражают микробный пейзаж из-за невозможности в условиях стационара проводить исследования на инфекцию, передающуюся половым путем при помощи исследования ДНК ПЦР.

Анализ результатов бактериологического исследования выявил, что у подавляющего большинства пациенток контрольной группы - 76% посев роста не дал. При промежуточном типе биоценоза у 18 (36%) из них в цервикальном канале обнаружена бактериальная флора в количестве 10^1-10^2 КОЕ/мл, представленная следующими морфотипами: Staphylococcus spp.– у 13 (26%), Enterococcus spp. - у 3 (6%), Corynebacterium spp. - у 2 (4%). Причем кокковая флора была обнаружена и в образцах из полости матки у 20% клинически здоровых женщин в небольшой контаминации (таб. 3.13).

Анализ микробного пейзажа цервикального канала позволил установить высокую частоту высеваемой представителей условно-патогенных микроорганизмов, представленных в основном факультативно-анаэробными грам-положительными бактериями.

Таким образом, у пациенток контрольной группы в цервикальном канале и эндометрии наблюдалось преобладание лактобацилл и эубактерий (χ^2 = 155.4, p<0,001), а у пациенток с острым воспалением микробиота цервикального канала характеризовалась снижением частоты выявления лактобацилл и повышением частоты определения *Enterobacteriaceae (E. coli)*, энтерококков и анаэробной (стафилококки) флоры (χ^2 = 11.2, p<0,001). Это характеризует эволюционные изменения в микробиоте больных с острым воспалением в органах малого таза, выражающуюся в отсутствии абсолютных патогенов и преобладании микробно-вирусных ассоциаций.

Таким образом, наличие дисбиоза и вагинита, обусловленных контаминацией условно-патогенной флоры является наиболее значимыми фактором риска возникновения не только цервицита, но и воспаления матки и придатков. Это способствует нарушению иммунологического равновесия и развитию вторичного иммунодефицитного состояния как на локальном, так и системном уровне. Такие нарушения запускают самоподдерживающееся вялотекущее воспаление внутренних половых органов, приводящее к формированию стойких морфологических изменений.

Таблица 3.13 Степень обсемененности микроорганизмами цервикального канала и полости матки у пациенток с ОВЗОМТ

Микроорганизмы КОЕ/мл	Группа сравнения при поступлении		Основная группа при поступлении		Группа контроля n=50	
	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=255	Образцы из полости матки n=85	Образцы из цервикального канала n=50	Образцы из полости матки n=50
Lactobacillus spp. 10^6 - 10^8 10^4 - 10^6 < 10^4	0 17 (9,4%) 163 (90,6%)	0 10(16,7%) 50(83,3%)	0 24(9,4%) 231(90,6%)	0 15(17,6%) 30(35,3%)	45 (90%)* 5 (10%)* 0	45 (90%)* 5 (10%)* 0
Staphylococcus spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	29 (16,1%) 80 (44,4%)	31(51,7%) 29(48,3%)*	32 (12,5%) 117**(45,9%)	37(43,5%) 48 (56,5%)	8 (16%)* 0	4 (8%)* 0
Eubacterium spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	82(45,6%) 0	20(33,3%) 0	112(43,9%) 0	30(35,3%) 0	42(84%)* 8(16%)*	39(78%)* 11(21%)*
Enterococcus spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	12(6,7%) 49(27,2%)	18(30%) 15(25%)	19 (7,6%) 75** (29,4%)	25(29,8%) 22(25,8%)	3(6%)* 0	0 0
Escherichia coli 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	54 (30%) 38(21,1%)	25(41,6%) 12(20%)	112(43,9%) 57(22,4%)	39(45,9%) 11(12,9%)	0 0	0 0
Klebsiella spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	26(14,4%) 18 (10%)	6(10%) 2(3,3%)	25(9,8%) 23(9,02%)	8(9,4%) 4(4,7%)	0 0	0 0
Proteus mirabilis 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	12(6,6%) 4(2,2%)	6(10%) 1(1,7%)	20(7,8%) 4(1,6%)	8(9,4%) 2(2,4%)	0 0	0 0
Corinebacterium spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	6(3,3%) 0	2(3,3%) 0	14(5,5%) 0	3(3,5%) 0	2(4%) 0	0 0
Bacteroides spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	14(7,8%) 11(6,1%)	3(5%) 2(3,3%)	19(7,6%) 17(6,7%)	4(4,7%) 3(3,5%)	0 0	0 0
Pseudomonas spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	9(5%) 6(3,3%)	2(3,3%) 1(1,7%)	11(4,3%) 10 (3,9%)	3 (3,5%) 3(3,5%)	0 0	0 0
Gardnerella vaginalis 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	12(6,7%) 19(10,6%)	3(5%) 2(3,3%)	0#, 0#	0#, 0#	0 0	0 0
Candida albicans 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	4(2,2%) 2(1,1%)	1(1,7%) 0	0# 0#	0# 0#	0 0	0 0

*p<0,001 отличия группы контроля от основной группы и группы сравнения**p<0,05 отличия основной группы и группы сравнения от группы контроля

3.2.2 Антибиотикорезистентность выявленных доминирующих возбудителей ОВЗОМТ

Учитывая тенденцию полимикробного синергизма патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в этиологии ВЗОМТ и недостаточную клиническую эффективность одних и тех же режимов антибактериальной терапии, выявленную ретроспективно на предыдущем этапе, нами изучен уровень антибиотикорезистентности высеянных возбудителей за 4-х летний период (2013-2016 гг.).

Выделенные штаммы *E.coli* продемонстрировали высокий уровень резистентности практически ко всем протестированным антибактериальным препаратам. Устойчивыми к незащищенным аминопенициллинам (за счет продукции β-лактамаз) оказались 79% штаммов кишечной палочки, причем за время исследования этот показатель увеличился в 1,2 раза (χ^2 = 11.4, p<0,05). Обращал на себя внимание рост штаммов, резистентных к ингибитор-защищенным пенициллинам (амоксициллину/клавуланату), 16(29%) в 2016 г., против 8 (15,9%) в 2013 г. (χ^2 = 4,7, p<0,05). Все эти штаммы оказались продуцентами ESBL, что обусловило в ряде случаев неэффективность терапии даже цефалоспоринами III-IV поколения. Отмечено повышение резистентности кишечной палочки к фторхинолонам - 46% и доксициклину - 83%, по сравнению с 4-х летней давностью, где эти показатели были - 32% (χ^2 = 4,12, p<0,05) и 71% (χ^2 = 4,07, p<0,05)соответственно (p<0,05). Минимальный же уровень резистентности наблюдался к аминогликозидам (к амикацину - 6%) и карбапенемам - 1%.

Высокая резистентность к антибактериальным препаратам выявлена у *Klebsiella spp.*. Так, в 96% она была устойчива к аминопенициллинам. Продуцировали ESBL 36,3% микроорганизмов. Они оказались резистентны к цефалоспоринам и амоксициллин/клавуланату. Крайне низкая чувствительность наблюдалась к фторхинолонам (17%) кроме левофлоксацина, чувствительность к которому определялась в 78,3% случаев. Высокая активность по отношению к *Klebsiella spp.* отмечалась у карбапенемов (97%), хотя 1 штамм, выделенный в 2015 г. и 2 штамма, выделенные в 2016 г., показали резистентность к имипенему.

Представители бактериоидов были чувствительны ко всем тестируемым антибактериальным препаратам. Высокая чувствительность изолятов группы *B. fragilis* определялась к метронидазолу - 96%; имипенему - 96,4%; амоксициллин/клавуланату - 96,5% и клиндамицину - 72,7%.

Среди всех штаммов *Enterococcus spp.* (рис. 3.6) всего 3% оказались устойчивы к ампициллину и амоксициллину/клавуланату. Обращала на себя внимание высокая резистентность к фторхинолонам (29%) и доксициклину в 32% случаев. К аминогликозидам имели высокий уровень устойчивости 13,1% выделенных штаммов.

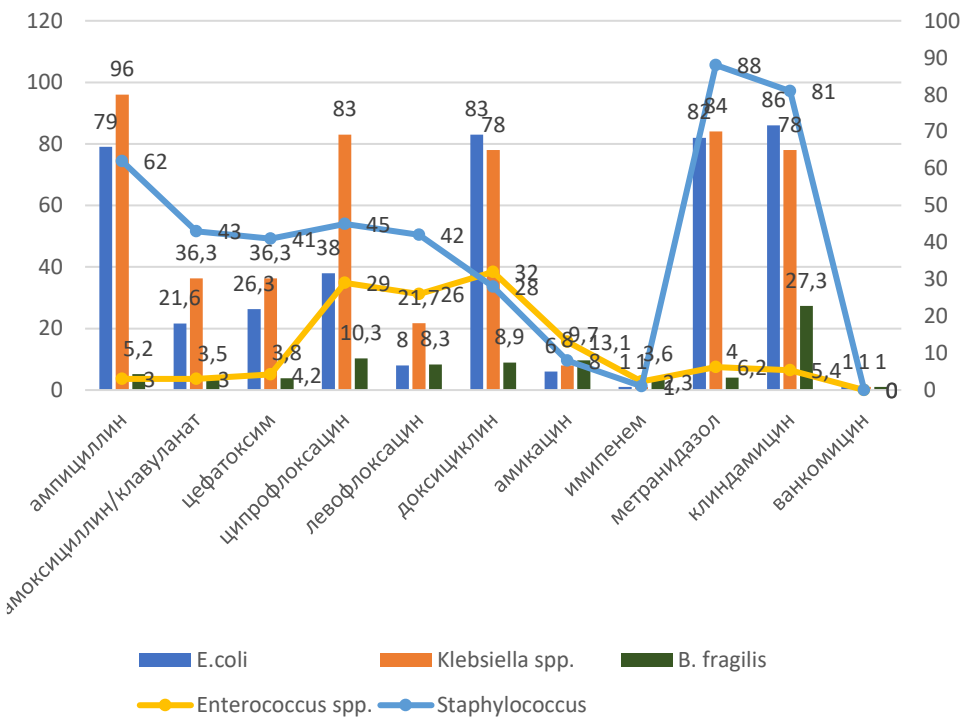


Рисунок 3.6 Резистентность выявленных доминирующих микроорганизмов к антибактериальным препаратам у пациенток с ВЗОМТ за 4-х летний период наблюдения (%).

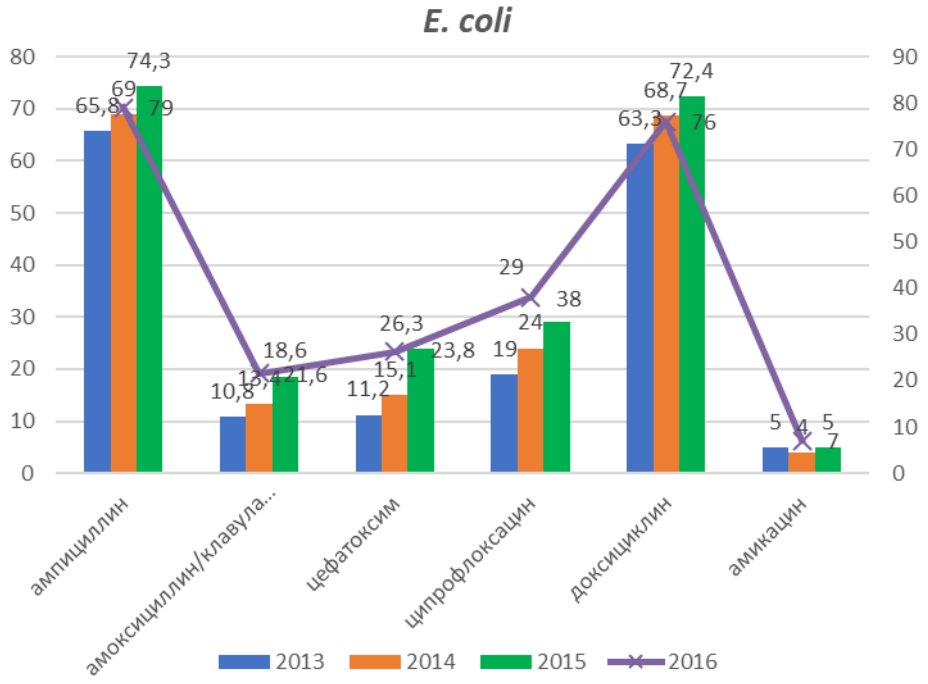
Большинство выделенных штаммов стафилококков оказались MRSE (43%), что вероятно обусловливало высокую резистентность к фторхинолонам (45%), а также неэффективность терапии β-лактамными антибиотиками в ретроспективной

группе. Кроме того, наблюдалось некоторое нарастание устойчивости к амикацину с 2% в 2013 г. до 8% в 2016 г. (χ^2 = 4,84, p<0,05). Высокой активностью по-прежнему обладал ванкомицин (100%).

Мониторинг антибиотикорезистентности выделенных доминирующих штаммов к антибактериальным препаратам показал высокую их чувствительность к аминогликозидам, а также высокий уровень их резистентности к пенициллинам и цефалоспоринам. Так, большая часть штаммов энтеробактерий (68%) оказались продуцентами бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), а 43% стафилококков оказались метициллин-резистентны (MRSE) (рис. 3.7, 3.8).

Из представленных данных следует, что высокая устойчивость доминирующих условно-патогенных микроорганизмов может обусловливать неэффективность использования пенициллинов (включая ингибитор-защищенные) и цефалоспоринов в схемах лечение пациенток ретроспективной группы с ОВЗОМТ. Однако, нарастающее число в исследованном материале штаммов *Klebsiella spp.*, показавших высокую чувствительность к левофлоксацину, оправдывает необходимость более широкого включения этого препарата наряду с амикацином и метронидазолом, оказывающим синергичное действие с антибиотиками в лечение пациенток с ВЗОМТ, особенно часто рецидивирующих.

Данный фрагмент работы показал, что рост селекции резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, включенным в международные и общероссийские рекомендации по ведению пациенток с ВЗОМТ, а также возможные региональные особенности спектра возбудителей требуют регулярного проведения локального микробиологического мониторинга.



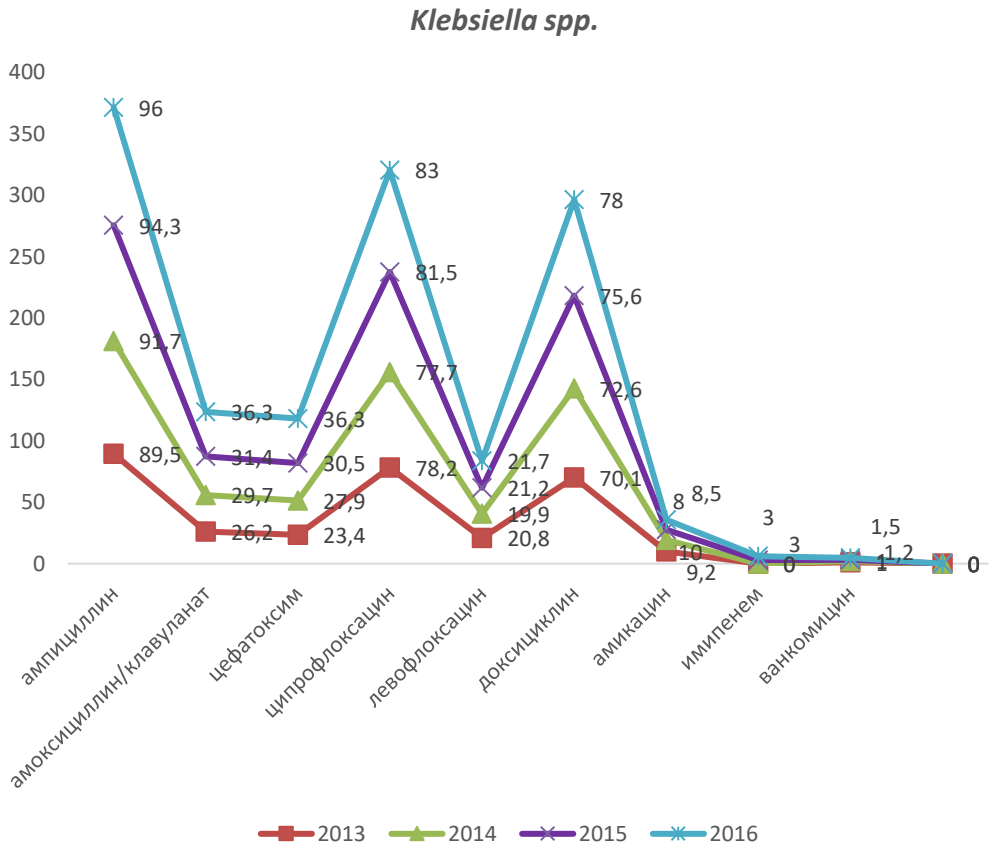
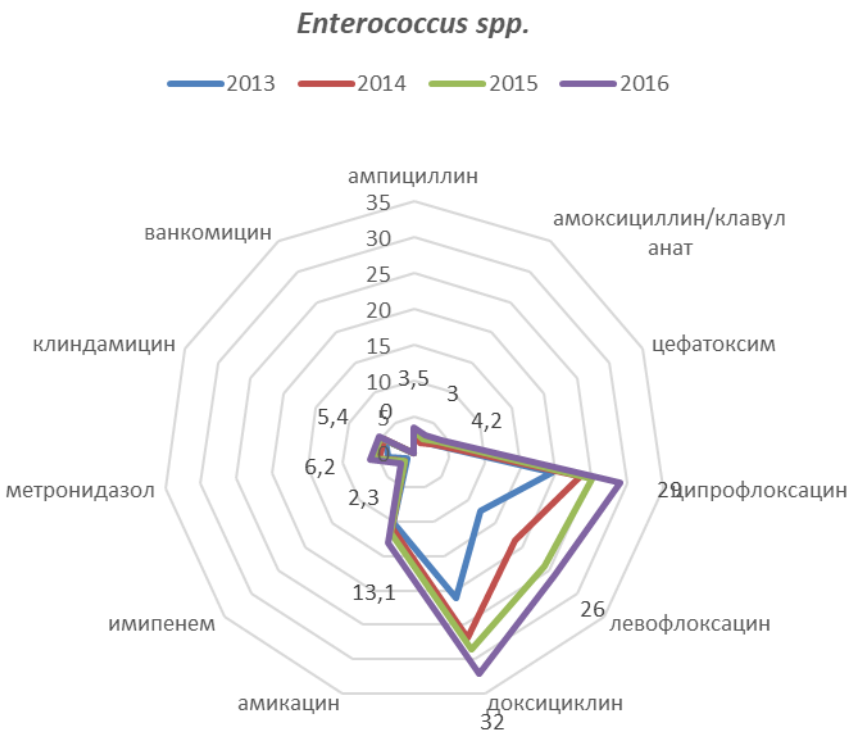


Рисунок 3.7 Мониторинг доминирующих продуцентов ESBL



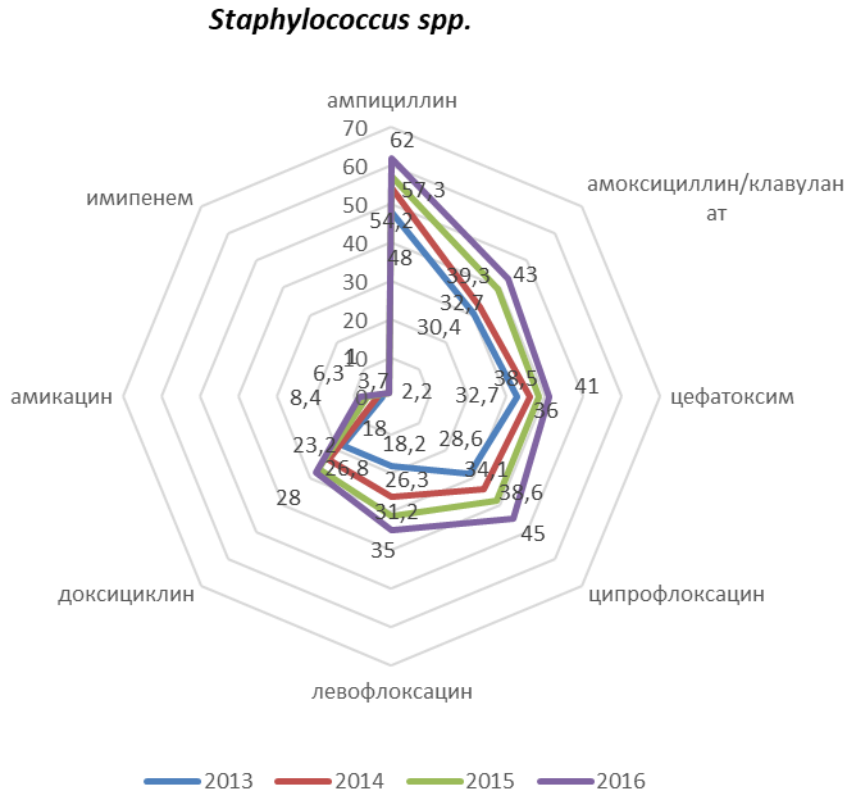


Рисунок 3.8 Мониторинг доминирующих MRSE микроорганизмов.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что для предупреждения хронизации острых форм и рецидивирования хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин в условиях развития лекарственной устойчивости к большинству антибиотиков, а также роста бета-лактамазных штаммов микроорганизмов, требуется выбор более эффективных схем терапии. Это позволит повысить комплаентность пациенток, снизить частоту повторных госпитализаций и сократить затраты на лечение.

3.3. Характеристика иммунологических реакций и особенности состояния эндотелия у пациенток с ВЗОМТ в острый период заболевания.

3.3.1 Особенности иммунологического статуса

Известно, что в основе патогенеза ВЗОМТ лежат выраженные нарушения иммунного ответа, при этом важная роль в развитии и хронизации данного заболевания отводится лимфоцитарной и цитокиновой системам. Несмотря на достигнутый прогресс в изучении факторов клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с ОВЗОМТ, динамика иммунного профиля на этапе купирования острой воспалительной реакции в половых органах у женщин остается актуальной и недостаточно исследованной проблемой.

В связи с этим, нами проведено динамическое иммунологическое исследование клеточного и гуморального звена иммунитета, а также цитоконового профиля. Полученные данные сопоставлены со значениями показателей иммунитета 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

До начала лечения абсолютное количество CD3+ и CD19+ клеток у пациенток с ОВЗОМТ оказалось в 1,3 и в 2,4 раза ниже, чем у здоровых женщин ($p<0,05$). Количество CD4+ и CD8+ клеток увеличивалось в течение острого периода в 1,3 и 1,5 раза, соответственно, что обусловило относительно низкий коэффициент CD4+/CD8+ - в пределах 1,13±10,2 против 2,07±0,2 ($p<0,05$) у здоровых женщин. Абсолютное число В-лимфоцитов (CD19+) на фоне острого

воспаления достоверно снижалось в 2,3 раза по отношению к показателям здоровых женщин (p<0,05) (рис. 3.9).

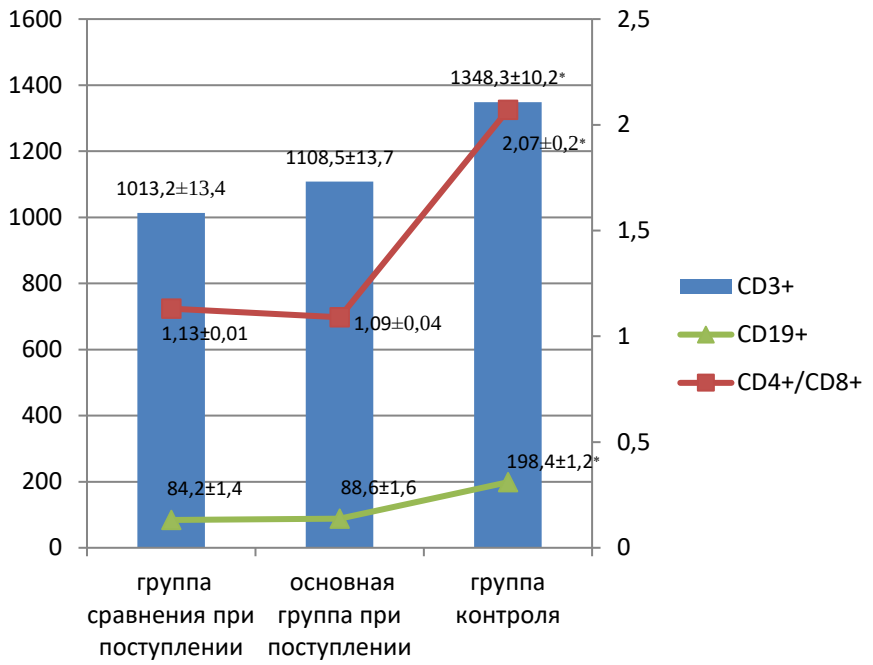


Рисунок 3.9 Исходный уровень клеточных факторов иммунитета у обследованных пациенток с ОВЗОМТ. (*p<0,05- различия показателей основной группы и группы сравнения от контрольной групп.

Результаты проведенного исследования иммуноглобулинов класса А, М и G до лечения не выявили существенных различий. В обеих группах отмечалось снижение концентрации IgG до 8,0±0,6 г/л, что в 1,4 раза меньше, чем у здоровых обследованных – 11,5±0,5 г/л(p<0,05). Концентрация IgM напротив была повышенной и составил в среднем 3,6±0,7 г/л, против 1,2±0,4 (p<0,05) г/л у здоровых обследованных. Концентрация IgA была в 1,9 раза выше, чему здоровых обследованных (5,3±0,3 г/л против 2,7±0,8 г/л (p<0,05) (рис. 3.10).

Количество циркулирующих иммунных комплексов было высоким – 85,3±2,2МЕ/мл при референсных значениях 60,00±5,00 МЕ/мл [97], что характерно для острого воспалительного процесса. Обращало на себя внимание снижение фагоцитарной активности менее 60% (p<0,05) и повышение значения

спонтанного НСТ-теста, что указывало на снижение активности неспецифических факторов защиты (таб. 3.14).

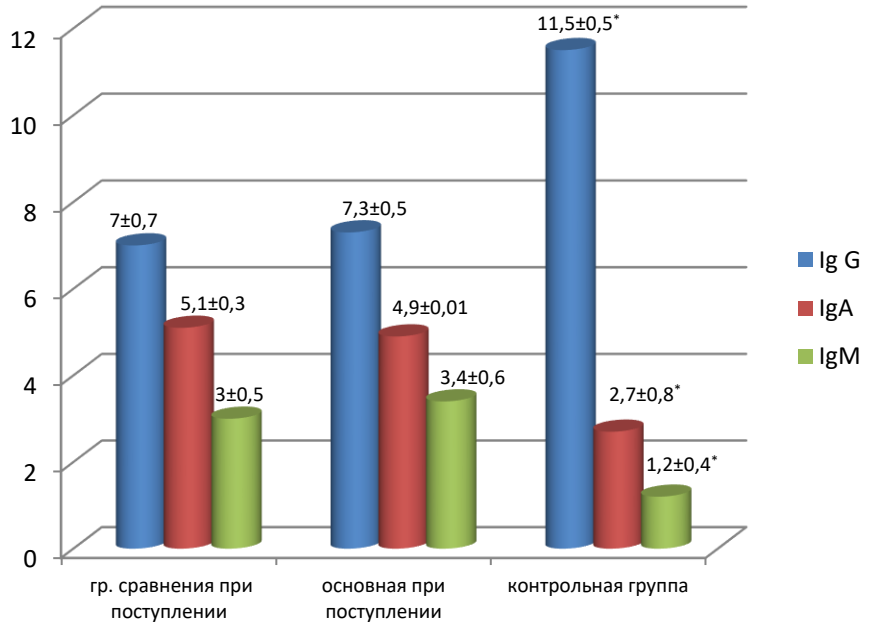


Рисунок 3.10 Уровень содержания IgA, M, G в сыворотке крови у обследованных больных при поступлении в г/л. (*p<0,05- различия показателей основной группы и группы сравнения от контрольной группы).

Таблица 3.14 Показатели неспецифических факторов защиты у обследованных пациенток при поступлении.

Показатель	Группа сравнения n=90	Основная группа n=94	Контрольная группа n=20
ЦИК в МЕ/мл	84,2±2,3*,**	86,3±2,4*,**	58,2±5,0*
Фагоцитарная активность нейтрофилов (%)	57,6±3,6*,**	61,6±2,1*,**	93,1±1,2*
Спонтанный НСТ-тест (%)	14,3±2,4*,**	14,8±2,2*,**	5,1±3,8*

*p<0.001 - отличие группы контроля от основной группы и группы сравнения; **p>0.05 – различия между основной группой и группой сравнения

Таким образом, в остром периоде воспаления в гениталиях выявленное угнетение Т-зависимых иммунных реакций, селективная недостаточность количества В-клеток, снижение содержания IgG на фоне гиперпродукции IgM и

IgA, а так же нарушение функции фагоцитоза свидетельствовали о дисбалансе гуморального иммунитета с аутоиммунным компонентом, позволяющим в дальнейшем, несмотря на лечение, персистировать инфекционному агенту.

Оценка цитокинового профиля пациенток с ОВЗОМТ при поступлении в стационар выявила увеличение концентраций в сыворотке крови уровней ИЛ-1β и TNFα. Причем уровни исследуемых цитокинов в 2 и более раз превышали аналогичные показатели здоровых обследованных. Значения сывороточных уровней ИЛ-2 и ИЛ-6 выше 20 пг/мл отмечены у всех пациенток, что достоверно выше, чем у здоровых женщин (рис.3.11)

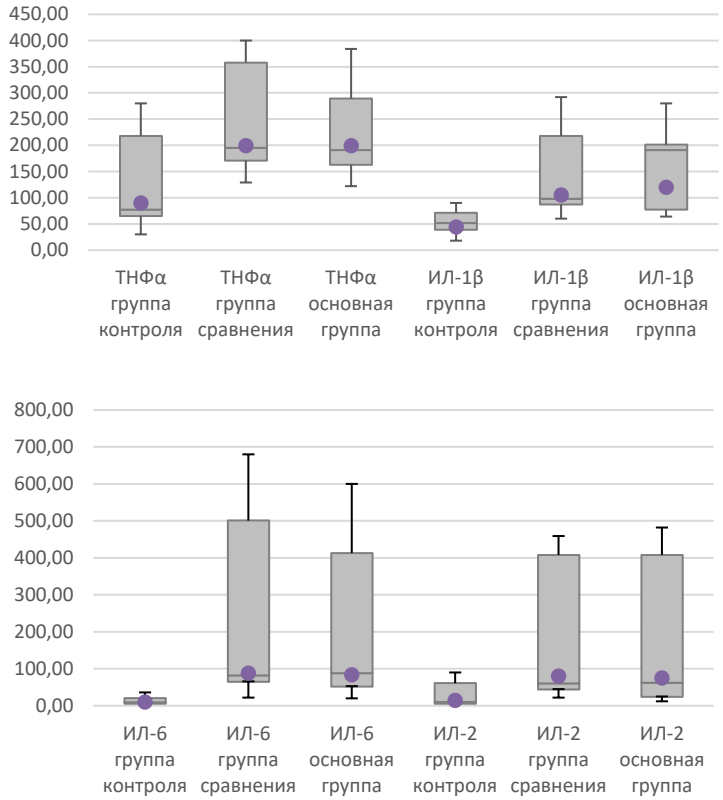


Рисунок 3.11 Исходные сывороточные уровни провоспалительных цитокинов до начала лечения в пг/мл

Как один из наиболее изученных показателей напряженности иммунных изменений организма на фоне воспалительной реакции нами анализировался

сывороточный уровень провоспалительного цитокина ИЛ- 4, который в остром периоде заболевания находился в интервале 170 [115–420] пг/мл, что в 2,6 раза выше, чем его сывороточный уровень у здоровых обследованных- 67[61-82] пг/мл ($p<0,01$).

Таким образом, определение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин сравниваемых групп на начальном этапе заболевания выявило увеличение концентраций ИЛ-1β, TNFα, ИЛ-2, ИЛ-6 и компенсаторный рост ИЛ-4, что характерно для острого воспалительного ответа.

В результате проведенного исследования выявлены характерные иммунологические сдвиги в виде угнетения клеточных и гуморальных факторов защиты на фоне роста про- и противовоспалительных цитокинов и ЦИК в сыворотке крови. С одной стороны, это является необходимым для развития адекватных защитных реакций организма на внедрение патогенна, с другой – снижение фагоцитарной активности привело к превышению скорости образования ЦИК над скоростью их элиминации. Такие нарушения иммунологической регуляции могут стать условием хронизации ВЗОМТ.

3.3.2 Особенности состояния эндотелия

Известно, что цитокины ИЛ-1β и TNFα, являясь медиаторами воспаления, индуцируют синтез эндотелиальными клетками молекул адгезии (sICAM-1). Повышение адгезивности имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении, в связи с чем нами изучено функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки у пациенток с ОВЗОМТ (таб.3.15).

Уровень метаболитов оксида азота был в 2,5 раза выше по сравнению с показателями группы контроля ($p<0,01$), при этом уровень i-NOS в сыворотке крови так же был повышен. Однако, обращало на себя внимание повышение и уровня эндотелина-1, который в 2,8 раз был выше, чем у обследованных группы контроля ($p<0,01$).

Таблица 3.15 Концентрация некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции (ДЭ) в сыворотке крови при поступлении.

Маркеры ЭД	Группа сравнения (n=180)	Основная группа (n=255)	Группа контроля (n=50)
NO мкмоль/л	12,2 ±0,32*	12,4 ±0,36*	4,87 ± 1,3
i-NOS нг/мл	2,3± 0,1*	2,6± 0,13*	0,1± 0,03
Тромбомодулин пг/мл	57,2± 3,8*	54,3 ± 4,6*	86,4 ± 5,7
Эндотелин-1 (ЭТ-1) пг/мл	1,1 ± 0,12*	1,4 ± 0,16*	0,4 ± 0,03
Молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1) пг/мл	576 ± 28,7*	582 ± 31,2*	198 ± 16,1
Фактор Виллебранда (ФВ) в Ед/мл	2,1±0,4*	2,0±0,3*	0,92±0,2
Десквамированные эндотелиальные клетки (ДЭК)×10^5/л	24,2±1,64*	23,8±1,42*	2,64±1,5

* p<0.001 отличия по отношению к контрольной группе наблюдения.

Кроме того, в сыворотке крови выявлено повышение уровня тромбогенных субстанций ФВ в 2,3 раза и молекул межклеточной адгезии в 2,9 раз, а уровень атромбогенного фактора тромбомодулина снижался в 1,6 раза относительно показателей в группе здоровых женщин (p<0,001). Количество ДЭК, как показателя повреждения сосудистой стенки был выше в 3,9 раз по сравнению с женщинами контрольной группы (p<0,001).

Таким образом, изучение состояния эндотелия сосудов у женщин с ОВЗОМТ показало развитие эндотелиальной дисфункции, проявлениями которой явились его повреждение (увеличение ДЭК) и усиление синтеза эндотелием как вазоконстрикторных (NO), так и вазодилатирующих субстанций (ЭТ-1), тромбогенных факторов (ФВ) и молекул адгезии (sICAM-1) при одновременном снижении тромбомодулина, который обладает антитромбогенным действием. Низкий уровень тромбомодулина не связывает тромбин, что приводит на фоне «парадоксальной» вазоконстрикции к появлению тромбогенности в эндотелии, усиливая проявление его дисфункции.

Анализ состояния сосудодвигательной функции эндотелия у больных в остром периоде ВЗОМТ произведен нами методом постокклюзионной вазодилатации плечевой артерии с помощью ультразвуковой манжеточной пробы по методике Celermajer D.S. et al.(1992) [273]. Показатели диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии после проведения пробы в покое и в фазу реактивной гиперемии представлены в таблице 3.16

Таблица 3.17 Показатели сосудодвигательной функции эндотелия у обследованных пациенток при поступлении.

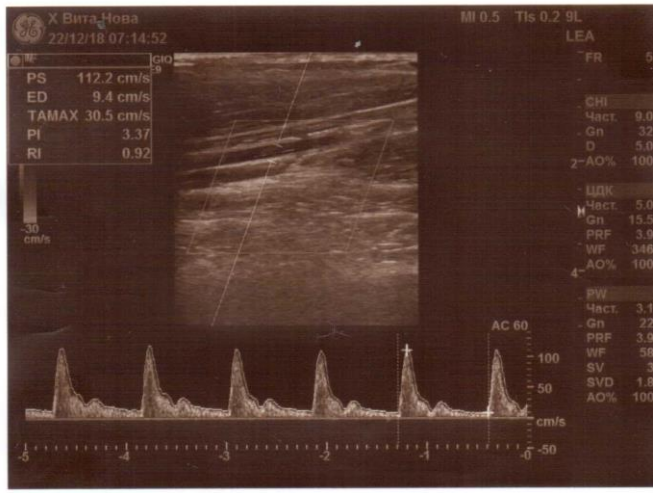
Показатели	Группа сравнения (n=180)	Основная группа (n=255)	Контрольная группа (n=50)
Диаметр плечевой артерии, в мм	3,9±0,2	3,8±0,3	4,1±0,6
ПОВД, %	-5,4±0,7*	-5,8±0,8*	22,1±2,6
Vкровотока в ПА, см/с	107,08±2,04*	104,06±2,08*	96,02±1,8
Vmax кровотока в ПА после РГ, см/с	129,9±4,6*,**	130,3±3,7*,**	104,2±3,8

* p<0,001 по сравнению с показателями контрольной группы; **p=<0.001 по сравнению с исходными значениями;

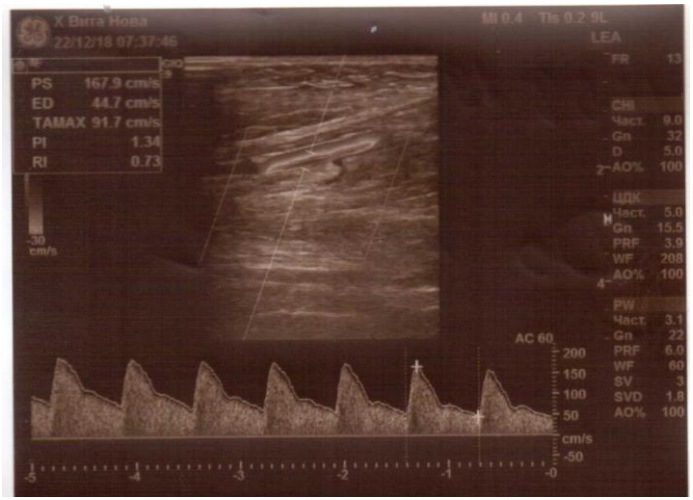
У женщин из группы контроля была нормальная реакция плечевой артерии в пробе с РГ, где вазодилатация была более 10%. Постоклюзионная вазодилятация плечевой артерии у пациенток с ОВЗОМТ достоверно снижалась более чем в 4 раза относительно показателей обследованных контрольной группы (p<0,001), что указывало на парадоксальную вазомоторную реакцию, обусловленную сужением сосуда. Скорость кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии повышалась в 1,2 раза относительно исходных данных и в 1,6 раза превышала показатели контрольной группы (p<0,05).

Данный раздел исследования позволил выявить выраженные нарушения сосудодвигательной функции эндотелия у пациенток с ОВЗОМТ (рис. 3.12).

Полученные данные до начала лечения по изменению сосудодвигательной, коагуляционной и адгезивно-агрегационной функции эндотелия свидетельствуют о нарушении репарации и регенерации тканей, что может обусловливать хронизацию воспалительного процесса.



Исходная скорость кровотока в ПА – V – 112,2 см/с



Скорость кровотока в ПА после выполнения пробы с РГ - V – 167,9 см/с

Исходный диаметр ПА – 0,30 см

Диаметр ПА после выполнения пробы с РГ – 0,28 см

Рис. 3.12 Ультразвуковая манжеточная проба у пациентки с ОВЗОМТ при поступлении.

3.4. Ультразвуковая и допплерометрическая характеристика состояния внутренних половых органов

Для верификации диагноза и оценки уровня распространения воспаления в органах малого таза выполнялась трансвагинальная высокоразрешающая эхография с допплерометрией (таб.3.17).

Таблица 3.17 Результаты УЗИ органов малого таза у обследованных пациенток

Параметры УЗ-Исследования	Группа сравнения n =180 (M±m)	Основная группа n =255 (M±m)	Контрольная группа (n=50) M±m
Длина матки (мм)	60,55 ± 4,56*,**	61,49 ± 4,35*,**	51,70 ± 4,71**
Ширина матки (мм)	58,61 ± 2,34*,**	57,41 ± 2,42*,**	40,92 ± 1,08**
передне-задний размер матки (мм)	50,40 ± 1,10*,**	51,38 ± 1,13*,**	29,46 ± 0,76**
толщина эндометрия (отек эндометрия) (мм)	12,01 ± 1,14*,**	11,83 ± 1,23*,**	8,5 ± 1,27**
Неоднородная структура эндометрия	180 (100%)*,**	255 (100%)*,**	0**
Расширение полости матки	168 (93,3%)*,**	239 (93,7%)*,**	0**
неравномерное снижение эхогенности участков миометрия	168 (93,3%)*,**	241 (94,5%)*,**	0**
Длина левого яичника (см)	4,13±0,01*,**	4,22±0,06*,**	2,70±0,20 **
Ширина левого яичника (см)	2,72±0,24*,**	2,83±0,21*,**	2,00±0,50**
Толщина левого яичника (см)	2,92±0,10*,**	2,98±0,12*,**	1,70±0,30**
Объем левого яичника (см³)	21,47±0,19*,**	22,3±0,21*,**	7,90±0,42**
Множественные кистозные включения в стромее с неоднородной взвесью в левом яичнике	156 (86,7%)*,**	223 (87,4%)*,**	0**
Длина правого яичника (см)	4,65±0,21*,**	4,58±0,19*,**	2,68±0,28**
Ширина правого яичника (см)	3,12±0,09*,**	3,23±0,08*,**	2,73±0,41**
Толщина правого яичника (см)	2,98±0,23*,**	3,01±0,26*,**	1,91±0,26**
Объем правого яичника (см³)	24,07±0,39*,**	25,01±0,42 *,**	8,31±0,52**
Множественные кистозные включения в строме с неоднородной взвесью в правом яичнике	158 (87,8%)*,**	222 (87,1%)*,**	0**
Утолщение левой маточно трубы	160 (88,9%)**	214 (83,9%)**	0**
Утолщение правой маточной трубы	164 (91,1%)**	217 (85,1%)**	0**

* p>0,05 – основная группа от группы сравнения **p<0,001- группа контроля от основной группы и группы сравнения

В результате обследования пациенток с острым ВЗОМТ наличие сальпингоофорита подтвердилось у 380 (87,4%) и эндометрита у 435 (100%) пациенток.

Это проявилось изменением размеров матки с утолщением стенок и отеком эндометрия у всех больных. Расширение полости матки с неоднородной структурой эндометрия регистрировались у 407(93,6%) пациенток (χ^2=290,9, p<0,001), значительное увеличение всех размеров и объема яичников, а также мелкодисперсных внутри кистозных включений - в 87,3% случаев (χ^2=179,4, p<0,001).

Для острого воспаления характерна повышенная васкуляризация тканей, которая визуализируется с помощью цветовой допплерографии. Изучение допплерограмм выявило изменения гемодинамики в маточной (Ма) и яичниковой (Яа) артериях, представленные в таблице 3.18.

Таблица 3.18 Гемодинамика в маточных и яичниковых артериях до начала лечения.

Показатели	Группа сравнения n =180 (M±m)	Основная группа n =255 (M±m)	Здоровые женщины репродуктивного периода по И.А. Озерской (2010г.)
PI в Ма	11,9±1,8*	12,1±0,7*	3,96±0,22
IR в Ма	9,1±1,3*	8,9±1,4*	0,9±0,01
S/D в Ма	4,4±0,6*	4,6±0,8*	9,52±1,13
PI в Яа	12,3±2,9*	12,1±2,8*	0,2±0,41
IR в Яа	8,2±1,14*	8,3±1,2*	0,54±0,07
S/D в Яа	2,1±1,5*	2,3±1,2*	4,89±2,1

*p<0,05 – группа здоровых женщин от группы сравнения и группы контроля

Допплерометрические изменения в маточной артерии характеризовались в среднем повышением пульсационного индекса (PI) в 3 раза, индекса резистентности (IR)- в 9,9 раза и снижением систола-диастолического отношения (S/D) в 2,1 раза по сравнению с показателями здоровых женщин (p<0,05). В яичниковой артерии PI более чем в 20 раз, IR в 15,7 раз оказался выше (p<0,001), а S/D – напротив в 2 раза был меньше, чем у здоровых женщин (p<0,05).

Анализ полученных результатов выявил, что у больных имелись достоверные изменения ультразвуковых и допплеровских критериев диагностики острого ВЗОМТ, что характеризовалось утолщением тела матки и неравномерным снижением эхогенности участков миометрия, прилегающих к полости матки, а также повышенной васкуляризацией и напряженной резистентностью кровотока. Расстройства кровообращения, отек, диффузная или очаговая воспалительная инфильтрация при остром воспалении создают условия для формирования спаек и отграниченных воспалительных полостей, что является предикторами хронизации процесса.

3.5. Эмоционально-личностные изменения и особенности центральной и вегетативной регуляции

Все пациентки предъявляли жалобы на сильные боли в нижних отделах живота и крестце. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ в среднем составляла 74,9±7,2 мм. Количественное определение боли подтверждалось её качественной характеристикой по MPQ (таб. 3.19).

Таблица 3.19 Интенсивность болевого синдрома в исследуемых группах по данным болевых опросников (M±m)

Показатели	Группа сравнения n =180	Основная группа n =255	P
ВАШ (мм)	74,6±7,1	75,2±7,3	p>0,05
РИБ	24,6±1,4	25,1±2,1	p>0,05
ЧВД	12,4±1,5	12,7±1,7	p>0,05

Из представленных данных видно, что при поступлении у пациенток обеих групп интенсивность боли по ВАШ, средние значения общего рангового индекса боли (РИБ) и среднее значение общего числа выбранных дескрипторов (ЧВД) существенно не различались и характеризовались высокой интенсивностью, что сопровождалось клинически выраженной тревогой. По шкале HADS признаки

клинически выраженной тревоги выявлены у 258(59,3%) обследованных, субклинической - у 177(40,7%), субклинический уровень депрессии отмечался у 54 (12,4%), а клинически выраженная депрессия имела место у 12 (2,8%) пациенток (p<0,05) (рис. 3.13)

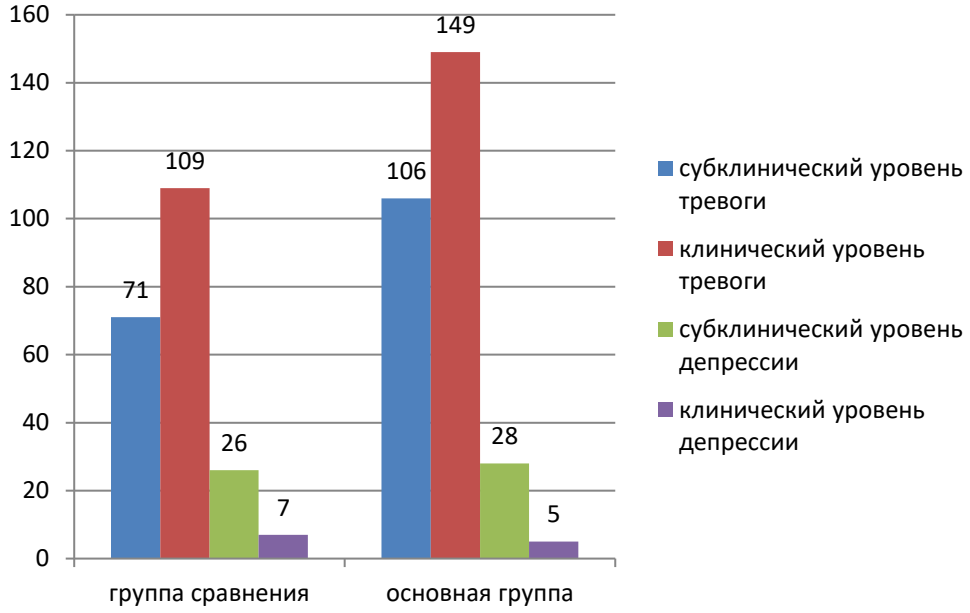


Рисунок 3.13 Распределение уровней тревоги и депрессии у обследованных пациенток при поступлении в стационар.

Данные теста Спилбергега-Ханина показали, что у 83,1% пациенток с с началом заболевания отмечались высокие уровни личностной и реактивной тревожности: в среднем 56,1±1,3 балла (p<0,05). Показатели реактивной тревожности были выше уровня личностной тревожности и составили 62,1±1,12 балла, что в 2,3 раза превышало показатели контрольной группы (рис. 3.14). (p<0,05).

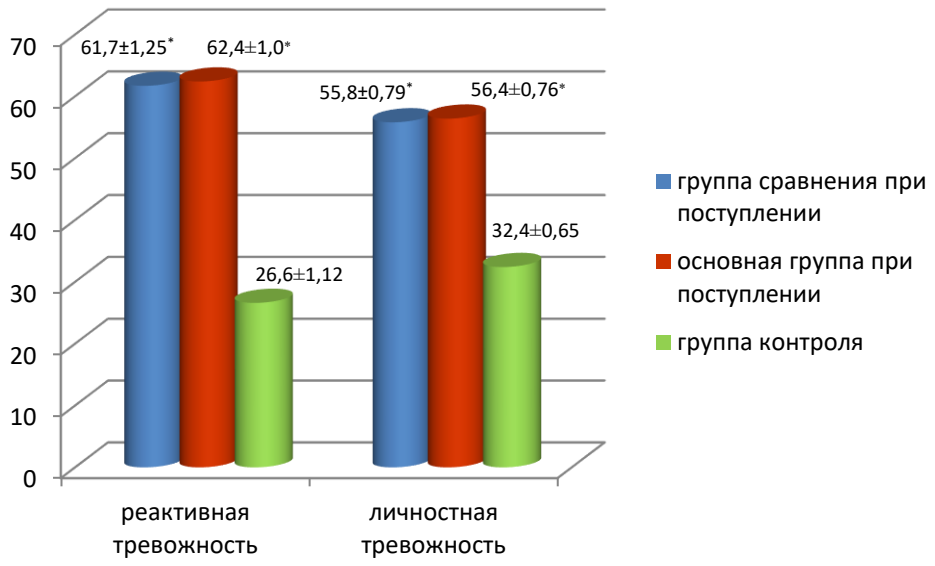


Рисунок 3.14 Показатели личностной и реактивной тревожности в исследуемых группах. (*p<0,001 – контрольная группа от группы сравнения и группы контроля)

Высокая тревожность, по-видимому, была обусловлена преимущественно наличием болевого и интоксикационного синдромов, что способствовало снижению уровня психологических адаптационных возможностей организма.

На ЭЭГ в 78% случаев отмечался высокоамплитудный низкочастотный альфа-ритм, склонный к гиперсинхронной активности (таб. 3.20)

Таблица 3.20 Исходные показатели ЭЭГ у пациенток исследуемых групп (M±m).

Количество обследованных (n):	альфа-ритм		бета-ритм		Тета-ритм	
	амплитуда мкВ	частота Гц	амплитуда мкВ	частота Гц	амплитуда мкВ	частота Гц
Группа сравнения (n=180 человек)	54,2 ±1,96	9,7 ±0,1	38,9 ±1,47	19,6 ±0,27	45,14 ±6,12	3,98 ±0,2
Основная группа (n=255 человек)	53,4 ±2,36	9,6 ±0,07	38,5 ±1,33	20,1 ±0,35	44,18 ±5,32	4,08 ±0,3
группа контроля (n=50)	28,9 ±1,27*	10,1 ±0,3*	20,3 ±1,13	17,7 ±0,08*	26,3 ±3,17	6,5 ±0,18*

*p<0.001 – различия между группой контроля и основной группой и группой сравнения

Частота и амплитуда бета-ритма достоверно превышали показатели здоровых женщин (p<0,001**).** Отмечалось также незначительное усиление тета-активности в передних отделах мозга. Средняя амплитуда тета-колебаний в 1,8 раза превышала, а частота в 1,6 раз оказалась меньше, чем в группе контроля (p<0,05). При проведении реакции на открывание глаз уменьшения амплитудно-частотных характеристик альфа-ритма в 85,8% случаев не произошло, что указывало на отсутствие регуляторного взаимодействия коры головного мозга с подкорковыми центрами. В пробе с гипервентиляцией у 67% пациенток появлялись медленные дельта-волны с амплитудой 55-58 мкВ в передних отделах головного мозга. Выявленные изменения ЭЭГ указывали на отсутствие функционального взаимодействия коры головного мозга с подкорковыми центрами.

Анализ КИГ выявил отклонения от нормотонического типа вегетативной регуляции у 83% женщин с ОВЗОМТ, проявляющиеся в виде усиления влияния симпатического отдела ВНС со средним уровнем симпато-вагусного соотношения (LF/HF) - 1,56±0,13 (таблица 3.21).

Таблица 3.21 Сравнительная характеристика показателей кардиоритма в обследованных группах (M±m).

Показатель	Группа сравнения, n=180	Основная группа, n=255	Контрольная группа, n=50
LF,н.е. (низкочастотный спектр)	56,7 ± 4,37*	55,8 ± 3,28*	44,1 ± 3,12
HF,н.е. (высокочастотный спектр)	41,52 ± 3,41*	42,57 ± 2,57*	59,6 ± 4,38
LF/HF	1,4 ± 0,16*	1,5 ± 0,13*	0,74 ± 0,09
VLF, %	39,16±1,53*	40,14±1,1*	24,53±1,74

*p<0,05 -различия показателей по сравнению с группой контроля

В результате проведенного спектрального анализа ритмограмм оказалось, что у госпитализированных пациенток в 78,2% случаев в основной группе и у 75,8% пациенток группы сравнения наблюдалось усиление симпатического

влияния на модуляцию сердечного ритма (χ^2=107.1, p<0,001; ОШ 41.2 95% ДИ 14.45;117.2). Это может быть проявлением ответной стрессовой реакцией организма на фоне острого воспаления, что обусловлено включением механизмов адаптации. Кроме того, отмечалось увеличение количества медленных волн второго порядка (VLF) кардиоритма (в среднем 39,65±1,42%), что оказалось в 1,6 раз больше по сравнению с контрольной группой (p<0,05). У половины обследованных женщин были выявлены нарушения кардиореспираторной синхронизации различной степени выраженности. По мнению некоторых авторов, такие изменения отражают психоэмоциональное напряжение и дисбаланс нейрогуморального и метаболического уровней регуляции. [94,99,102].

Таким образом, у пациенток на фоне острого эпизода ВЗОМТ отмечался выраженный болевой синдром, сопровождавшийся нарушением психовегетативной регуляции, что может способствовать срыву адаптивных реакций. Выявленные диффузные изменения ЭЭГ с признаками дисфункции стволово-диэнцефальных структур, а также усиление влияния симпатического отдела ВНС говорит о напряжении регуляторных механизмов с дисбалансом вегетативной и центральной нервной системы, ухудшении психоэмоционального состояния пациенток.

Полученные данные в виде выявленного отсутствия в острый период заболевания в полимикробных ассоциациях абсолютных патогенов, наличия интоксикационного синдрома с клинико-лабораторным подтверждением воспалительной реакции под влиянием ассоциаций условных патогенов и вирусов, резистентности доминирующей микрофлоры к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам на фоне иммуносупрессии способствуют развитию дисфункции эндотелия со стойкими микроциркуляторными и вегето-сосудистыми нарушениями. Выявленные эволюциионные изменения создают условия для хронического рецидивирующего течения воспалительных заболеваний органов малого таза.

ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЛАГАЕМОГО КОМПЛЕКСНОГО АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ОВЗОМТ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последнее десятилетие в диагностике и лечении ВЗОМТ, результаты проводимой терапии нельзя признать высокоэффективными, поскольку в ряде случаев не удается предотвратить хронизацию процесса и повысить репродуктивный потенциал [22,330]. Согласно многочисленным литературным данным, пусковым этиологическим моментом в развитии ВЗОМТ является микробный сочетанный фактор, реализующий свои вирулентные свойства нарушением локального и системного противоинфекционного иммунитета [23,32,142,156,181,283].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о выявленном дисбиозе у 196 (45,1%) пациенток (χ^2=31.3, p<0,001; ОШ 19.7 95%ДИ 47;82.1), неспецифических вагинитах у 239 (54,9%) (χ^2=17.2, p<0,001; ОШ 3,8 95%ДИ 1.96;7.52). Смешанная контаминация различными возбудителями с выделением двух и более ассоциантов одновременно наблюдалась у большей части обследованных - 354 (81,4%) (χ^2=150.6, p<0,001).

Установлено, что непосредственной причиной острого эпизода ВЗОМТ у большинства пациенток (66,2%) были ассоциации *Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis и Eubacterium spp..* Проведение скрининга ПЦР-диагностики ни в одном случае не обнаружило истинных (гонококки или хламидии) патогенов. Наличие ВПЧ в концентрации более 10^3копий/эп.клеток отмечалось у 85 (19,5%) обследованных (χ^2=11.58, p<0,001), а ВПГ обнаружен у 58 (13,3%) пациенток, (χ^2=7.5, p<0,05), причем в 47,9% случаев наблюдалось сочетание бактериальной и вирусной флоры (χ^2=41.8, p<0,001).

Проведенный нами мониторинг антибиотикорезистентности доминантной флоры у пациенток с ОВЗОМТ показал высокий уровень устойчивости к пенициллинам и цефалоспоринам (82,35%), т.е. к тем группам антибиотиков, которые наиболее часто используются для санации половых органов. В связи с этим, дальнейшее использование имеющихся в клинических рекомендациях схем

антимикробной терапии становиться нецелесообразным, так как не устраняет контаминации и персистенции микроорганизмов во внутренних половых органах женщин. Полученные данные обусловливают необходимость оптимизации назначения антибиотиков с учетом резистентности и чувствительности ассоциантов микробиоты внутренних половых органов в конкретных региональных условиях.

Несмотря на отсутствие явно патогенной флоры, заболевание проявлялось интоксикационным синдромом с клинико-лабораторным подтверждением воспалительной реакции организма: общее состояние соответствовало средней тяжести с гипертермией 37,8±0,3°С, асимметрия АД на 20-30 мм.рт.ст., характерная для сосудистой дистонии, локальная болезненность в нижних отделах живота и патологические выделения из половых путей отмечались у всех пациенток. И в группе сравнения, и в основной группе преобладали пациентки с обострением воспалительного процесса (свыше 89%), а не впервые выявленным ($p>0,05$). В периферической крови у всех пациенток обнаруживался лейкоцитоз в среднем $13,05±3,0x10^9$ с увеличением количества палочкоядерных нейтрофилов до 12,5±3,1% ($p>0,05$). Юные формы нейтрофилов выявлялись у 16(3,75%) обследованных ($p>0,05$). Маркер острофазного воспаления С-реактивный белок был положительным у 100% пациенток (10,5±5,2 мг/л). У всех обследованных больных выявлено повышение уровня фибриногена до 6,2±0,8 г/л, свидетельствующее о наличии гиперкоагуляции.

По всей видимости, среднетяжелое течение ВЗОМТ в большей степени обусловлено длительностью персистенции микробного фактора в половых органах и запуском каскада аутоиммунных нарушений, в первую очередь проявляющуюся иммунным дисбалансом.

Нарушение иммунологического гомеостаза, выявленное нами у пациенток в остром периоде ВЗОМТ характеризовалось угнетением Т-зависимых иммунных реакций со снижением коэффициента CD4+/CD8+ в 2 раза, селективной недостаточностью количества В-клеток в 2,3 раза относительно данных здоровых обследованных. Кроме того, наблюдались изменения в гуморальном звене

иммунитета, проявляющиеся снижением содержания IgG на фоне гиперпродукции IgM и IgA, а также нарушением функции фагоцитоза со снижением фагоцитарной активности в 1,6 раза по отношению к показателям здоровых женщин ($p<0,05$). Выявленные угнетения клеточных и гуморальных факторов защиты происходили на фоне роста в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, TNFα, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4), а также ЦИК более чем в 3 раза по сравнению с данными здоровых женщин ($p<0,05$). Существующие в современных клинических рекомендациях указания на включение в комплексное лечение иммуномодуляторов не всеми специалистами принимается без критики. Есть мнение о том, что неуправляемое вмешательство лекарственными средствами в процесс иммунной регуляции в острый период заболевания, когда иммунная система крайне напряжена, может скорее повредить, нежели помочь организму в реализации своей защитной функции [3,32,84]. Однако факт преобладания обострения хронического и существенное увеличение числа больных с первично хроническим воспалением диктует необходимость разработки и включения в комплексное лечение более современных и управляемых методов воздействия, позволяющих устранить иммунологический дисбаланс.

В настоящее время в патогенезе различных заболеваний с воспалительным компонентом значительную роль отводят ЭД [74,133,190]. Проведенные в последние годы исследования сформировали представление о сосудистом эндотелии как об активной метаболической системе. Вырабатывающиеся в нем биогенные субстанции поддерживают сосудистый гомеостаз за счет модулирования тонуса сосудов, а также регулируют воспалительные и репаративные процессы в ответ на локальное повреждение [11,45,247].

В условиях острого воспалительного стресса, сопровождающегося микробным воздействием и нарушением кровоснабжения тканей, происходит оксидативный "взрыв", который повреждает стенку эндотелия. В первую очередь это способствует изменению выработки медиаторов (вазоконстрикторов и

вазодилататоров), дисбаланс которых способствует сосудистой дистонии и усугубляет повреждение воспалительно-измененных тканей [49,67,232,233].

Отдельные исследования [89,268] доказывают, что стойкие нарушения перфузии тканей внутренних половых органов при воспалении сопровождаются изменением выработки эндотелием сосудов биохимических маркеров, что позволяет рассматривать его как универсальное проявление воспалительного процесса.

Нами выявлено, что у пациенток с острым эпизодом ВЗОМТ в начальный период заболевания на фоне повышения медиаторов воспаления ИЛ-1β и TNFα в 2,9 раза повышался синтез эндотелием молекул адгезии -sICAM-1($p<0,05$), в 2,7 раза усиливался синтез вазоконстрикторных, вазодилатирующих субстанций и тромбогенных факторов (NO, ЭТ1, ФВ) ($p<0,05$). Одновременно в 2 раза снижался уровень атромбогенного фактора тромбомодулина ($p<0,05$).

Выявленные изменения способствуют появлению тромбогенности в эндотелии и нарушают его сосудодвигательную функцию. Это подтверждалось снижением вазодилатации более 10% вплоть до отрицательных значений, что характеризует парадоксальное сужение сосудов с усилением скорости кровотока в ответ на постокклюзионную пробу ПА с реактивной гиперемией. Процент прироста диаметра ПА у больных с ОВЗОМТ был более чем в 4 раза ниже, чем у здоровых женщин ($p<0,001$). Наличие острой воспалительной реакции с выраженной интоксикацией и вазоконстрикцией способствовало повреждению стенки сосудов и обусловливало увеличение количества ДЭК в периферической крови в 3,9 раза по сравнению со здоровыми женщинами ($p<0,001$). Все это указывает на наличие выраженной эндотелиальной дисфункции. Выявленные нарушения в работе моноклонального слоя эндотелия сосудов приводит к нарушению макро- и микроциркуляции в воспалительно измененных тканях половых органов, что подтверждалось ультразвуковыми и допплерометрическими данными.

По данным УЗИ органов малого таза у всех пациенток в остром периоде ВЗОМТ выявлен эндометрит. У большей части из них (87,4%) обнаружено

вовлечение в воспалительный процесс придатков матки. Это подтверждалось изменениями гемодинамики в маточных и яичниковых артериях. Напряженная резистентность кровотока характеризовалась повышением PI в Ма в 3 раза, IR- в 9,9 раза и снижением S/D отношения в 2 раза по сравнению с показателями здоровых женщин (p<0,001). Несмотря на отсутствие в ряде случаев клинических данных за одновременный воспалительный процесс в придатках матки, в Яа PI более чем в 20 раз, IR более чем в 15 раз оказались выше, а S/D в 2 раза снижалось по отношению к данным здоровых женщин (p<0,001).

Даже при отсутствии бимануальных данных за острое воспаление в придатках матки, происходит изменение перфузии тканей во всех внутренних половых органах. Нарушение кровообращения, отек, диффузная или очаговая воспалительная инфильтрация при остром воспалении с одной стороны способствуют поддержанию аутоиммунных реакций и дисфункции эндотелия, а с другой - способствуют спайкообразованию, которое нарушая архитектонику малого таза, поддерживает и усугубляет болевой синдром и изменения психовегетативных реакций [113,140].

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ, средние значения общего РИБ и среднее значение общего ЧВД у пациенток с ОВЗОМТ были высокими и сопровождались выраженной тревогой. По госпитальной шкале HADS признаки клинически выраженной тревоги наблюдались более чем у половины обследованных женщин. Это сопровождалось высокими уровнями личностной (в среднем 56,1±0,78 баллов) и реактивной тревожности (62,1±1,2 баллов), которые более чем в 2 раза превышали значения здоровых женщин (p<0,05).

Данные ЭЭГ в виде высокоамплитудного, низкочастотного альфа-ритма, склонного к гиперсинхронной активности, а также усиление бета-ритма и тета-активности с появлением медленных дельта-волн объясняют механизм формировния патологических психологических реакций. Исследование ритмограмм обнаружило усиленное симпатическое влияние на модуляцию сердечного ритма с увеличением количества медленных волн второго порядка (VLF) кардиоритма у 77% больных (p<0,05).

Выявленные изменения психовегетативной регуляции, нарушения функции стволово-диэнцефальных структур на фоне выраженной симпатикотонии свидетельствовали о дисбалансе вегетативной и центральной нервной системы. Морфологические доказательства этих повреждений в виде деструкции ядер гипоталамуса были обнаружены проф. С.В. Вдовиным еще в 1980 году. Нарушения центральной и вегетативной регуляции может способствовать срыву адаптивных реакций, а значит «затягивать» течение ВЗОМТ с «выходом» в хронизацию.

Таким образом, на основании проведенного исследования патогенез ОВЗОМТ дополнен новыми знаниями, доказывающими наличие ЭД в патологических реакциях организма в ответ на воспаление в результате попадания во внутренние половые органы высоко вирулентной условно-патогенной флоры в различных вариантах ассоциаций. Эндотелиальная дисфункция, вызванная иммунологическим «взрывом», являясь общепатологической реакцией во всех органах и тканях, обусловливает нарушения функции в других системах организма, в первую очередь ЦНС и ВНС, с формированием патологической функциональной системы, реализующейся на центральном и периферическом уровнях, обладающих взаимоусугубляемыми свойствами, образуя замкнутый «порочный круг». Полученные результаты исследования позволяют предложить модель патогенеза ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста, представленную на рисунке 4.1.

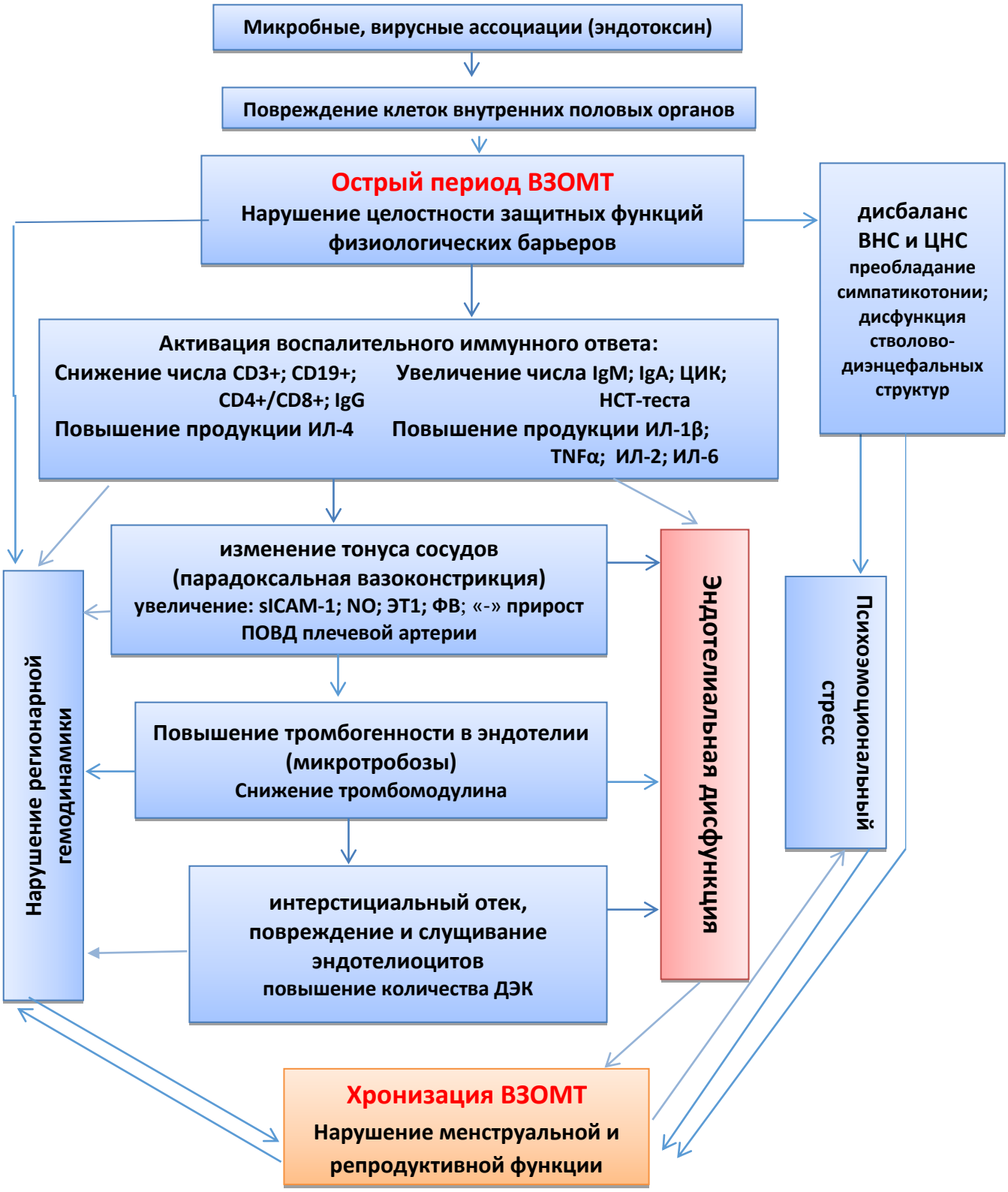


Рисунок 4.1 Модель патогенеза хронизации острого ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста.

Сложность этиопатогенеза ВЗОМТ создает и определенные трудности в лечении. Общепринятая концепция терапии воспалений в органах малого таза включает два этапа. В начале элиминируют повреждающий микробный агент путем назначения антибактериальных или противовирусных препаратов, НПВС, метронидазола, на фоне использования дезинтоксикационной инфузионной терапии и нормализации микробиоценоза влагалища. В настоящее время существуют клинические рекомендации по выбору антибактериальных средств, дозах и оптимальной длительности их применения [111,160,188,189,226,280,316,333]. Тем не менее, приходится признать, что антибиотикотерапия зачастую оказывается не эффективной, что с одной стороны можно объяснить ростом антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [66,78,180,267,343,352], а с другой – изменением состояния эндотелия кровеносных сосудов и нарушением микроциркуляции. Это затрудняет метаболизм между кровью и тканями и, как следствие, приводит к снижению эффективности антибактериальной терапии, что способствует рецидивам ВЗОМТ.

Второй этап в лечении ВЗОМТ направлен на коррекцию метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановление гемодинамики и иммунного статуса, нормализацию гормональной активности и рецептивной функции половых органов, профилактику спайкообразования и рассасывание уже сформированных спаек в малом тазу [21,217,346]. С это целью используется иммуномодулирующая, антиоксидантная, метаболическая терапия, которая оказывает действие на различные звенья патогенеза ВЗОМТ, но требует назначения 4-х и более лекарственных средств. Использование большого количества медикаментозных препаратов разнонаправленного действия повышает медикаментозную нагрузку, приводит к «суммированию» их побочных эффектов и еще большей реализации аутоиммунной и эндотелиальной дисфункции. Это способствует удлинению сроков лечения, повышает его трудоемкость и обеспечивает развитие стойких психовегетативных реакций, что снижает комплаенс пациенток.

Есть мнение, что для снижения медикаментозной нагрузки на современном этапе целесообразно шире использовать физические факторы воздействия в лечении ВЗОМТ [44,79]. Ранее проведенными исследованиями доказана роль физических факторов в улучшении микроциркуляции, иммунном статусе, а также профилактике спайкообразования за счет уменьшения формирования фиброзной ткани [69,237]. Однако традиционно эти технологии в основном используются на этапе отсроченной реабилитации на фоне уже стойких морфофункциональных изменений в виде сформированного спаечного процесса, что, безусловно, является запоздалым, а результаты не соответствуют сделанным затратам и повышают стоимость лечения [27,166,216,282].

Анализ полученных нами данных явился основанием для разработки алгоритма комплексного этапного лечения больных с ОВЗОМТ с применением более эффективных схем антибактериальной терапии с учетом выявленной региональной антибиотикорезистентности и ранним включением преформированных физических факторов воздействия (Схема 4.2).

Учитывая выявленные новые данные патогенеза в виде основополагающей роли функции эндотелия в процессе хронизации ВЗОМТ, для улучшения регионарной гемодинамики и иммунологического профиля, а также уменьшения интерстициального отека и эндотелиальной тромбогенности, на первом этапе комплексного лечения мы предлагаем использовать физические факторы, влияющие на сосудистый компонент воспалительного процесса.

Восстановить скорость кровотока за счет устранения спазма сосудов, улучшить реологические свойства крови и микроциркуляцию возможно с помощью магнитолазерной стимуляции, которая обладает к тому же противовоспалительным и анальгезирующим действием, благодаря нормализации метаболизма в нервных тканях, снижению отечности в области нервных окончаний и активизации продукции эндорфинов и опиатов, а также иммуномодуляции. Лазеромагнитное воздействие стимулирует репаративные процессы за счет активизации метаболизма клеток, пролиферации фибробластов, синтеза белков и коллагена, неоваскуляризации тканей [26,87,91,172]. Кроме того,

данный вид физической энергии вызывает генерализованную реакцию организма (активацию желез внутренней секреции, иммунной системы и микроциркуляции), нормализует тонус центральной и вегетативной нервной системы (развивается системный вегетативный ответ в виде относительного ослабления активности симпатической системы и возрастания ваготонии, что создает антиишемический эффект) [7,8,128]. Низкоинтенсивное инфракрасное излучение в диапазоне длин волны 0,85 -1,3 мкм проникает в биологические ткани на глубину до 6-7 см и преимущественно поглощается в организме молекулами воды, кислорода, а также некоторыми ферментами [3,73,130].

Учитывая данные обстоятельства, нами предложено подведение излучателя непосредственно к очагу воспаления - в задний свод или боковые своды влагалища в проекции биологически активных точек. Стимуляция выбранных точек обеспечивает быструю передачу импульсов в центральную нервную систему и обусловливает седативное и анальгезирующее действие процедуры [79]. Для подведения энергий использовалась влагалищная насадка с полупроводниковым лазером с длиной волны 0,85 мкм и мощностью 7 мВт. Одновременно с лазерным воздействием через те же излучатели генерировалось постоянное магнитное поле с магнитной индукцией 15 мТл.

Необходимо подчеркнуть момент воздействия - 2-й день от начала лечения, когда после старта медикаментозной терапии, способствующей резкому подавлению микробной флоры за счет антибиотиков, уменьшению отека и болевого синдрома за счет НПВС и устранению гиповолемии путем инфузий предлагается добавить ФТЛ. Слабые энергии, применяемые в данной методике, способны дать наибольший лечебный эффект при наименьшей нагрузке на организм за счет применения физических факторов в импульсном режиме генерации энергии с низкой частотой. В таком случае ритмическая дискретность физического фактора резонансно настраивает механизмы адаптации пациентки и формирует соответствующий ритм активности биологических тканей, органов и систем, и, следовательно, позволяет избежать при лечении энергетической перегрузки организма на фоне еще не купированного полностью воспаления.

Процедуры проводились ежедневно в течение 10 минут. Всего на курс лечения проводилось 5-7 процедур. Известных противопоказаний к проведению лазеромагнитотерапии в основной группе не встречалось.

Для купирования психовегетативных нарушений, повышения адаптационного потенциала организма в целом, снижения выраженности болевого синдрома и повышения социальной активности пациенток с ОВЗОМТ в комплекс лечения включено цветоимпульсное воздействие.

Цветоритмотерапия представляет собой воздействие импульсами электромагнитного излучения видимой области спектра через зрительный анализатор на организм человека. Установлено, что цвета оказывают избирательное действие на возбудимость корковых и подкорковых нервных центров и тем самым модулируют различные психоэмоциональные реакции в организме. Существует взаимодействие между цветовым зрением и ВНС, в том числе гипоталамусом, который, как известно, играет интегрирующую роль в деятельности физиологических и психических функций организма [205].

Доказано, что ядра передней гипоталамической области, тесно связанные с нейрогипофизом, имеют отношение к интеграции парасимпатической нервной системы, а ядра задней гипоталамической области, примыкающие к ретикулярной формации, - к интеграции симпатической нервной системы. Зрительные проводящие пути анатомически тесно связаны со всеми этими структурами [85].

Положительное воздействие цветоимпульсной терапии на психоэмоциональное состояние женщин доказано рядом исследований, направленных на изучение влияния цвета на психоэмоциональные и вегетативные нарушения у женщин с синдромом потери плода, олигоменореей, у пациенток в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта, дисциркуляторной энцефалопатией и при гипертонической болезни [2,41,243,246,271]. Цветоимпульсное воздействие на зрительные анализаторы осуществляется через специальные очки со светоизлучающими диодами.

В цветоимпульсной терапии используются стимулирующие цвета (красный, оранжевый, желтый) и седативные (зеленый, синий). Стимулирующие цвета

оказывают психостимулирующий, антидепрессивный, антиастенический, психотропные эффекты, в то время как для седативных цветов характерны релаксационный, снотворный, анксиолитический варианты ответов [213,238]. Кроме того, цвета оказывают влияние на деятельность вегетативной нервной системы. Так, сине-зеленый спектр стимулирует парасимпатический отдел ВНС, а красно-желтый – симпатический. Ритмическая подача светового импульса нормализует биоритмы всего организма [103].

Цветоритмотерапия и лазеромагнитотерапия проводились аппаратно-программным комплексом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», разработанным ЗАО «Янинвест» (г. Москва), в помещении, отвечающим санитарно-эпидемическим требованиям СанПиН 2.1.3.2630-10 [193].

Выявленные особенности психо-эмоционального состояния, выраженность болевого синдрома, вегетативная дисфункция, нарушение работы эндотелия и системы иммунитета у пациенток в остром периоде ВЗОМТ обусловило сочетанное применение цветоритмотерапии и лазеромагнитного воздействия, которые в совокупности оказывают положительное влияние на основные патогенетические звенья развития ВЗОМТ. В результате такого применения создаются условия для плавного и непрерывного перехода интенсивного лечебного воздействия к реабилитационному, что позволяет избежать формирование стойких морфо-функциональных нарушений в малом тазу и хронизации ВЗОМТ.

В настоящее время одним из наиболее востребованных физиотерапевтических методов лечения в гинекологии, в том числе и при ВЗОМТ является кавитация полости матки с использованием низкочастотного ультразвука. Этот способ применяется в комбинации с лекарственными препаратами (антибактериальными, антисептическими, иммуномодулирующими) [53,55,148]. Кавитирование ультразвуком полости матки обладает бактерицидным, противовоспалительным, анальгезирующим, гипосенсибилизирующим, иммуномодулирующим действием [47,169,254].

Данный метод физиотерапевтического воздействия нами использован после стационарного этапа лечения пациенток с ОВЗОМТ для дальнейшей профилактики спайкообразования и улучшения рецепции эндометрия. В качестве кавитирующего раствора выбран бовгиалуронидазы азоксимер (Лонгидаза®) 3000 МЕ в 100 мл 0,9% NaCl (в 1-й и 5-й день), обладающий протеолитической активностью пролонгированного действия, а также иммуномодулирующим и умеренно выраженным противовоспалительным свойством. В случае бактериальной контаминации на 2-й, 3-й и 4-й день кавитировался раствор Дезоксирибонуклеат натрия (Деринат®) 5 мл в 100 мл 0,9% NaCl, обладающий противовоспалительным, иммуномодулирующим, репаративным, регенерирующим действием. При выявленной количественной нагрузке на ВПЧ 10^3 и более копий/эп.клеток и/или герпес-вирусной контаминации кавитировался антиоксидант с иммуномодулирующим действием: Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинином (Имунофан®) 50 мкг в 100 мл 0,9% NaCl. Частота ультразвуковых колебаний составляла 25 кГц, а уровень - 50-70 единиц, объем инфузии 200-300 мл. Длительность процедуры 3-4 минуты. Внутриматочное орошение растворами, озвученными низкочастотным ультразвуком (НЧУЗ) выполнялось аппаратом «Фотек АК-101» (РФ).

Доказанную роль в контаминации полости матки патогенной и условно-патогенной флорой играет ХНЦ. В работе Лемякиной Е.В. [124] показано, что даже при устранении условно-патогенных микроорганизмов и патогенной флоры, воспалительная цитологическая картина (II класс мазка по Pap-smear test) и вялотекущий воспалительный процесс в шейке матки по данным кольпоскопии сохранялись в 31,2% случаев, что было обусловлено наличием SNP мутации в гене TLR6 (Ser249Pro). Поэтому у пациенток с длительно существующим ХНЦ в комплекс лечения был дополнительно включен лазерный фотофорез с бальнеологическим средством «Эльтон»-гель [202].

Бальнеологическое средство «Эльтон» является нелекарственным средством (ТУ 13-01-03-44-98), разрешённым к применению заключением ГСЭС РФ № 34.12.01.936.П. 000295.04.04, 2004-04-13 от ВолгГМУ в качестве

бальнеологического средства. Средство оказывает обезболивающее, противовоспалительное, биостимулирующее, ранозаживляющее и кератопластическое, антиоксидантное, иммуномодулирующее действия [51,260]. Лазерное излучение оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, улучшает микроциркуляцию и стимулирует репаративные процессы [124,130].

Облучение проводилось гинекологической насадкой на аппарате «Мустанг-024» (НПЛЦ Техника) ежедневно по 3 минуты, начиная в первую фазу менструального цикла в течение 10 дней. Длина волны составляла 0,9 мкм, импульсная мощность 5 Вт, частота следования импульса 600 Гц. Известных противопоказаний к проведению лазеротерапии у пациенток не было.

Комплексное воздействие бальнеологического средства «Эльтон» и лазерного излучения способствует возникновению синергетического эффекта за счет существенного усиления микроциркуляции, повышения проницаемости эпителия и ускорения диффузии лекарственного средства в месте воздействия, что повышает эффективность терапии и предупреждает рецидивирование процесса [124,139].

Таким образом, предложенный алгоритм комплексного этапного лечения больных с ОВЗОМТ с ранним включением преформированных факторов воздействия может оказать влияние с позиции целостного организма, учитывающий изменения, возникающие на системном и локальном уровнях.

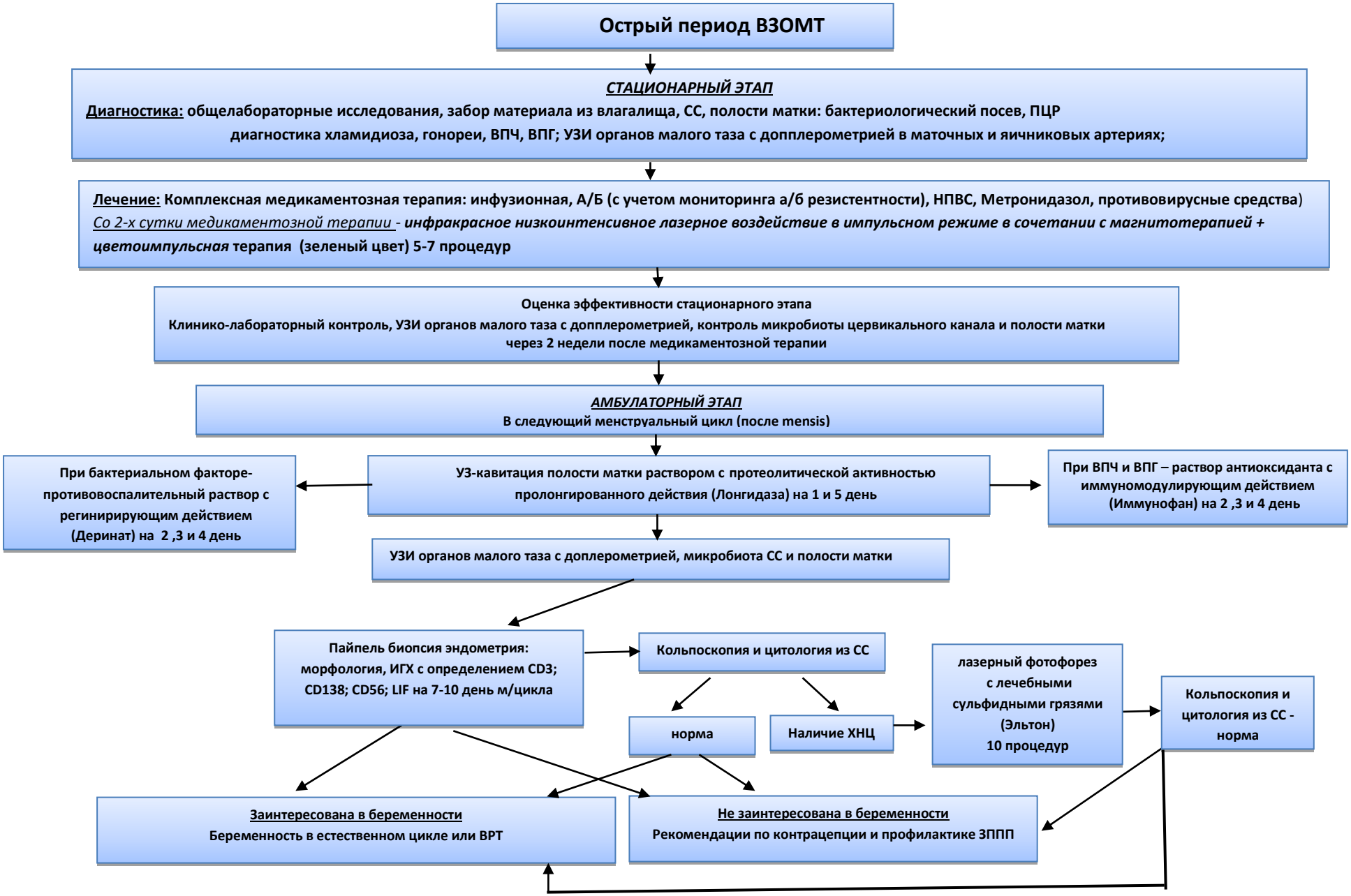


Рисунок 4.2. Алгоритм комплексного этапного лечения больных с ВЗОМТ

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С ОВЗОМТ

Всем больным при поступлении в стационар проводилась комплексная инфузионная, антибактериальная, противопротозойная, противовоспалительная терапия согласно клиническим рекомендациям и приказу МЗ РФ № 532н. Инфузионная, дезинтоксикационная терапия проводилась в объеме инфузий не менее 2000 мл с использованием сбалансированных кристаллоидных растворов (плазмалит, стерофундин, стабизол, р-р Рингера, 0,9% NaCl) под контролем диуреза. Согласно проведенному мониторингу антибиотикорезистентности доминирующих микроорганизмов, антибактериальным препаратом выбора был Левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки внутривенно 5-7 дней, далее 0,5 г 1 раз в сутки перорально (7 дней), или Офлоксацин 0,4 г 2 раза в сутки внутривенно 5-7 дней, далее 0,4 г 2 раза в сутки перорально (7 дней) в сочетании с Амикацином 0,5 г 2 раза в сутки в/м 7 дней. Общая продолжительность антибиотикотерапии была не менее 14 дней.

Учитывая наличие бактериоидов и энтеробактерий в половых путях, в терапию включался Метронидазол 0,5 г 3 раза в сутки внутривенно 2 дня с переходом на таблетированные формы 0, 5 г 3 раза в день до 7 дней.

Стойкая болевая импульсация является существенным стрессовым фактором, что приводит к чрезмерному раздражению лимбических и ретикулярных структур. Для ее купирования всем пациенткам назначались НПВП: Диклофенак в/м в дозе 75 мг (1 ампула) 2 раза в день 1 день, затем 75 мг (1 ампула) 1 раз в день 5 дней.

Пациенткам группы сравнения на 4-5 сутки от начала медикаментозного лечения, назначалась физиотерапия в виде 5-7 процедур ВЛОК или УФО-крови. В основной группе лечение проводилось по разработанному алгоритму с назначением ФТЛ по оригинальным методикам со 2-го дня комплексной терапии.

5.1 Эффективность первого (стационарного) этапа лечения в группе сравнения

5.1.1 Клиническая характеристика больных группы сравнения после стационарного этапа лечения

Оценка результатов стационарного этапа лечения выполнена на 7-е сутки от его начала. Болевой синдром купировался у 131 (72,8%) пациенток группы сравнения (p<0,001), а температурная реакция нормализовалась у всех пролеченных (p<0,001) (таб.5.1).

Таблица 5.1 Клиническая характеристика пациенток группы сравнения в процессе стационарного этапа лечения

Показатели	Группа сравнения (n=180)		*p
	При поступлении	После стационарного этапа лечения	
Боли внизу живота	180 (100%)	127 (70,6%)	<0,05
Температура тела выше 37,5°С	180 (100%)	0 (0%)	<0,001
Симптомы раздражения брюшины (локально)	1 (1,25%)	0 (0%)	<0,001
Патологические выделения из половых путей	180 (100%)	38 (21,1%)	<0,05
Отек слизистой влагалища и шейки матки	71 (39,4%)	0 (0%)	<0,001
Гиперемия слизистой влагалища и шейки матки	112 (62,2%)	26 (14,4%)	<0,05
Сукровичные выделения из цервикального канала	73 (40,5%)	48 (26,7%)	<0,05
Гнойные выделения из цервикального канала	107 (59,5%)	0 (0%)	<0,05
Увеличение матки	180 (100%)	43 (23,9%)	<0,05
Болезненность матки	180 (100%)	36 (20%)	<0,05
Болезненность тракций шейки матки	180 (100%)	58 (32,2%)	<0,05
Увеличение придатков матки	154 (85,6%)	31 (17,2%)	<0,05
Болезненность придатков матки	154 (85,6%)	56 (31,1%)	<0,05

*статистически значимые различия между показателями до и после лечения

К концу стационарного этапа лечения общее состояние обследованных пациенток группы сравнения было удовлетворительным (χ^2=124.2, p<0,001). Обложенность языка выявлена только у 6 (3,3%) человек (χ^2=47,18, p<0,001). При нормальных цифрах АД асимметрия АД в пределах 20±7,9 мм.рт.ст.

отмечалась у 172 (95,6%), что указывало на сохраняющуюся сосудистую дистонию.

Пальпаторно сохранялась локальная болезненность в нижних отделах над лоном и на стороне пораженных придатков матки в случае их вовлечения у 46 (25,6%) пациенток (χ^2=10,92, p<0,001). Симптомов раздражения брюшины не было обнаружено. Признаки цервицита сохранялись у 74 (41,1)% обследованных (p<0,05) (χ^2=64,0, p<0,001). Бимануальное влагалищное исследование выявило отсутствие увеличения матки и ее болезненности при исследовании у 80% пациенток (χ^2=58,0, p<0,001).

Лабораторные показатели в конце стационарного этапа лечения характеризовались снижением общего количества лейкоцитов в 1,6 раза (8,4±0,6 х 10^9), палочкоядерных форм в лейкоцитарной формуле в 1,7 раза (7,1±0,8%) (p<0,05). Юных форм нейтрофилов обнаружено не было. Лейкоцитоз с нейтрофилезом сохранялся у 6 (3,3%). Отмечалось некоторое снижение СОЭ, которое составило в среднем 10,2±0,4 мм/ч. ЖДА I степени (106±5,2 г/л) сохранялась у 23 (12,8%), а С-реактивный белок был положительным выше 5мг/л у 119 (66,1%) пациенток (p<0,05). В общих анализах мочи белок в концентрации не более 0,066 ‰ сохранялся у 8 (4,4%) больных.

Анализ гемостазиологических показателей выявил снижение за время лечения уровня фибриногена в 1,3 раза (p<0,05), но нормализации показателей, как видно из таблицы, не происходило (таб. 5.2). Из представленных данных видно, что у пациенток группы сравнения, несмотря на проведенное лечение, сохранялись достоверные изменения параметров сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза (p<0,05), что свидетельствует о сохранении гиперкоагуляции и характерно для продолжающейся стадии острого воспалительного процесса.

Таблица 5.2 Параметры коагулограммы у больных группы сравнения на этапе стационарного лечения

Параметры	Группа сравнения n=180		Контрольная группа n=50
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	
Количество тромбоцитов (х10^9/л)	183,9±10,1**	196,3±9,8**	258,5±8,4
Фибриноген (г/л)	6,3±0,7*,**	4,9±0,1*	3,84±0,7
ПВ (сек.)	8,7±0,7*,**	10,2±0,1*,**	12,7±0,3
АЧТВ (сек.)	30,2±0,74*,**	38,7±0,69*,**	45,12±0,29
РФМК (мг/100 мл)	7,2±0,6*,**	5,9±0,4**	3,1±0,4
Время свертывания крови (мин)	5,1±0,4*,**	6,4±0,3*,**	7,6±0,5

*p>0,05 между показателями до и после лечения; **p<0,05 между группой сравнения и группой контроля

Таким образом, проведенная традиционная терапия пациенткам группы сравнения не оказала значительного влияния на клинические проявления заболевания.

5.1.2 Состояние микробиоты цервикального канала и полости матки у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения.

Оценка инфицированности половых органов у женщин группы сравнения проводилась через 2 недели после окончания медикаментозной терапии. Биоценоз влагалища характеризовался преобладанием промежуточного типа мазка у 53,9% и дисбиоза у 31,7% пациенток (рис. 5.1).

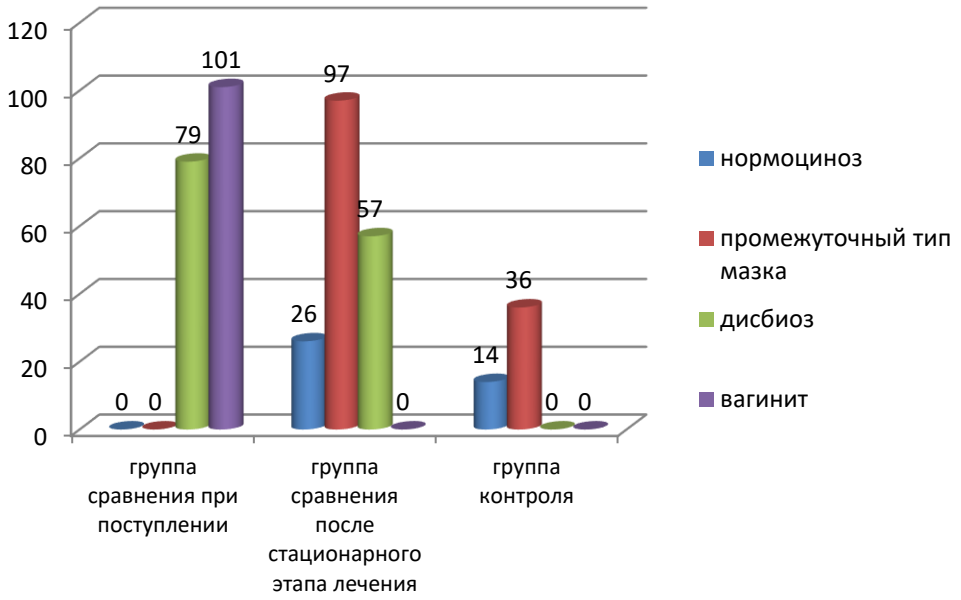


Рисунок 5.1 Биотопы влагалища у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения.

Микроскопическое исследование влагалищного отделяемого выявило сохраняющуюся значимую контаминацию условно-патогенной флоры при дефиците *Lactobacillus spp*. (χ =13.74, p<0,001), содержание которых после 1-го этапа лечения составило 66,1%, при этом контаминацией >10^4 была лишь в 17,2% случаев (χ^2=15,34, p<0,001; ОШ 4.18 95%ДИ 1.97;8.87) (таб. 5.3).

Бактериологическое исследование цервикальной слизи выявило снижение частоты встречаемости условно-патогенной флоры (таб.5.4). Так, доминирующие микроорганизмы: *E. coli* 10^{3-4} КОЕ/мл и *Eubacterium spp.* обнаружены в 83(34,5%) и 62(25,8%) изолятах. Контаминация *Staphylococcus spp.* более 10^{1-4} КОЕ/мл выявлялась в 74 (30,8%), а более чем 10^5 КОЕ/мл - в 34 (14,2%) образцах. *Enterococcus spp.* более 10^{1-4} КОЕ/мл высевался у 57 (23,8%), а высокая степень обсеменения (10^5 КОЕ/мл) обнаруживалась у 14 (5,8%) пациенток (χ^2=10.1, p<0,001; ОШ 2.27 95%ДИ 1.44;8.43). При этом *Lactobacillus spp.* в умеренной концентрации (10^4 КОЕ/мл) выявлялись в 101 (42,1%) случае (χ^2=11.24, p<0,001; ОШ 4.33 95%ДИ 2.20;10.31).

Из представленных данных следует, что несмотря на проведенную антибактериальную и противопротозойную терапию в 26 (14,4%) образцах из цервикального канала и 5 (8,3%) из полости матки сохранялись *Klebsiella spp.,* а в 22 (12,2%) и 20 (11,1%) изолятах обнаруживались соответственно *Gardnerella vaginalis* (χ^2=5,12, p<0,05) и *Bacteroides spp.* (χ^2=5,29, p<0,05).

Сочетание бактериальной флоры, ВПГ и ВПЧ в концентрации более 10^3 копий/эп.клеток сохранялось у 23(24,5%) пациенток группы сравнения (χ^2=5,72, p<0,05), а *Mycoplasma genitalium* обнаружено не было (p<0,05). Следовательно, медикаментозная терапия не оказала существенного санационного эффекта, а сохраняющаяся контаминация половых путей условно-патогенной флорой может явиться фактором поддержания подострой фазы воспаления.

Таблица 5.3. Микробиоценоз влагалища пациенток группы сравнения после комплексной медикаментозной терапии

Микроорганизмы	Группа сравнения (n=180)				Группа контроля (n=50)	
	при поступлении		после стационарного этапа лечения			
	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота
<u>Enterobacteriaceae:</u>						
Escherichia coli	$10^1 – 10^4$	41(22,8%)	$10^1 – 10^4$	19 (10,6%)**	0*	0*
	$\geq 10^5$	71(39,4%)	$\geq 10^5$	0**	0*	0*
Proteus mirabilis	$\geq 10^5$	16 (8,9%)	$\geq 10^5$	5(2,8%)**	0*	0*
Klebsiella spp.	$10^1 – 10^4$	25(13,9%)	$10^1 – 10^4$	0**	0*	0*
	$\geq 10^5$	7(3,9)	$\geq 10^5$	0**	0*	0*
Staphylococcus spp.	$\geq 10^5$	109 (59,4%)	$\geq 10^{1-4}$	12 (6,7%)**	$10^1 – 10^4$	28 (56%)*
Enterococcus spp.	$\geq 10^5$	33 (18,3%)	$\geq 10^{1-4}$	14(77,8%)**	$10^1 – 10^4$	3 (6%)*
Gardnerella vaginalis	$10^1 – 10^4$	72 (40%)	$10^1 – 10^4$	10 (5,6%)**	0*	0*
	$\geq 10^5$	42 (23,3%)	$\geq 10^5$	0	0*	0*
Candida albicans	$10^1 – 10^4$	45(25%)	$10^1 – 10^4$	15(8,3%)**	0*	0*
Trichomonas vaginalis	$10^1 – 10^4$	10(5,6%)	$10^1 – 10^4$	0**	0*	0*
Lactobacillus spp.	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^4$	0 0 0	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^4$	0 31(17,2%)* 88(48,9%)*	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^4$	5 (10%)* 5(10%)* 40(90%)*

*p<0,001- отличия группы контроля от группы сравнения; **p<0,05- отличия в группе сравнения до и после лечения

Таблица 5.4 Степень обсемененности микроорганизмами цервикального канала и полости матки у пациенток группы сравнения после первого этапа лечения

Микроорганизмы КОЕ/мл	Группа сравнения при поступлении n=180		Группа сравнения после стационарного этапа лечения n=180		Группа контроля n=50	
	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=50	Образцы из полости матки n=50
Lactobacillus spp.						
10^6 - 10^8	0	0	0	0	45 (90%)*	45 (90%)*
10^4 - 10^6	17 (9,4%)	10(16,7%)	85 (47,2%)	16(26,7%)	5 (10%)	5 (10%)
< 10^4	163 (90,6%)	50(83,3%)	95(52,8%)	44(73,3%)	0	0
Staphylococcus spp.						
10^1 – 10^4	29 (16,1%)	31(51,7%)	52 (28,9%)**	22(36,7%)**	8 (16%)	4 (8%)
$\geq 10^5$	80 (44,4%)	29(48,3%)*	21 (11,7%)**	13(21,7%)**	0	0
Eubacterium spp.						
10^1 – 10^4	82(45,6%)	20(33,3%)	46(25,6%)	16(26,7%)	42(84%)*	39(78%)*
$\geq 10^5$	0	0	0	0	8(16%)*	11(21%)*
Enterococcus spp.						
10^1 – 10^4	12(6,7%)	18(30%)	32(17,8%)**	11(18,3%)**	3(6%)**	0
$\geq 10^5$	49(27,2%)	15(25%)	8(4,4%)	6(10%)	0	0
Escherichia coli						
10^1 – 10^4	54 (30%)	25(41,6%)	65 (36,1%)**	18(30%)**	0	0
$\geq 10^5$	38(21,1%)	12(20%)	0	0	0	0
Klebsiella spp.						
10^1 – 10^4	26(14,4%)	6(10%)	19(10,6%)**	4(6,7%)**	0	0
$\geq 10^5$	18 (10%)	2(3,3%)	7(3,9%)**	1(1,7%)**	0	0
Proteus mirabilis						
10^1 – 10^4	12(6,6%)	6(10%)	8(4,4%)**	4(6,7%)**	0	0
$\geq 10^5$	4(2,2%)	1(1,7%)	0	0	0	0
Corinebacterium spp.						
10^1 – 10^4	6(3,3%)	2(3,3%)	0	0	2(4%)	0
$\geq 10^5$	0	0	0	0	0	0

Bacteroides spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	 14(7,8%) 11(6,1%)	 3(5%) 2(3,3%)	 10(5,6%)** 5(2,8%)**	 2(3,3%)** 3(5%)**	 0 0	 0 0
Pseudomonas spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	 9(5%) 6(3,3%)	 2(3,3%) 1(1,7%)	 4(2,2%)** 0	 0 0	 0 0	 0 0
Gardnerella vaginalis $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	 12(6,7%) 19(10,6%)	 3(5%) 2(3,3%)	 27(15%)** 8(4,4%)	 5(8,3%)** 0	 0 0	 0 0
Candida albicans $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	 4(2,2%) 2(1,1%)	 1(1,7%) 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0

Примечание: - процентное соотношение относительно количества изолятов, выделенных из цервикального канала и полости матки.
* $p<0,001$ - отличия группы контроля от группы сравнения;** $p<0,05$ - отличия группы сравнения после 1-го этапа лечения;

5.1.3 Иммунологический статус пациенток группы сравнения после первого этапа лечения.

В результате лечения абсолютное количество CD4+ и CD8+ клеток у пациенток группы сравнения увеличивалось в 1,3 раза, но, тем не менее, было ниже, чем в группе контроля (p<0,05). Соотношение клеток CD4+/CD8+ увеличилось относительно исходного уровня в 1,2 раза, однако было достоверно ниже показателя здоровых женщин (p<0,05) (рис.5.2).

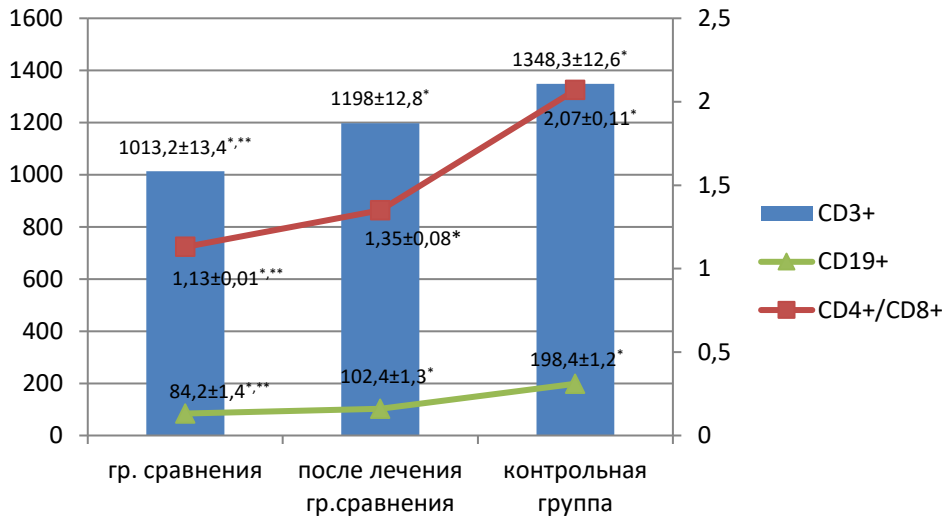


Рисунок 5.2 Динамика показателей клеточного иммунитета у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения (*p<0,05- различия показателей группы сравнения и контрольной группы; **p<0,05-различия показателей в группе сравнения до и после лечения).

Отмечалось достоверное увеличение абсолютного числа В-лимфоцитов (CD19+) по отношению к показателям до лечения, но все же их уровень оставался в 2 раза ниже чем у здоровых женщин (p<0,05).

Повышение концентрации в сыворотке крови IgG было недостоверным и не достигало показателей здоровых женщин (p>0,05) (рис. 5.3)

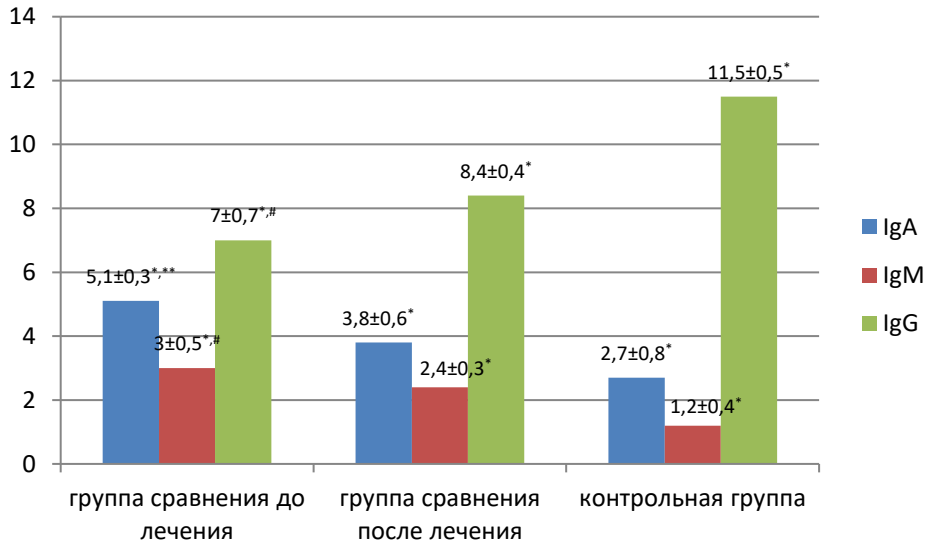


Рисунок 5.3 Динамика показателей гуморального звена иммунитета пациенток группы сравнения на фоне первого этапа лечения в г/л (*p<0,05- различия показателей группы сравнения и контрольной группы; **p<0,05-различия показателей в группе сравнения до и после лечения; #p>0,05- различия в группе сравнения до и после лечения)

Обнаружено достоверное снижение концентрации IgA (p<0,05) и незначительное снижение IgM (p>0,05), показатели которых, в тоже время превышали в 1,5- 2 раза значения женщин из группы контроля (p<0,05).

Имело место повышение фагоцитарной активности до 72,2±1,5%, что было выше исходных значений (57,6±3,6%), но не достигало показателе здоровых обследованных (93,1±1,2%) (p<0,001). Это сопровождалось снижением значений спонтанного НСТ-теста до 10,8±1,6% и ЦИК до 68,6±1,3 МЕ/мл по отношению к исходным данным - 14,3±242% и 84,2±2,3 МЕ/мл соответственно (p<0,001).

Анализ цитокинового профиля пациенток группы сравнения в ходе первого этапа лечения выявил снижение цитокинов (p<0,05). Так, концентрация ИЛ-1β снижалась в 1,2 раза, однако у 26 (28,8%) больных отмечались его значения >100 пг/мл (p<0,05). Сывороточное содержание TNFα<100 пг/мл обнаружено лишь у 28 (31,1%) пролеченных, что в 2,5 раз меньше, чем в группе здоровых (p<0,05) (таб.5.5)

Таблица 5.5. Изменение концентрации цитокинов у пациенток группы сравнения в динамике первого этапа лечения.

Показатель, Me [Q1-Q3] пг/мл		TNFα	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-2	ИЛ-4
Контрольная группа, n=20		77,3 [65-218]	51,9 [39-71]	9 [5-21]	10,03 [50-161]	67 [61-82]
Группа сравнения, n=90	При поступлении	195,2 [171-358]	97,8 [87-218]	81,8 [65-501]	60,2 [44-408]	175 [155-230]
	После стационарного этапа лечения	141,3 [97-205] *	82,6 [43-151] *	34,2 [24-307] *	51,9 [33-291] *	125 [105-193] *

*p<0,05 в сравнении с предыдущим исследованием

Уровень ИЛ-6 менее 20 пг/мл после лечения регистрировались лишь у 19(21,1%) пациенток (p<0,05). Сывороточный уровень ИЛ-2 снизился в 1,5 раза от исходных значений (p<0,05). Снижение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 также было достоверным (p<0,05).

Таким образом, общепринятый подход в терапии больных с ОВЗОМТ не вызвал существенной положительной динамики в состоянии клеточного и гуморального иммунитета к концу стационарного этапа лечения.

5.1.3 Изменения функции эндотелия у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения.

Оценка функции эндотелия после проведенного медикаментозного лечения у пациенток группы сравнения выявила снижение содержания NO в сыворотке крови в 1,5 раза по сравнению с указанным показателем до начала лечения, однако с такой же разницей он превышал значения группы контроля (p<0,001). Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови практически не изменялся и 2,5 раза превышал показатели здоровых женщин (p<0,001) (таблица 5.6).

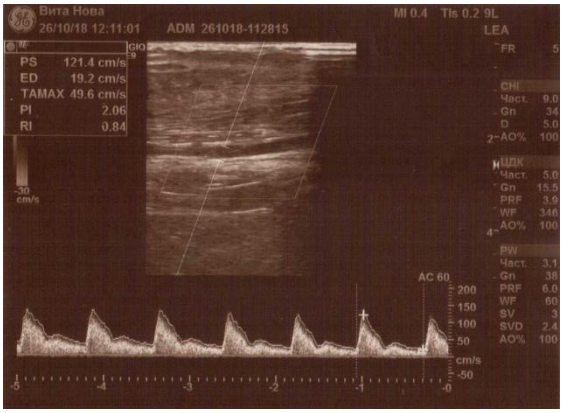
Таблица 5.6 Динамика показателей функции эндотелия у пациенток группы сравнения после первого этапа лечения.

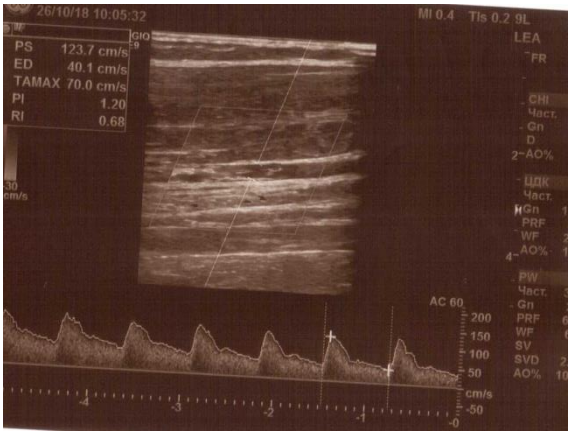
Показатели	Группа сравнения при поступлении (n=180)	Группа сравнения после стационарного этапа лечения (n=180)	Контрольная группа (n=50)
NO(мкмоль/л)	12,2±0,32*	8,2±0,26*,**	4,87±1,3*
i-NOSнг/мл	2,3±0,1*	1,9±0,17**,*	0,1±0,03*
Тромбомодулин (пг/мл)	57,2± 3,8*	65,8±4,1*,#	86,4 ± 5,7
Эндотелин-1 (pg/ml)	1,1±0,12*	1,0±0,11*,#	0,4±0,03*
sICAM-1 (пг/мл)	576±28,7*	398±31,4*,**	198±16,1
Фактор Виллебранда (ФВ) в Ед/мл	2,1±0,4*	1,8±0,3*,#	0,92±0,2
ДЭКх10^5/л	24,2±1,64*	10,3±2,4*,**	2,64±1,5*
Диаметр плечевой артерии, в мм	3,9±0,2	3,7±0,4	4,1±0,6
ПОВД, %	-5,4±0,7*	-2,8±0,4*,	22,1±2,6*
V в ПА, см/с	107,08±2,04*	104,04±1,2*,	96,02±1,8*
Vmax в ПА после РГ, см/с	129,9±4,6)*	121,3±3,7*, **	104,2±3,8*

*p<0,001 по сравнению с показателями в контрольной группе; **p<0,001 по отношению к значениям до лечения; # p>0,05 по отношению к значениям до лечения

Уровень тромбогенных субстанций снижался не значительно, а молекул межклеточной адгезии в 1,5 раза и были в 2 раза выше, чем у здоровых женщин (p<0,001). Атромбогенный фактор тромбомодулин, напротив, недостоверно повышался относительно исходных показателей, но оставался в 1,3 раза ниже, чем в группе контроля (p<0,01). Динамика показателя повреждения сосудистой стенки ДЭК на фоне терапии снизился лишь в 2,3 раза, в 4 раза превышая значения здоровых женщин (p<0,001).

Показатель ПОВД плечевой артерии на 7-й день от начала комплексного лечения в группе сравнения возрастал почти в 2 раза, но оставался отрицательным, не достигая значений здоровых обследованных (p<0,001). Подобная сосудистая реакция указывала на сохраняющуюся парадоксальную вазоконстрикцию и выраженную ЭД у пациенток группы сравнения, несмотря на проводимую терапию (рис.5.4).





Исходная скорость кровотока в ПА – V – 121,4 см/с
Исходный диаметр ПА – 0,34 см

Скорость кровотока в ПА после выполнения пробы с РГ - V – 123,7 см/с
Диаметр ПА после выполнения пробы с РГ – 0,31 см

Рисунок 5.4 Ультразвуковая манжеточная проба у пациентки группы сравнения после стационарного этапа лечения

Максимальная скорость кровотока в ПА после проведения постоклюзионной пробы у пациенток группы сравнения относительно исходного ее значения существенно не изменялась и достоверно превышала значения здоровых обследованных ($p<0,001$).

Таким образом, проведенное традиционное лечение не оказало значимого влияния на состояние функции эндотелия, стойкое нарушение которого характеризовалось отрицательными показателями ПОВД, незначительным снижением NO с высоким уровнем ЭТ-1, умеренно высоким количеством ДЭК и незначительной динамикой тромбо- и атромбогенных факторов, существенно превышающих показатели здоровых женщин.

5.1.5 Динамика эхографических параметров органов малого таза у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения.

Выявленные изменения ультразвуковых параметров матки и яичников в динамике представлены в таблицах 5.7 и 5.8. В ходе исследования установлено, что уменьшение размеров тела матки произошло у каждой четвертой пациентки, а утолщение ее стенок сохранялось у каждой второй пациентки ($p<0,05$) (таб. 5.7).

Таблица 5.7 Показатели УЗИ органов малого таза у пациенток группы сравнения после первого этапа лечения

Параметры УЗ-исследования	Группа сравнения при поступлении (n =180)	Группа сравнения после стационарного этапа лечения (n =180)	Контрольная группа (n=50)
Длина матки (мм)	66,55 ± 4,56*,**	64,43 ± 3,17*,**	51,70 ± 4,71**
Ширина матки (мм)	58,61 ± 2,34*,**	54,61 ± 3,28*,**	40,92 ± 1,08**
передне-задний размер матки (мм)	50,40 ± 1,10*,**	49,38 ± 1,28*,**	29,46 ± 0,76**
толщина эндометрия (отек эндометрия) (мм)	12,01 ± 1,04*,**	9,02 ± 1,08*	8,5 ± 0,97**
Неоднородная структура эндометрия	180 (100%)**	64 (35,6%)	0**
Расширение полости матки	168 (93,3%)**	64 (35,6%)	0**
неравномерное снижение эхогенности участков миометрия	168 (93,3%)**	137 (76,1%)	0**
Длина левого яичника (см)	4,13±0,01*,**	3,62±0,07**	2,70±0,20 **
Ширина левого яичника (см)	2,72±0,14*,**	2,41±0,14*,**	2,00±0,11 **
Толщина левого яичника (см)	2,92±0,10*,**	2,06±0,12	1,70±0,10 **
Объем левого яичника (см³)	21,47±0,19*,**	13,73±0,03**	7,90±0,42**
Множественные кистозные включения в строме с неоднородной взвесью в левом яичнике	156 (86,7%)**	21 (11,7%)**	0
Длина правого яичника (см)	4,65±0,21**	3,98±0,18**	2,68±0,28 **
Ширина правого яичника (см)	3,12±0,09*,**	2,86±0,12*	2,73±0,11**
Толщина правого яичника (см)	2,98±0,13**	2,38±0,08*,**	1,91±0,06*,**
Объем правого яичника (см³)	24,07±0,39 **	14,31±0,09 **	8,31±0,52**
Множественные кистозные включения в строме с неоднородной взвесью в правом яичнике	158 (87,8%)**	18 (10%)**	0**
Утолщение левой маточно трубы	160 (88,9%)	36 (20%)**	0**
Утолщение правой маточной трубы	164 (91,1%)	44 (24,4%)**	0**

$^{*}p>0,05$ – статистически незначимые отличия в группе сравнения до и после лечения; $^{**}p<0,05$- статистически значимые отличия в группе сравнения до и после лечения, между группой сравнения после лечения и группой контроля

Отек, неоднородные включения в эндометрии и расширение полости матки устранены у 116 (64,4%) больных. Достоверно уменьшались размеры яичников у 129 (71,7%) пролеченных. Тем не менее, средний объем яичников более чем в 1,5 раза превышал показатели контрольной группы (p<0,05). Обращало на себя внимание отсутствие мелкодисперсных внутри кистозных включений в фолликулярном аппарате у большинства пациенток - 141(78,3%) (p<0,05). Воспалительная же реакция в маточных трубах в виде их утолщения сохранялась у 80(44,4%) больных.

Положительные эхографические изменения подтверждались данными допплерометрии (таб. 5.8)

Таблица 5.8. Гемодинамика в маточных и яичниковых артериях пациенток группы сравнения после первого этапа лечения.

показатели	Группа сравнения при поступлении (n =180)	Группа сравнения после стационарного этапа лечения (n =180)	Здоровые женщины репродуктивного периода по И.А. Озерской (2010г.)
PI в Ма	11,9±1,8*	7,4±1,4**	3,96±0,22*
IR в Ма	9,1±1,3*	6,5±1,2**	0,9±0,01*
S/D в Ма	4,4±1,1*	7,8±0,7**	9,52±1,13*
PI в Яа	12,3±1,9*	8,8±1,4**	0,2±0,41*
IR в Яа	8,2±1,14*	4,3±1,8**	0,54±0,07*
S/D в Яа	2,1±0,5*	2,9±1,3**	4,89±2,1*

*p<0,05 – достоверные отличия результатов до лечения и контрольной группой;**p<0,05 – достоверные отличия результатов до и после лечения в пределах групп

Так, регистрировалось достоверное снижение PI и IR в маточных и яичниковых артериях в 1,5 -2 раза (p<0,05). Это сопровождалось повышением S/D лишь в 1,5 раза (p<0,05). Несмотря на положительную динамику, допплерометрические показатели резистентности кровотока более чем в три раза превышали аналогичные значения здоровых женщин (p<0,05).

Таким образом, полученные данные дают основание утверждать о недостаточной эффективности проводимой терапии у пациенток группы сравнения. Об этом свидетельствуют сохраняющиеся ультразвуковые критерии

воспалительной реакции в половых органах с высокой резестентностью кровотока.

5.1.6 Динамика выраженности болевого синдрома и эмоционально-личностных особенностей пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения

После проведенного первого этапа лечения у пациенток группы сравнения интенсивность боли относительно показателей при поступлении снизилась очень незначительно (таб.5.9). Из представленных в таблице данных видно, что по ВАШ сохранялась высокая интенсивность боли, а средние значения общего рангового индекса боли (РИБ) и среднее значение общего числа выбранных дескрипторов (ЧВД) от показателей до лечения достоверно не различались (p>0,05).

Таблица 5.9 Интенсивность болевого синдрома по данным болевых опросников в группе сравнения после стационарного этапа обследования (M±m)

Показатели	Группа сравнения при поступлении n =180	Группа сравнения после стационарного этапа лечения n =180	P
ВАШ (мм)	74,6±7,1	60,7±6,23	p>0,05
РИБ	24,6±1,4	20,7±1,8	p>0,05
ЧВД	12,4±1,5	10,5±1,3	p>0,05

По шкале HADS упорный болевой синдром обусловил сохранение тревоги за счет субклинически выраженного ее уровня у каждой второй пациентки (p<0,05) (рис. 5.5). Следует отметить, что признаки клинически выраженной тревоги наблюдались в 6,3 раза реже, а субклинический уровень депрессии и клинически выраженная депрессия также достоверно снижались (p<0,05). Отмечалось незначительное снижение уровня личностной и реактивной тревожности (рис.5.6). Уровень личностной тревожности снизился лишь на 7,4%, а показатель

реактивной тревожности уменьшился только на 5,4% (p<0,05) и соответствовал верхнему уровню умеренной тревожности.

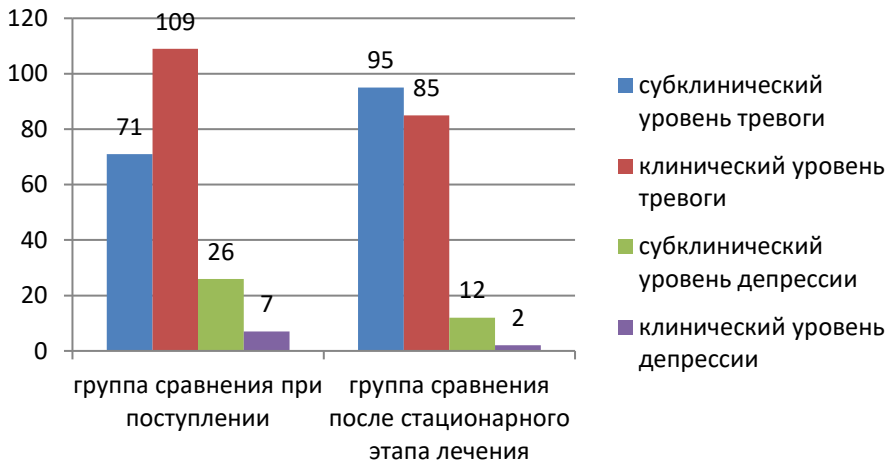


Рисунок 5.5. Распределение уровней тревоги и депрессии у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения.

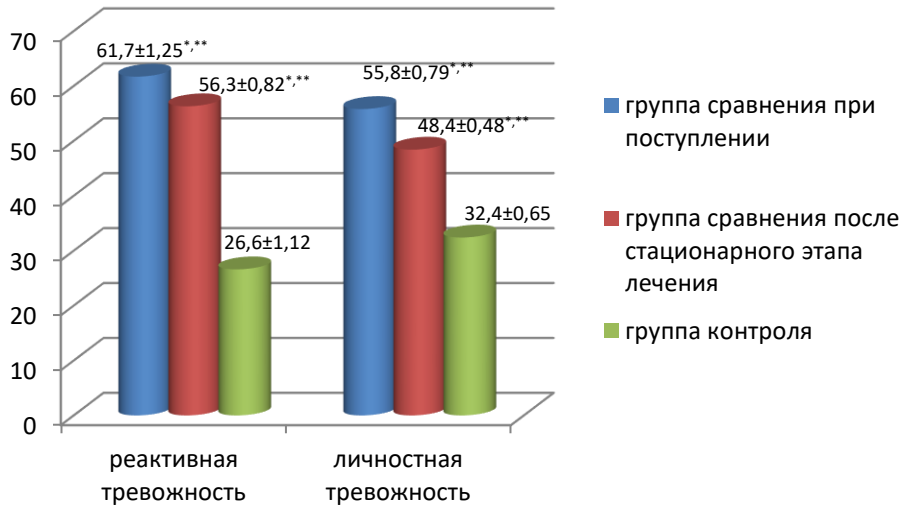


Рисунок 5.6 Показатели уровней личностной и реактивной тревожности в группе сравнения после стационарного этапа лечения. (*p<0,05 -различия в группе сравнения до и после лечения; **p<0,05- различия группы сравнения и группы контроля).

Полученные значения не достигали показателей группы контроля, что говорит об отсутствии существенного влияния на психоэмоциональное состояние пациенток после проведенного лечения.

5.1.7 Динамика изменения центральной и вегетативной нервной системы у пациенток группы сравнения после стационарного этапа лечения.

На фоне проводимого лечения отмечалось некоторое изменение картины ЭЭГ (рис.5.7, 5.8). Амплитуда альфа-волн снизилась в 1,2 раза, в то время как их частота практически не изменилась и составила 9,79±0,1 Гц (p<0,05).

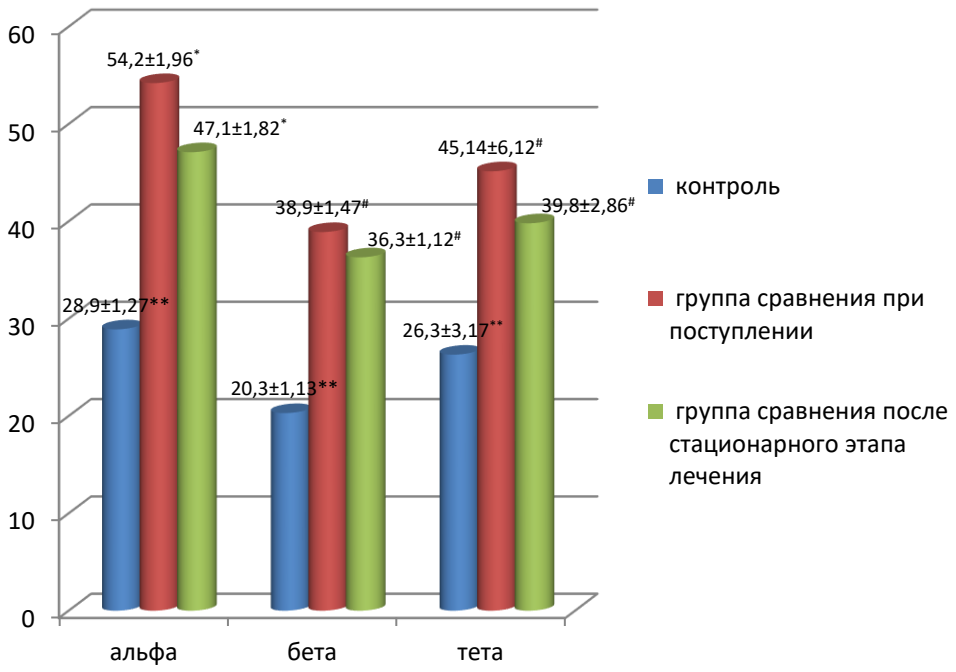


Рисунок 5.7 Динамика амплитуды альфа-, бета и тета-волн у пациенток группы сравнения после первого этапа лечения в мкВ (*p<0,05- различия в группе сравнения до и после лечения; **p<0,05- различия группы сравнения и группы контроля; #p>0,05 –различия в группе сравнения до и после лечения).

Амплитуды бета- и тета-ритма недостоверно уменьшились после лечения, частота же тета-ритма несколько увеличилась (p<0,05). Тета-ритм наблюдался у 103 (57,2%) пациенток группы сравнения. Эти показатели не достигли уровня контрольной группы и сохраняли достоверные отличия (p<0,05).

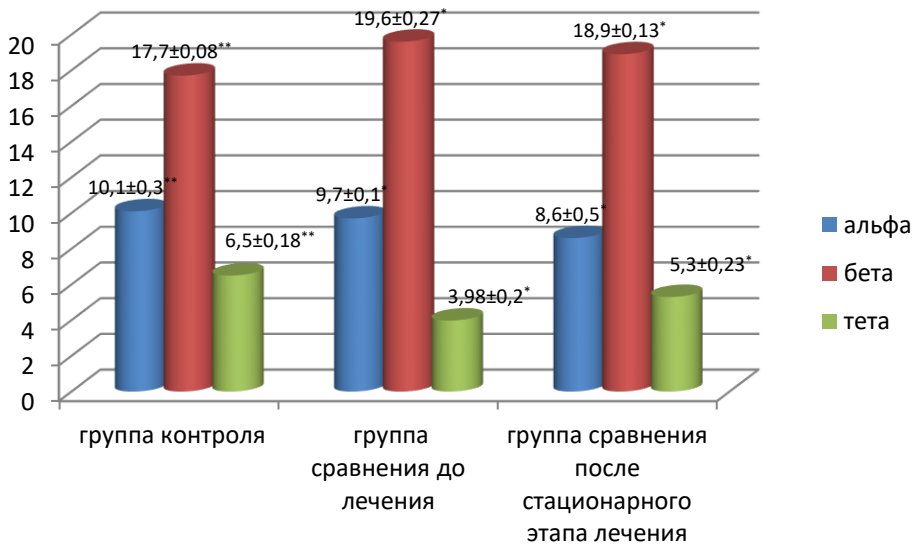


Рисунок 5.8. Динамика частоты альфа-, бета и тета-волн у пациенток группы сравнения после первого этапа лечения в Гц (*p<0,05- различия в группе сравнения до и после лечения; **p<0,05- различия группы сравнения и группы контроля)

При проведении функциональных проб снижение амплитуды альфа-волн произошло лишь в 41,8% случаев (χ^2=21.1, p<0,001; ОШ 8.24 95%ДИ 3,42;15,78). Дельта-волны с амплитудой 55-59 мкВ наблюдались у 45 (25%) пациенток при проведении пробы с гипервентиляцией (χ^2=10.7, p<0,001; ОШ 9,38 95%ДИ 2,86;18,59), что говорит о снижении уровня функциональной активности головного мозга. Полученные данные показали отсутствие нормализации биоэлектрической активности головного мозга на фоне проводимой терапии.

Исследование функции вегетативной нервной системы выявило недостоверное снижение низкочастотной составляющей спектра кардиоритма по сравнению с показателями до лечения (p>0,05). Однако, полученный результат не достигал значения показателя в контрольной группе (p<0,05) (таб.5.10).

Показатель симпато-вагусного соотношения уменьшился в среднем на 17,5%, но у 119 (66,1%) пациенток сохранялось преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, что свидетельствует о сохраняющейся активности воспалительного процесса (p<0,05). Количество медленных волн второго порядка кардиоритма снизилось в 1,2 раза, но достоверно превышало

значения контрольной группы (p<0,05). Следовательно, в группе сравнения сохранялась вегетативная дисфункция в виде симпатикотонии.

Таблица 5.10 Сравнительная характеристика показателей кардиоритма в динамике лечения группы сравнения на первом этапе (M±м).

Показатель	Контрольная группа, n=50	Группа сравнения, n=180	
		До лечения	После лечения
LF, н.е.	44,1 ± 3,12**	56,7 ± 4,37*	51,94 ± 1,67*
HF, н.е.	59,6 ± 4,38**	41,52 ± 3,41*	45,24 ± 1,8*
LF/HF	0,74 ± 0,09**	1,4 ± 0,16*	1,15 ± 0,06*
VLF, %	24,53±1,74**	39,16±1,53#	30,83 ± 1,37#

**p<0,05- различия группы сравнения после лечения и группы контроля; *p>0,05 -различия в группе сравнения до и после лечения; #p<0,05 –различия в группе сравнения до и после лечения

Таким образом, общепринятая противовоспалительная терапия не полностью устраняет микробиологические, иммунологические, эндотелиальные, микроциркуляторные нарушения и вегетативный дисбаланс у женщин с ОВЗОМТ, что ведет к напряженности и пролонгации адаптивных реакций.

У пациенток после лечения сохранялись клинико-лабораторные проявления воспалительной реакции в виде различной степени выраженности болей внизу живота с увеличением и чувствительностью внутренних половых органов при исследовании у 56(31,1%) обследованных (χ^2=43,9, p<0,001). Более чем в 60% случаев сохранялся положительный С-реактивный белок (χ^2=78,2, p<0,001), а признаки гиперкоагуляции отмечались у каждой второй пациентки (χ^2=48,6, p<0,001).

Несмотря на проведенную санацию половых органов, условно-патогенная флора в высокой концентрации (более 10^4 КОЕ/мл) присутствовала в половых путях в 46% случаев (χ^2=37.1, p<0,001; ОШ 11.2 95%ДИ 4.45;17.8), а проявления хронического цервицита сохранялись у 41,1% больных (χ^2=48,6, p<0,001). Это способствовало дисбалансу клеточных и гуморальных факторов иммунитета и

сопровождалось выраженными проявлениями эндотелиальной дисфункции у всех пациенток. Выявленные изменения обусловливали стойкие нарушение микроциркуляции в половых органах, что подтверждалось данными УЗИ органов малого таза и допплерометрическими показателями.

Более чем у половины пациенток сохраняющейся болевой синдром, диффузные изменения ЭЭГ с признаками дисфункции стволово-диэнцефальных структур, а также дисбаланс вегетативной и центральной нервной системы клинически проявились в виде повышенной тревожности и субклинической депрессии, что говорит о напряжении регуляторных механизмов и срыве адаптационных процессов. В связи с этим, общепринятая терапия не обеспечивает необходимого эффективного воздействия на все звенья патологической функциональной системы, реализующейся на центральном и переферическом уровнях.

5.2 Эффективность стационарного этапа лечения в основной группе

5.2.1 Клиническая характеристика пациенток основной группы после стационарного этапа лечения

Общее состояние пациенток к концу стационарного этапа лечения было удовлетворительным. При нормальных цифрах АД у всех обследованных, его асимметрия в пределах 20±8,1 мм.рт.ст. отмечалась лишь у 11(4,3%) пациенток основной группы, что было значительно (более чем в 20 раз) меньше, чем в группе сравнения и свидетельствовало о нормализации сосудистого тонуса (χ^2=104,9, p<0,001, ОР 21.2 95%ДИ 10.45;57.20).

Болевой синдром купировался у 244(95,7%) пациенток основной группы против 53 (29,4%) обследованных группы сравнения (χ^2=9.4, p<0,05; ОР 3.0 95%ДИ 1.4;6.5), а температурная реакция нормализовалась у всех пролеченных (таб.5.11).

При пальпации живота у пациенток основной группы локальная болезненность в нижних отделах над лоном и на стороне пораженных придатков матки в случае их вовлечения отмечалась у 17(6,7%), против 46 (25,6%)

пациенток в группе сравнения (χ^2=30,39, p<0,001; ОР 4,8 95%ДИ 2.6;8.7). Симптомов раздражения брюшины не зафиксировано. Признаки цервицита сохранялись у 31 (12,2%), что в 3,3 раза реже, чем в группе сравнения - 74 (41,1)% обследованных (χ^2=48,30, p<0,001; ОР 5.0 95%ДИ 3.1;8.1).

Таблица 5.11 Динамика клинических показателей в процессе стационарного этапа лечения

Показатели	Группа сравнения (n=180)		Основная группа (n=255)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
боли внизу живота	180 (100%)	127 (70,6%)*	255 (100%)	8 (4,4%)*
Температура тела выше 37,5°С	180 (100%)	0 (0%)	84 (100%)	0 (0%)
Асимметрия АД 20-30 мм.рт.ст.	180 (100%)	172 (95,6%)**	255 (100%)	11 (4,3%)**
Симптомы раздражения брюшины (локально)	1 (1,25%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)
Патологические выделения из половых путей	180 (100%)	38 (21,1%)	255 (100%)	26 (10,2%)
Отек слизистой влагалища и шейки матки	71 (39,4%)	0 (0%)	104 (40,7%)	0 (0%)
Гиперемия слизистой влагалища и шейки матки	112 (62,2%)	26 (14,4%)	156 (61,2%)	16 (6,3%)
Сукровичные выделения из цервикального канала	73 (40,5%)	48 (26,7%)	104 (40,8%)	8 (3,1%)
гнойные выделения из цервикального канала	107 (59,5%)	0 (0%)	151 (59,2%)	0 (0%)
Увеличение матки	180 (100%)	43(23,9%)**	255 (100%)	12 (4,7%)**
Болезненность матки	180 (100%)	36 (20%)**	255 (100%)	3 (1,2%)**
Болезненность тракций шейки матки	180 (100%)	58 (32,2%)**	255 (100%)	21 (8,2%)**
Увеличение придатков матки	154 (85,6%)	31 (17,2%)**	216 (84,7%)	6 (2,4%)**
Болезненность придатков матки	154 (85,6%)	56 (31,3%)*	216 (84,7%)	27 (10,6%)*

*p<0.05 –отличия между основной группой и группой сравнения после лечения; **p<0,001 - отличия между основной группой и группой сравнения после лечения;

Уменьшение размеров матки при бимануальном исследовании обнаружено у 95,3% пациенток, что в 1,3 раза больше, чем в группе сравнения (76,1%) (χ^2=18.1, p<0,001; ОР 6.2 95%ДИ 2.45;11.2). Болезненность матки и придатков не проявлялась у 92,8% обследованных по сравнению с 80% в группе сравнения (χ^2=11.6.1, p<0,001; ОР 5.82 95%ДИ 4.07;13.82).

Контроль лабораторных тестов выявил, что ЖДА I степени (104±5,6 г/л) сохранялась у 26 (10,2%), что на 2,6% меньше, чем в группе сравнения -23 (12,8%). Общее количество лейкоцитов снизилось в 1,6 раза (8,1±0,3 х 10^9), палочкоядерных форм в лейкоцитарной формуле в 1,7 раза (7,2±0,4%) (р<0,05), что было сопоставимо с группой сравнения (8,4±0,6 х 10^9; 7,1±0,8%) (р<0,05). Лейкоцитоз с нейтрофилезом выявлен у 3 (1,2%) пациенток, что было в 3 раза меньше, чем в группе сравнения- 9 (3,5%) (χ^2=5.7, р<0,05; ОР 4.4 95%ДИ 1.62;16.67). Юных форм нейтрофилов обнаружено не было, а СОЭ снизилось в 1,5 раза и составило в среднем 9,8±0,3 мм/ч(р<0,05). Маркер острой фазы воспаления С-реактивный белок выше 5мг/л был лишь у 9 (3,5%) пациенток против 119 (66,1%) в группе сравнения (χ^2=15.7, р<0,001; ОР 15.1 95%ДИ 6.57;43.84). В общих анализах мочи белок и пиурия отсутствовали.

Гемостазиологические показатели в сравнительном аспекте отражены в таблице 5.12 и указывали на существенные различия в группах.

Таблица 5.12 Параметры коагулограммы у пролеченных больных в динамике первого этапа лечения

Параметры	Группа сравнения n=180		Основная группа n=255		Контрольная группа n=50
	При поступлении	После стационарного этапа лечения	При поступлении	После стационарного этапа лечения	
Количество Тромбоцитов (х10^9/л)	183,9 ±10,1**	196,3 ±9,8**	184,1 ±9,8**	221 ±10,4$^{\#\#,**}$	258,5 ±8,4
Фибриноген (г/л)	6,3±0,7**	4,9±0,1$^{\#}$	6,1±0,9**	3,6±0,1$^{*,\#\#}$	3,84 ±0,7
ПВ (сек.)	8,7±0,7**	10,2±0,1$^{\#,**}$	9,1±0,1**	11,9±0,4$^{*,\#\#}$	12,7±0,3
АЧТВ (сек.)	30,2±0,74**	38,7±0,69$^{\#,**}$	31,8±0,68**	41,4±0,49$^{**,*,\#\#}$	45,12±0,29
РФМК (мг/100 мл)	7,2±0,6**	5,9±0,4$^{\#,**}$	7,5±0,1**	3,8±0,7$^{*,\#\#}$	3,1±0,4
Время свертывания крови (мин)	5,1 ±0,4**	6,4 ±0,3$^{\#,**}$	4,9 ±0,7**	7,1±0,1$^{*,\#\#}$	7,6 ±0,5

**р<0,05- между группой сравнения, основной группой и группой контроля; $^{\#}$р>0,05- между показателями до и после лечения в пределах одной группы; $^{\#\#}$ р<0,05 -между показателями до и после лечения в пределах одной группы; *р<0,05- между показателями после лечения в сравниваемых группах

Из таблицы видно, что количество тромбоцитов увеличилось в 1,2 раза и приблизилось к значениям здоровых обследованных (p<0,05). Уровень фибриногена снизился в 1,7 раза и соответствовал значениям группы контроля (p<0,05). Протромбиновое время увеличилось в 1,3 раза, что достоверно выше, чем в группе сравнения и лишь на 0,8±0,35с было меньше, чем в группе контроля (p<0,05). Тем самым можно сделать заключение о нормализации параметров сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза.

Таким образом, проведенная комплексная медикаментозная терапия с ранним включением физических факторов воздействия оказала значительное влияние на клинико-лабораторные проявления воспаления и способствовала стиханию острого воспалительного процесса.

5.2.2 Состояние микробиоты цервикального канала и полости матки у пациенток основной группы после стационарного этапа лечения.

Через 14 дней после окончания проведенного лечения биоценоз влагалища пациенток основной группы характеризовался преобладанием промежуточного типа мазка в 79,61% случаях, нормоциноза - в 18,04%, а дисбиоз встречался лишь в 2,35% случаев (χ^2=158,9, p<0.001) (рис. 5.9).

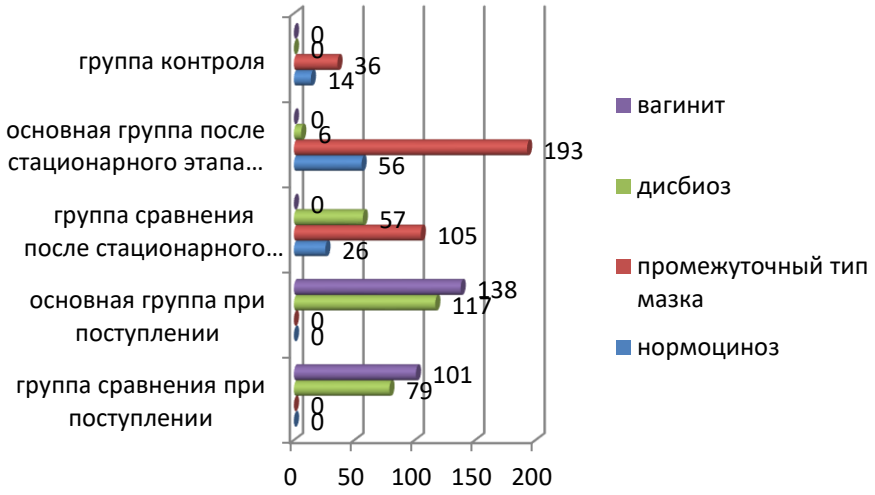


Рисунок 5.9 Биотопы влагалища у пациенток исследуемых групп после стационарного этапа лечения.

Из представленных данных видно, что нормоценоз у пациенток основной группы встречался в 2,3 раза чаще, а промежуточный тип мазка в 1,8 раз чаще, чем у пациенток группы сравнения (χ^2=37.6, p<0,001; ОР 7.2 95%ДИ 4.02;17.82). Выявлено достоверное снижение количества условно-патогенной флоры и отсутствие патогенных микроорганизмов (таб.5.13). Содержание же во влагалище *Lactobacillus spp.* возрастало, и после окончания лечения контаминация в концентрации более 10^4 КОЕ/мл обнаруживалась у 117(45,9%), что в 2,7 раза больше, чем в группе сравнения (χ^2=27.8, p<0,001; ОР 8.29 95%ДИ 1.95;48.03). Таким образом, проведенное лечение в основной группе способствовало более полноценной санации влагалища.

В изолятах из цервикального канала и полости матки *Enterobacteriaceae (E. coli)* 10^2 КОЕ/мл встречалась в 69 (27,1%) случаев, что в 2,2 раза реже, чем до лечения (χ =8.21, p<0,05) и в 1,7 раза реже, чем в группе сравнения (χ^2=25.6, p<0,05; ОР 1.9 95%ДИ 1.45;7.07) (таб.5.14). *Eubacterium spp.* высевались в 66(25,9%) изолятах, что в 2 раза реже, чем обсемененность до лечения и в группе сравнения (χ^2=31.4, p<0,001; ОР 8.56 95%ДИ 2.27;25.12). Контаминация *Staphylococcus spp.* более 10^4 КОЕ/мл определялась в 158(61,9%) случаев, что в 1,5 раза реже, чем до лечения и в группе сравнения (χ^2=9.26, p<0,05; ОР 4.3 95%ДИ 2.47;12.83). *Enterococcus spp.* в общей сложности определялся у 50(19,6%) пациенток основной группы, что было в 3 раза реже чем до лечения и в 1,6 раза реже, чем в группе сравнения (χ^2=38.11, p<0,001; ОР 6.9 95%ДИ 3.52;12.07). При этом, *Enterococcus spp.* в концентрации 10^4 КОЕ/мл высевался достоверно реже в основной группе, чем в группе сравнения: 36(14,1%) против 43 (23,9%) (χ^2=15.6, p<0,05; ОР 1.6 95%ДИ 1.15;3.56), а *Enterococcus spp.*$\geq 10^5$ КОЕ/мл, несмотря на одинаковое количество изолятов, полученных при исследовании (14/14), в основной группе определялся в 5,5% случаев, против 7,7% в группе сравнения (χ^2=8.3, p<0,05; ОР 2.2 95%ДИ 1.44;6.37). На фоне проведенной терапии у пациенток основной группы *Klebsiella spp.* обнаруживалась лишь в 16(6,3%) изолятах, что более чем в 2 раза реже, чем до лечения и в группе сравнения (χ^2=24.6, p<0,05; ОР 4.1 95%ДИ 2.30;24.95). Ни в одном случае после первого

этапа лечения не обнаруживались *Corinebacterium spp., Pseudomonas spp., Gardnerella vaginalis и Candida albicans* (χ^2=32.04, p<0,001). Таким образом, в основной группе пациенток удалось достичь более полной элиминации условно-патогенной флоры из очага воспаления.

Обращал на себя внимание тот факт, что снижение контаминации условно-патогенной флорой произошло и в цервикальном канале и в полости матки, однако достоверно более высокая концентрация микроорганизмов встречалась в полости матки, чем в цервикальном канале (χ^2=31.1, p<0,001; ОР 11.2 95%ДИ 5.32;35.2).

Нормальная флора в виде Лактобацилл в контаминации более 10^4 КОЕ/мл обнаруживалась у 200 (78,4%) пациенток, что было в 3,5 раза чаще, чем до лечения (χ^2=54,7, p<0,001) и в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения (χ^2=41.6, p<0,001; ОР 8.2 95%ДИ 5.12;45.47). Причем, после лечения только у пациенток основной группы обнаруживались Лактобациллы в высокой концентрации, достигающей 10^{6-8} КОЕ/мл (χ^2=28,9, p<0,001).

Сочетание бактериальной флоры с ВПЧ более 10^3 копий/эп.клеток и ВПГ сохранялось у 30 (23,4%) пациенток основной группы, что было более чем в 2 раза реже, чем до лечения (χ^2=31,2, p<0,001), но сопоставимо с группой сравнения - 23(24,5%) (p>0,05). *Mycoplasma genitalium* не было обнаружено ни у одной пациентки (χ^2=16,4, p<0,05).

Таблица 5.13. Микробиоценоз влагалища пациенток исследуемых групп после первого этапа лечения

Микроорганизмы	Группа сравнения (n=180)				Основная группа (n=255)				Группа контроля (n=50)	
	при поступлении		после стационарного этапа лечения		при поступлении		после стационарного этапа лечения			
	Частота	Степень обсеменен ности (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсеменен ности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененн ости (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсеменен ности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсеменен ности (КОЕ/мл)
<u>Enterobacteriaceae:</u>										
Escherichia coli	41(22,8%)	$10^1 – 10^4$	19(10,6%)**	$10^1 – 10^4$	58(22,7%)	$10^1 – 10^4$	6 (2,3%)$^{**,\#}$	$10^1 – 10^4$	0*	
	71(39,4%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	106(41,6%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0*	
Proteus mirabilis	16 (8,9%)	$\geq 10^5$	5(2,8%)**	$\geq 10^5$	24 (9,4%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0*	
Klebsiella spp.	25(13,9%)	$10^1 – 10^4$	0**	$10^1 – 10^4$	36 (14,1%)	$10^1 – 10^4$	0**	$10^1 – 10^4$	0*	
	7(3,9)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	12(4,7%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0*	
Staphylococcus spp.	109 (59,4%)	$\geq 10^5$	12 (6,7%)**	$\geq 10^{1-4}$	149 (58,4%)	$\geq 10^5$	5(1,9%)$^{**,\#}$	$\geq 10^{1-4}$	28 (56%)*	$10^1 – 10^4$
Enterococcus spp.	33 (18,3%)	$\geq 10^5$	14(77,8%)**	$\geq 10^{1-4}$	47 (18,4%)	$\geq 10^5$	12 (4,7%)$^{**,\#}$	$\geq 10^{1-4}$	3 (6%)*	$10^1 – 10^4$
Gardnerella vaginalis	72 (40%)	$10^1 – 10^4$	10 (5,6%)**	$10^1 – 10^4$	80 (31,4%)	$10^1 – 10^4$	0**	$10^1 – 10^4$	0*	
	42 (23,3%)	$\geq 10^5$	0*	$\geq 10^5$	28 (10,9%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0*	
Candida albicans	45(25%)	$10^1 – 10^4$	15(8,3%)**	$10^1 – 10^4$	59 (23,1%)	$10^1 – 10^4$	0**	$10^1 – 10^4$	0*	
Trichomonas vaginalis	10(5,6%)	$10^1 – 10^4$	0**	$10^1 – 10^4$	17(6,7%)	$10^1 – 10^4$	0**	$10^1 – 10^4$	0*	
Lactobacillus spp.	0	10^{6-8}	0	10^{6-8}	0	10^{6-8}	14(5,5%)**	10^{6-8}	40(90%)*	10^{6-8}
	0	10^{4-6}	*31(17,2%)	10^{4-6}	0	10^{4-6}	103(40,2%)**	10^{4-6}	5 (10%)*	10^{4-6}
	0	$< 10^4$	*88(48,9%)	$< 10^4$	0	$< 10^4$	138(54,1%)	$< 10^4$	0	$< 10^4$

$^{*}p<0,001$- отличия группы контроля от основной группы и группы сравнения; $^{**}p<0,05$- отличия в группе сравнения и основной группе до и после лечения; $^{\#}p<0,05$ – отличия основной группы от группы сравнения после лечения

Таблица 5.14 Степень обсемененности микроорганизмами цервикального канала и полости матки у пациенток с ВЗОМТ

Микроорганизмы КОЕ/мл	Группа сравнения n=180				Основная группа n=255				Группа контроля n=50	
	при поступлении		после стационарного этапа лечения		при поступлении		после стационарного этапа лечения			
	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=255	Образцы из полости матки n=85	Образцы из цервикального канала n=255	Образцы из полости матки n=85	Образцы из цервикального канала n=50	Образцы из полости матки n=50
Lactobacillus spp. 10^6 - 10^8 10^4 - 10^6 < 10^4	0 17 (9,4%) 163 (90,6%)	0 10(16,7%) 50(83,3%)	0 85(47,2%)$^{\#}$ 95(52,8%)$^{\#}$	0 16(26,7%)$^{\#}$ 44(73,3%)	0 24 (9,4%) 231(90,6%)	0 15(17,6%) 30(35,3%)	25(9,8%)$^{\#,\#\#}$ 107(41,9%)$^{\#.,\#\#}$ 15(5,9%)$^{\#,\#\#}$	12(4,7%)$^{\#.\#\#}$ 31(12,2%)$^{\#.\#\#}$ 17(6,7%)$^{\#,\#\#}$	45 (90%)* 5 (10%) 0	45 (90%)* 5 (10%) 0
Staphylococcus spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	29 (16,1%) 80 (44,4%)**	31(51,7%)** 29(48,3%)**	52(28,9%)$^{\#}$ 21(11,7%)$^{\#}$	22(36,7%)$^{\#}$ 13(21,7%)$^{\#}$	32 (12,5%) 117(45,9%)**	37(43,5%)** 48(56,5%)**	94 (36,9%)$^{\#,\#\#}$ 21(8,2%)$^{\#,\#\#}$	17(29,3%)$^{\#,\#\#}$ 6(30,6%)$^{\#,\#\#}$	8 (16%) 0	4 (8%) 0
Eubacterium spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	82(45,6%) 0	20(33,3%) 0	46(25,6%)$^{\#}$ 0	16(26,7%)$^{\#}$ 0	112(43,9%) 0	30(35,3%) 0	52(20,4%)$^{\#,\#\#}$ 0	14(16,5%)$^{\#,\#\#}$ 0	42(84%)* 8(16%)*	39(78%)* 11(21%)*
Enterococcus spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	12(6,7%) 49(27,2%)**	18(30%) 15(25%)**	32(17,8%)$^{\#}$ 8(4,4%)	11(18,3%)$^{\#}$ 6(10%)$^{\#}$	19 (7,6%) 75 (29,4%)**	25(29,8%) 22(25,8%)**	23(9,01%)$^{\#}$ 8(3,1%)$^{\#,\#\#}$	13(15,4%)$^{\#,\#\#}$ 6(7,1%)$^{\#,\#\#}$	3(6%)** 0	0 0
Escherichia coli 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	54 (30%)** 38(21,1%)**	25(41,6%)** 12(20%)**	65(36,1%)$^{\#}$ 0$^{\#}$	18(30%)$^{\#}$ 0$^{\#}$	112(43,9%)** 57(22,4%)**	39(45,9%)** 11(12,9%)**	57(22,4%)$^{\#,\#\#}$ 0$^{\#,\#\#}$	12(10,2%)$^{\#,\#\#}$ 0$^{\#,\#\#}$	0 0	0 0
Klebsiella spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	26(14,4%)** 18 (10%)**	6(10%)** 2(3,3%)**	19(10,6%$^{\#}$) 7(3,9%)$^{\#}$	4(6,7%)$^{\#}$ 1(1,7%)$^{\#}$	25(9,8%)** 23(9,02%)**	8(9,4%)** 4(4,7%)**	12(4,7%)$^{\#,\#\#}$ 0$^{\#,\#\#}$	3(5,4%)$^{\#,\#\#}$ 2(3,6%)$^{\#,\#\#}$	0 0	0 0
Proteus mirabilis 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	12(6,6%)** 4(2,2%)**	6(10%)** 1(1,7%)**	8(4,4%)$^{\#}$ 0$^{\#}$	4(6,7%)$^{\#}$ 0$^{\#}$	20(7,8%)** 4(1,6%)**	8(9,4%)** 2(2,4%)**	7(2,7%)$^{\#,\#\#}$ 0$^{\#,\#\#}$	4(7,3%)$^{\#,\#\#}$ 2(2,4%)$^{\#}$	0 0	0 0

Corinebacterium spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	6(3,3%) 0	2(3,3%) 0	$0^{\#}$ $0^{\#}$	$0^{\#}$ $0^{\#}$	14(5,5%) -	3(3,5%) -	$0^{\#,\#\#}$ $0^{\#}$	$0^{\#}$ $0^{\#}$	2(4%) 0	0 0
Bacteroides spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	14(7,8%)** 11(6,1%)**	3(5%)** 2(3,3%)**	10(5,6%)$^{\#}$ 5(2,8%)$^{\#}$	2(3,3%)$^{\#}$ 3(5%)$^{\#}$	19(7,6%)** 17(6,7%)**	4(4,7%)** 3(3,5%)**	9(3,5%)$^{\#,\#\#}$ 6(2,4%)$^{\#,\#\#}$	2(2,4%)$^{\#,\#\#}$ $0^{\#,\#\#}$	0 0	0 0
Pseudomonas spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	9(5%)** 6(3,3%)**	2(3,3%)** 1(1,7%)**	4(2,2%) 0	$0^{\#}$ $0^{\#}$	11(4,3%)** 10(3,9%)**	3(3,5%)** 3(3,5%)**	$0^{\#,\#\#}$ $0^{\#}$	$0^{\#,\#\#}$ $0^{\#,\#\#}$	0 0	0 0
Gardnerella vaginalis $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	12(6,7%)** 19(10,6%)**	3(5%)** 2(3,3%)**	9(15%)$^{\#}$ 8(4,4%)$^{\#}$	5(8,3)$^{\#}$ $0^{\#}$	18(7,1%)** 29(11,4%)**	4(4,7%)** 3(3,5%)**	$0^{\#,\#\#}$ $0^{\#}$	$0^{\#,\#\#}$ $0^{\#,\#\#}$	0 0	0 0
Candida albicans $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	4(2,2%)** 2(1,1%)**	1(1,7%)** 0	$0^{\#}$ $0^{\#}$	$0^{\#}$ $0^{\#}$	9(3,5%)** 5(1,9%)**	1(1,2%)** 0	$0^{\#}$ $0^{\#}$	$0^{\#,\#\#}$ $0^{\#}$	0 0	0 0

Примечание: - процентное соотношение относительно количества изолятов, выделенных из цервикального канала и полости матки.
* p<0,001 достоверные отличия группы контроля от основной группы и группы сравнения; **p<0,05 достоверные отличия основной группы и группы сравнения от группы контроля; $^{\#}$p<0,05-отличия между показателями до и после лечения в пределах одной исследуемой группы; $^{\#\#}$p<0,05 –различия между группой сравнения и основной группой

Таким образом, применение усовершенствованного лечения у пациенток основной группы привело к более полной элиминации как условно-патогенной так и вирусной флоры. Достижение выраженного санационного эффекта, на наш взгляд, способствовало быстрому купированию острой фазы воспаления и созданию благоприятных условий для начала реконвалесценции в очаге воспаления.

5.2.3 Иммунологический статус пациенток основной группы после стационарного этапа лечения.

На 7-е сутки лечения у пациенток основной группы наблюдалось существенное увеличение абсолютного количества CD3+ и CD19+, что достоверно выше по отношению к группе сравнения (χ^2=15,6, p<0,05; ОР 6,5 95%ДИ 2.25;41.88) (рис.5.10).

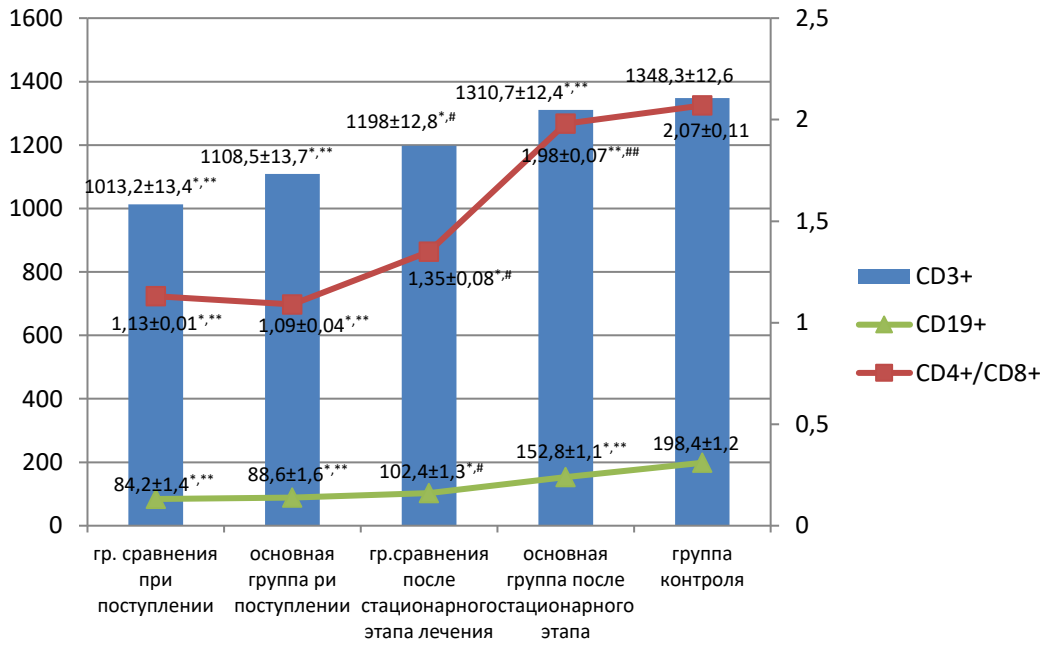


Рисунок 5.10. Динамика показателей клеточного звена иммунитета на фоне общепринятого и усовершенствованного лечения после стационарного этапа (*p<0,05- различия показателей основной группы и группы сравнения от контрольной группы; **p<0,05-различия показателей в исследуемых группах до и после лечения; $^{\#}$p<0,05- различия показателей основной группы и группы сравнения после лечения; $^{\#\#}$p>0,05- различия показателей основной группы и группы контроля).

Из представленных данных видно, что интенсивное восстановление недостатка CD4+ и снижение уровня CD8+ привело к повышению соотношения клеток CD4+/CD8+ в основной группе в 1,7 раза относительно исходного уровня, что достоверно больше, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Это способствовало нормализации данного соотношения, как и уровня В-лимфоцитов (CD19+), значения которых приблизились к показателям здоровых женщин ($p>0,05$).

Параметры гуморального иммунитета у пациенток основной группы также улучшались более интенсивнее, чем в группе сравнения и приближались к показателям здоровых обследованных ($p<0,05$) (рис.5.11). Уровни же IgA и IgM, напротив, снижались, чем в группе сравнения ($p<0,05$) и всего на 0,2 г/л и 0,5 г/л соответственно их значения превышали показатели здоровых женщин.

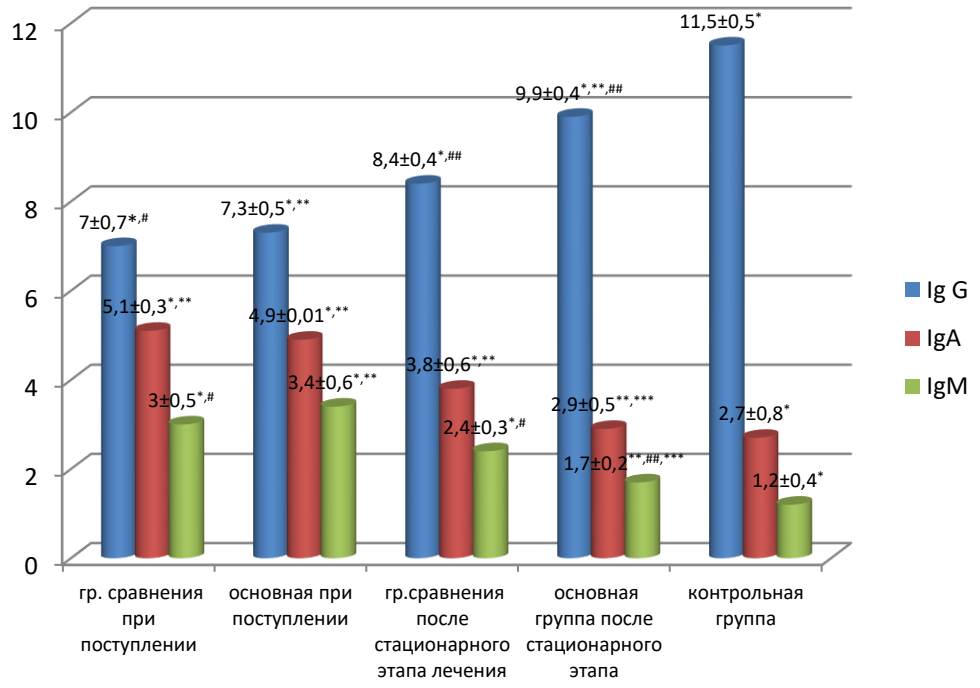


Рисунок 5.11 Динамика показателей гуморального звена иммунитета пациенток исследуемых групп на фоне первого этапа лечения в г/л ($^{*}p<0,05$-различия показателей группы сравнения и контрольной группы; $^{**}p<0,05$-различия показателей в исследуемых группах до и после лечения; $^{\#}p>0,05$- различия в группе сравнения до и после лечения; $^{\#\#}p<0,05$- различия в основной группе и группе сравнения после лечения; $^{***}p>0,05$ –различия в основной группе после лечения и группе контроля)

Оценка данных неспецифических факторов защиты обнаружила практически полное восстановление фагоцитарной активности, на 15,2% превысившая показатели в группе сравнения (p<0,05). (таб. 5.15)

Таблица 5.15 Показатели неспецифических факторов защиты в исследуемых группах после стационарного этапа лечения

Показатель	Группа сравнения n=90		Основная группа n=94		Контрольная группа n=20
	при поступлении	после первого этапа лечения	при поступлении	после первого этапа лечения	
ЦИК в МЕ/мл	84,2±2,3*,**	68,6±1,3*,**	86,3±2,4*,**	62,6±1,8$^{**,\#}$	58,2±5,0$^{*,\#}$
Фагоцитарная активность нейтрофилов (%)	57,6±3,6*,**	72,2±1,5*,**	61,6±2,1*,**	87,4±1,5*,**	93,1±1,2*
Спонтанный НСТ-тест (%)	14,3±2,4*,**	10,8±1,6*,**	14,8±2,2*,**	9,2±1,1$^{**,\#}$	5,1±3,8$^{*,\#}$

*p<0,001 – различия показателей группы контроля от основной группы и группы сравнения; **p<0,05 – различия показателей до и после лечения в пределах исследуемой группы; $^{\#}$p>0,05- различия показателей основной группы после лечения и контрольной группы

Обращало на себя внимание достоверное снижение значений спонтанного НСТ-теста в 1,6 раза и ЦИК в 1,4 раза по отношению к исходным данным, что было достоверно больше, чем в группе сравнения (p<0,05), при этом данные показатели не отличались от показателей здоровых женщин (p>0,05)

К 7-м суткам от начала лечения у всех пациенток с острыми ВЗОМТ происходило снижение исследуемых цитокинов (χ^2=17,2, p<0,05), что, очевидно, характеризовало разрешение воспалительного процесса (таб.5.16).

Таблица 5.16 Изменение концентрации изучаемых цитокинов в динамике первого этапа лечения

Показатель, Me [Q1-Q3] пг/мл	Группа сравнения при поступлении (n=90)	Группа сравнения после стационарного этапа лечения (n=90)	Основная группа при поступлении (n=94)	Основная группа после стационарного этапа лечения (n=94)	Контрольная группа (n=20)
TNFα	195,2 [171-358]	141,3 [97-205]*	191,1 [163-289]	98 [51-256]*,#	77,3 [65-218]
ИЛ-1β	97,8 [87-218]	82,6 [43-151]*	94,8 [77-201]	63,5 [38-110]*	51,9 [39-71]
ИЛ-6	81,8 [65-501]	34,2 [24-307]*	88,12 [52-413]	88,12 [52-413]	9 [5-21] ##
ИЛ-2	60,2 [44-408]	51,9 [33-291]*	61,8 [24-408]	16 [11-46]*,##	10,03 [50-161]
ИЛ-4	175 [155-230] *	125 [105-198] *,**,#	179 [142-219] *	94 [75-193] *,**,#	67 [61-82] *

*p<0,05 в сравнении с предыдущим исследованием; #p<0,05 при сравнении частоты значений <100 пг/мл с группой сравнения; ##p<0,05 при сравнении частоты значений <20 пг/мл с основной

Тем не менее, из таблицы видно, что показатели в основной группе в значительной степени отличались от цитокинового профиля пациенток группы сравнения. Об этом свидетельствует уменьшение сывороточного содержания TNFα<100 пг/мл у 65(69,2%) пациенток (χ^2=41,39, p<0,001; ОР 4,39 95%ДИ 2,37;23,63). Сывороточная концентрация ИЛ-1 снижалась в 1,5 раза, однако его значения >100 пг/мл сохранялись у 28(29,8%) больных (χ^2=15.1, p<0,05; ОР 5,71 95%ДИ 4.15;21,30).

Обращала на себя внимание динамика сывороточного уровня ИЛ-6, которая характеризовалась снижением его концентрации в обеих группах. Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами в целом, значения <20 пг/мл, которые преобладают у здоровых женщин, в основной группе после лечения регистрировались в 51(54,2%) случае, что почти в 3 раза больше, чем в группе сравнения (χ^2=35,1, p<0,001; ОР 21,4 95%ДИ 10.45;67.2). Сывороточные уровни ИЛ-2 в исследуемых группах после лечения менее 100 пг/мл не выявлены ни в одном случае, но в основной

группе этот показатель снизился в 3,5 раза от исходных значений, против 1,5 раз в группе сравнения (χ^2=28,1, p<0,001). .

Сывороточный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в основной группе характеризовался более выраженной динамикой снижения в 2 раза, что достоверно быстрее, чем в группе сравнения (χ^2=24,2, p<0,001; ОР 6,8 95%ДИ 3,44;14,25).

Таким образом, применение предложенного усовершенствованного метода лечения сопровождалось нормализацией показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также более быстрым динамическим эффектом снижения сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о патогенетически верной обоснованности предлагаемого метода лечения.

5.2.4 Изменения функции эндотелия у пациенток основной группы после стационарного этапа лечения.

На 7-е сутки лечения пациенток основной группы отмечено заметное его влияние на уровни биохимических маркеров функции эндотелия (χ^2=34.1, p<0,001) (таб.5.18). Так, содержания NO в сыворотке крови снизилось в 1,5 раза по сравнению с указанным показателем до начала лечения, и было достоверно ниже, чем в группе сравнения (p<0,001). Количество ЭТ-1 у пациенток основной группы достоверно снижалось по отношению к исходным данным и всего лишь в 1,5 раза превышало показатели здоровых женщин (p<0,001). Тромбогенные субстанции: ФВ и молекулы межклеточной адгезии также снизились до показателей здоровых женщин (p<0,001). Это сопровождалось достоверным повышением атромбогенного тромбомодулина в 1,5 раза превысившим его значение в группе сравнения (p<0,001).

Показатель ПОВД плечевой артерии к 7-му дню от начала лечения возрастал у всех пациенток с ОВЗОМТ, не достигая значений здоровых обследованных, что свидетельствовало о сохранении умеренной дисфункции

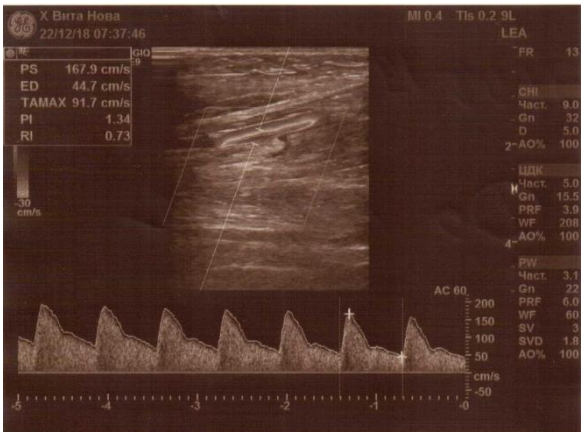
эндотелия. Однако в основной группе установлено существенное возрастание ПОВД более, чем в 4 раза по сравнению с исходным показателем (p<0,001) (рис.5.17).

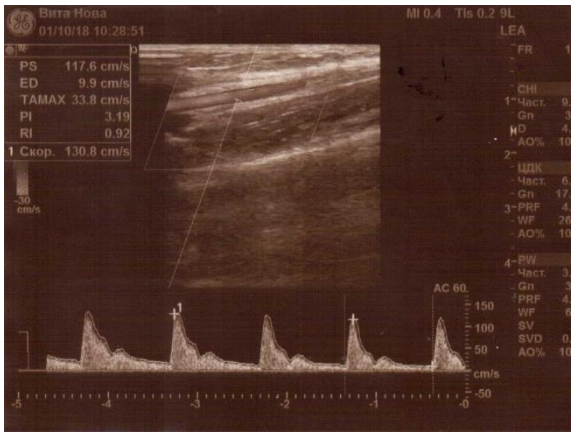
Таблица 5.17. Показатели функции эндотелия у исследуемых групп пациенток в динамике первого этапа лечения.

Показатели	Группа сравнения (n=180)		Основная группа (n=255)		Контрольная группа (n=50)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
NO(мкмоль/л)	12,2±0,32*	8,2±0,26*,**,#	12,4±0,36*	7,4±0,28*,**,#	4,87±1,3*
i-NOSнг/мл	2,3±0,1*	1,9±0,17**,*,#	2,6±0,13*	1,1±0,16*,**,#	0,1±0,03*
Тромбомодулин (пг/мл)	57,2±3,8*	65,8±4,1*,#	54,3 ± 4,6*	79,7±5,3*,**,#	86,4 ± 5,7
Эндотелин-1 (pg/ml)	1,1±0,12*	1,0±0,11*,#	1,4±0,16*	0,6±0,16**,#	0,4±0,03*
sICAM-1 (пг/мл)	576±28,7*	398±31,4	582±31,2*	231±18,3**,#	198±16,1
Фактор Виллебранда (ФВ) в Ед/мл	2,1±0,4*	1,8±0,3*,#	2,0±0,3*	1,1±0,2**,#	0,92±0,2
ДЭКх10^5/л	24,2±1,64*	10,3±2,4*,**,#	23,8±1,42*	6,12±1,8**,#	2,64±1,5*
Диаметр плечевой артерии, в мм	3,9±0,2	3,7±0,4	3,8±0,3	4,0±0,5	4,1±0,6
ПОВД, %	-5,4±0,7*	-2,8±0,4*,#	-5,8±0,8*	6,8±0,3*,**,#	22,1±2,6*
V в ПА, см/с	107,08±2,04*	104,04±1,2*,#	104,06±2,08*	98,41±1,6**,#	96,02±1,8*
Vmax в ПА после РГ, см/с	129,9±4,6*	121,3±3,7*,**	130,3±3,7*	112,4±3,72**	104,2±3,8*

*p<0,001 по сравнению с показателями контрольной группе; **p<0,001 по отношению к значениям до лечения (в пределах одной группы); #p<0,001 –статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения после лечения;

Максимальная скорость кровотока в ПА после проведения постоклюзионной пробы у пациенток основной группы достоверно снижалась (p<0,001) и лишь на 8,2±0,08 см/с была выше, чем в группе здоровых обследованных.





Исходная скорость кровотока в ПА –

V – 147,4 см/с

Исходный диаметр ПА – 0,31 см

Скорость кровотока в ПА после выполнения пробы с РГ - V – 117,6 см/с

Диаметр ПА после выполнения пробы с РГ – 0,34 см

Рисунок 5.12 Ультразвуковая манжеточная проба у пациентки основной группы после стационарного этапа лечения.

Положительное влияние проведенного лечения на стенку сосудов подтверждалось динамикой показателя ДЭК, темп снижения которого был в 2 раза интенсивнее, чем в группе сравнения (χ^2=28,72, p<0,001; ОР 5,57 95%ДИ 3,20;10,82).

Таким образом, сочетанное воздействие лекарственных и преформированных факторов в остром периоде заболевания у пациенток с ВЗОМТ способствовало снижению выработки как NO, так и Эдотелина-1. Наблюдалось устранение «парадоксальной» вазоконстрикции на фоне повышения выработки вазодилататора, что привело к нормализации работы эпителиоцитов, снижению тромбогенности, уменьшению количества ДЭК в периферической крови, снижению скорости кровотока и увеличению показателя ПОВД в ПА, свидетельствующие об устранении ЭД. Восстановление функции эндотелия обусловлено патогмоничным действием выбранных физических факторов на сосудистый компонент воспалительного процесса.

5.2.5 Динамика эхографических параметров органов малого таза у пациенток основной группы после стационарного этапа лечения.

Данные УЗИ органов малого таза у пациенток основной группы после первого этапа лечения выявили достоверно лучшую динамику показателей (таб.5.18). Так, нормализация размеров матки и яичников определялась у 236 (92,6%) пациенток, против 117(65%) обследованных группы сравнения (χ^2=42.21, p<0,001; ОР 8,75 95%ДИ 2,29;27,81). Толщина стенок матки нормализовалась у 193(75,7%), против 43(23,9%) в группе сравнения (χ^2=45.0, p<0,001; ОР 11,20 95%ДИ 4,48;18,92). Отек, неоднородные включения в эндометрии и расширение полости матки отсутствовали у 235 (91,8%), против 116(64,4%) в группе сравнения (χ^2=31,4, p<0,001; ОР 8,96 95%ДИ 2,28;17,51). Увеличенные размеры яичников сохранялись только у 6 (2,4%), против 51(28,3%) в группе сравнения (χ^2=28,7, p<0,001; ОР 8,11 95%ДИ 4,38;22,80), а средний объем яичников лишь незначительно превышал показатели контрольной группы, что в 1,5 раза меньше, чем до начала лечения (χ^2=5.9, p<0,05). Множественные кистозные включения в строме яичников отсутствовали у всех пациенток основной группы (χ^2=68,4, p<0,001). Ультразвуковые признаки воспаления маточных труб отмечались только у 18(7,06%) пациенток основной группы, что в 6 раз реже, чем в группе сравнения (χ^2=5,62, p<0,05; ОР 4,52 95%ДИ 1,24;19,62).

Достоверно положительные эхографические изменения подтверждались данными допплерометрии. Из представленных в таблице 5.19 данных видно, что PI в маточных и яичниковых артериях в основной группе снизился более чем в 2 раза, а IR - почти в 3 (p<0,05). Это сопровождалось достоверным повышением S/D в Ма и Яа (p<0,05). Исследуемые гемодинамические показатели после лечения в основной группе не отличались от показателей здоровых женщин (p>0,05).

Таблица 5.18 Показатели УЗИ органов малого таза у пациенток исследуемых групп после первого этапа лечения

Параметры УЗ-Исследования	Группа сравнения (n =180)		Основная группа (n =255)		Контрольная группа (n=50)
	при поступлении	после стационарного этапа	при поступлении	после стационарного этапа лечения	
Длина матки (мм)	66,55 ± 4,56*,**	64,43 ± 3,17*,**	61,49 ± 4,35*,**	54,28 ±4,63*,**	51,70 ± 4,71**
Ширина матки (мм)	58,61 ± 2,34*,**	54,61 ± 3,28*,**	57,41 ± 2,42*,**	48,71 ± 2,48*,**	40,92 ± 1,08**
передне-задний размер матки (мм)	50,40 ± 1,10*,**	49,38 ± 1,28*,**	51,38 ± 1,13*,**	37,51 ± 1,07*,**	29,46 ± 0,76**
толщина эндометрия (отек эндометрия) (мм)	12,01 ± 1,14*,**	9,12 ± 2,08*	11,83 ± 1,23*,**	8,8 ± 2,01*,**	8,5 ± 1,27**
Неоднородная структура эндометрия	180 (100%)	64 (35,6%)	255 (100%)	21(8,2%)	0
Расширение полости матки	168 (93,3%)	64 (35,6%)	239 (93,7%)	21(8,2%)	0
неравномерное снижение эхогенности миометрия	168 (93,3%)	137 (76,1%)	241 (94,5%)	62(24,3%)	0
Длина левого яичника (см)	4,13 ±0,01*,**	3,62 ±0,07**	4,22 ±0,06*,**	2,81 ±0,1**	2,70 ±0,20 **
Ширина левого яичника (см)	2,72 ±0,24*,**	2,41 ±0,34*	2,83 ±0,21*,**	2,03 ±0,41**	2,00 ±0,50 **
Толщина левого яичника (см)	2,92 ±0,10*,**	2,06 ±0,12*	2,98 ±0,12*,**	1,92 ±0,13**	1,70 ±0,30 **
Объем левого яичника (см³)	21,47 ±0,19*,**	13,73 ±0,03**	22,3 ±0,21*,**	8,8 ±0,21**	7,90 ±0,42**
Множественные неоднородные кистозные включения в строме в левом яичнике	156 (86,7%)	21 (11,7%)	223 (87,4%)	0	0
Длина правого яичника (см)	4,65±0,21**	3,98±0,18**	4,58±0,19 *,**	2,98±0,17**	2,68 ±0,28 **
Ширина правого яичника (см)	3,12 ±0,09*,**	2,86 ±0,12*	3,23 ±0,08*,**	2,16 ±0,21**	2,73 ±0,41**
Толщина правого яичника (см)	2,98 ±0,23**	2,18 ±0,21*,**	3,01 ±0,26 *,**	2,01 ±0,28**	1,91 ±0,26*,**
Объем правого яичника (см³)	24,07 ±0,39 **	14,31 ±0,09 **	25,01 ±0,42 *,**	9,02 ±0,22**	8,31 ±0,52**
Множественные неоднородные кистозные включения в строме правом яичнике	158 (87,8%)	18 (10%)	222 (87,1%)	0	0
Утолщение левой маточно трубы	160 (88,9%)	36 (20%)	214 (83,9%)	8(3,14%)	0
Утолщение правой маточной трубы	164 (91,1%)	44 (24,4%)	217 (85,1%)	10(3,92%)	0

*p >0,05 – статистически незначимые отличия; **p<0,001- статистически значимые отличия

Таблица 5.19. Гемодинамика в маточных и яичниковых артериях исследуемых групп после стационарного этапа лечения.

показатели	Группа сравнения (n =180)		Основная группа (n =255)		Здоровые женщины репродуктивного периода по И.А. Озерской (2010г.)
	До лечения	После стационарного этапа лечения	До лечения	После стационарного этапа лечения	
PI в Ма	11,9±1,8*	7,4±1,4#	12,1±1,2*,**	5,5±1,3**	3,96±0,22*
IR в Ма	9,1±1,3*	6,5±2,1#	8,9±2,4*	3,2±1,9	0,9±0,01*
S/D в Ма	4,4±2,1*	7,8±1,7	4,6±1,9*,**	9,7±1,4**	9,52±1,13*
PI в Яа	12,3±2,9*	8,8±1,9#	12,1±2,8*	5,2±2,3**	0,2±0,41*
IR в Яа	8,2±3,14*	4,3±2,8	8,3±3,2*	3,2±2,7	0,54±0,07*
S/D в Яа	2,1±1,5*	2,7±1,3	2,3±1,2*	4,1±1,5	4,89±2,1*

*p<0,05 – статистически значимые отличия результатов до лечения и контрольной группы; **p<0,05 – статистически значимые отличия результатов до и после лечения в пределах групп; #p<0,05 –статистически значимые отличия результатов после лечения и контрольной группы

Таким образом, в результате лечения пациенток основной группы имело место снижение выраженности эхографических маркеров воспаления и достоверное улучшение регионарного кровотока.

5.2.6 Динамика выраженности болевого синдрома и эмоционально-личностных особенностей пациенток основной группы после стационарного этапа лечения

Проявления болевого синдрома в основной группе после проведенного стационарного этапа лечения уменьшилась в 2,5 раза, что было достоверно больше чем в группе сравнения (χ^2 = 18,44, p<0,05; ОР 6.36 95%ДИ 2,29;31,20) (таб.5.20). Интенсивность боли по ВАШ после проведенной терапии снизилась в 2,5 раза, против 1,2 раза в группе сравнения (p<0,05). Значения РИБ и среднее значение общего ЧВД достоверно отличались от показателей до лечения, и были достоверно меньше, чем у пациенток в группе сравнения (p<0,05).

Таблица 5.20 Интенсивность болевого синдрома в основной группе и группе сравнения после стационарного этапа обследования.

показатели	Группа сравнения (n =180)		Основная группа (n =255)	
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	при поступлении	после стационарного этапа лечения
ВАШ (мм)	74,6±7,1*	60,7±6,23#	75,2±7,3*	29,6±3,21**,#
РИБ	24,6±1,4*	20,7±1,8#	25,1±2,1*	16,6±0,1**,#
ЧВД	12,4±1,5*	10,5±1,3#	12,7±1,7*	7,8±0,3**,#

*p>0,05-различия между значениям при поступлении; **p<0,05-различия между значениями основной группы до и после лечения; #p<0,05-различия между значениями основной группы и группы сравнения после лечения

Купирование болевого синдрома сопровождалось снижением проявлений не только клинического, но и субклинического уровня тревоги по шкале HADS у 162(63,5%) пациенток (χ^2 = 7,95, p<0,05) (рис.5.13).

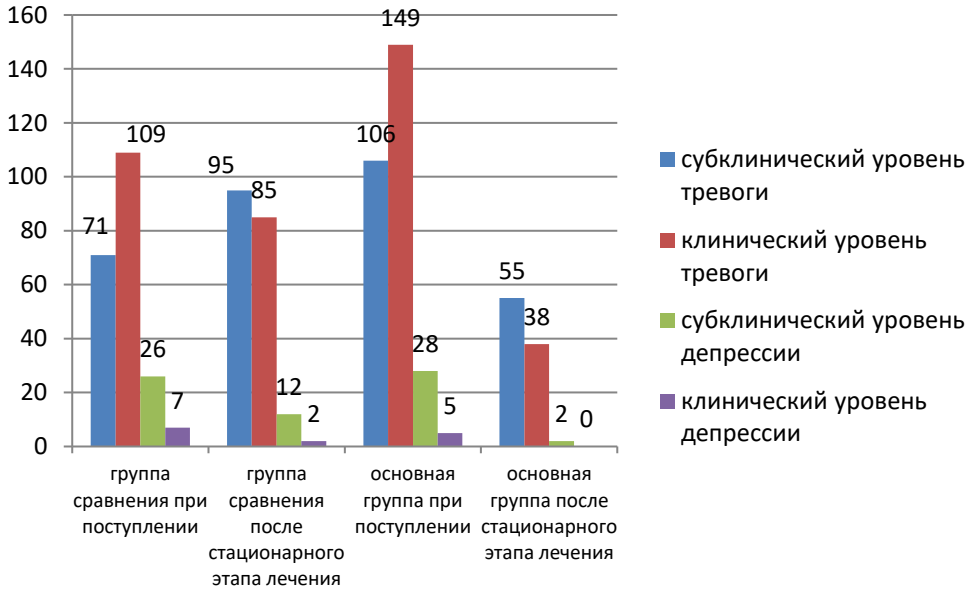


Рисунок 5.13. Динамика уровней тревоги и депрессии у пациенток исследуемых групп после стационарного этапа лечения.

Субъективно все пациентки основной группы после проведения процедур цветоритмотерапии отмечали седативный эффект, который выражался в ощущении спокойствия, снижении тревожности и некоторой

сонливостью. Результаты изменения уровней тревожности представлены на рис.5.14 и 5.15.

Как видно из диаграммы снижение уровня реактивной тревожности в основной группе было более интенсивным чем в группе сравнения (χ^2=6,34, p<0,05; ОР 4,41 95%ДИ 2,57;12,80). После окончания курса лечения уровни реактивной тревожности лишь на 2,81±0,8 баллов были выше, чем значения контрольной группы (p>0,05). Проявления личностной тревожности снизились почти в 2 раза и лишь на 1,8±0,46 баллов превышали показатели группы контроля (p>0,05), против 16,0±0,57 баллов в группе сравнения (p<0,05).

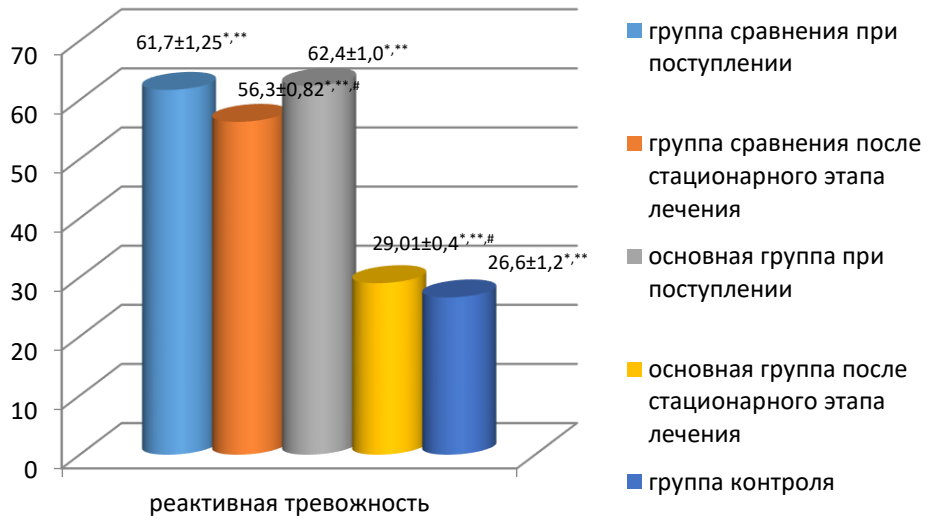


Рисунок 5.14 Показатели уровней реактивной тревожности в исследуемых группах после стационарного этапа лечения (*p<0,05 -различия в группах до и после лечения; **p<0,05- различия основной группы и группы сравнения от группы контроля;).

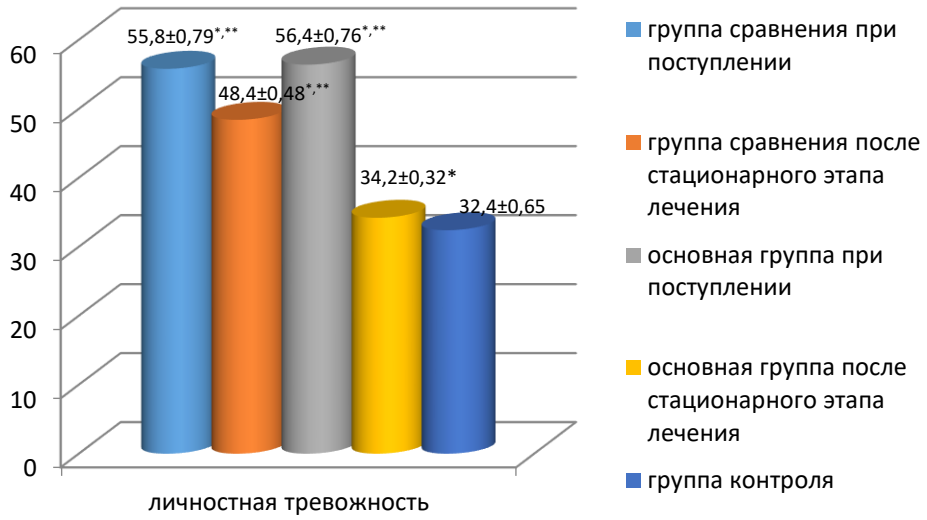


Рисунок 5.15 Показатели уровней личностной тревожности в исследуемых группах после стационарного этапа лечения (*p<0,05 -различия в группах до и после лечения; **p<0,05- различия основной группы и группы сравнения от группы контроля).

Таким образом, полученные данные доказывают положительный эффект сочетания медикаментозной и физиотерапии на выраженность болевого синдрома и психоэмоциональное состояние женщин в остром периоде ВЗОМТ.

5.2.7 Динамика изменения центральной и вегетативной нервной системы у пациенток основной группы после стационарного этапа лечения.

Показатели биоэлектрической активности головного мозга в сравниваемых группах, представленные в таблице 5.21 характеризовались уменьшением амплитуды альфа-волн в 1,6 раза с незначительным увеличением частоты (p<0,05), что приближалось к показателям здоровых женщин. Произошла нормализация бета-ритма, амплитуда которого достоверно снизилась, в отличие от группы сравнения, где данные показатели уменьшились незначительно (p<0,05). Частота же бета-волн снизилась у пациенток основной группы на 3,9±2,3 Гц, против 0,7±0,2 Гц в

группе сравнения. Средняя амплитуда тета-колебаний выровнялась и лишь на 5,87±2,8 мкВ превышала показатели здоровых обследованных, частота же их соответствовала значениям контрольной группы (p>0,05).

Таблица 5.21 Показатели ЭЭГ у пациенток исследуемых групп в динамике первого этапа лечения.

ЭЭГ		Группа сравнения (n=180)		Основная группа (n=255)		Контрольная группа (n=50)
		До лечения	После стационарного этапа лечения	До лечения	После стационарного этапа лечения	
альфа-ритм	амплитуда мкВ	54,2±1,96*	47,1±1,82*	53,4±2,36*	29,6±1,54*,#	28,9±1,27**
	частота Гц	9,7±0,1*	8,6±0,5*,#	9,6±0,07*	11,9±0,04*,#	10,1±0,3**
бета-ритм	амплитуда мкВ	38,9±1,47	36,3±1,12	38,5±1,33*,#	23,36±1,03*,#	20,3±1,13**
	частота Гц	19,6±0,27*	18,9±0,13*,#	20,1±0,35*	16,2±0,48*,#	17,7±0,08**
Тета-ритм	амплитуда мкВ	45,14±6,12	39,8±2,86#	44,18±5,32*,#	32,17±2, 5*,#	26,3±3,17**
	частота Гц	3,98±0,2*,**	5,3±0,23*	4,08±0,3*	6,2±0,25*	6,5±0,18**

**p<0.001– статистически значимые различия для основной группы, группы сравнения и группы контроля; *p<0,05- статистически значимые различия до и после лечения (в пределах одной группы); #p<0,05 – статистически значимые различия основной группы и группы сравнения после лечения

Проведение функциональных проб выявило уменьшение амплитудно-частотных характеристик альфа-ритма у 198(77,6%) пациенток, что более чем в 3 раза больше, чем у пациенток группы сравнения (χ^2=41.4, p<0,001; ОР 5,82 95%ДИ 2,54;10,81). Это указывало на усиление синхронизирующих диэнцефальных влияний и восстановление регуляторного взаимодействия коры головного мозга с подкорковыми центрами. Дельта-волны появлялись лишь у 20 (7,8%) пролеченных женщин в основной группе, в то время как в группе сравнения они регистрировались в 3 раза чаще (χ^2=28,4, p<0,001; ОР 4,65 95%ДИ 2,56;11,74). Полученные данные показывают нормализацию биоэлектрической активности головного мозга у пациенток основной группы.

В результате лечения выявлены существенные изменения кардиоритма (табл.5.22).

Таблица 5.22 Сравнительная характеристика показателей кардиоритма в динамике лечения исследуемых групп после первого этапа лечения.

Показатель	Группа сравнения, n=180		Основная группа, n=255		Контрольная группа, n=50
	До лечения	После стационарного этапа лечения	До лечения	После стационарного этапа лечения	
LF, н.е.	56,7 ± 4,37*	51,94 ±1,67$^{*,\#\#}$	55,8 ± 3,28$^{\#}$	46,5 ±2,61$^{\#,\#\#}$	44,1 ± 3,12**
HF, н.е.	41,52 ± 3,41*	45,24 ± 1,8$^{*,\#\#}$	42,57 ± 2,57$^{\#}$	57,4 ±4,12$^{\#,\#\#}$	59,6 ± 4,38**
LF/HF	1,4 ± 0,16*	1,21 ± 0,06$^{*,\#\#}$	1,5 ± 0,13$^{\#}$	0,81 ±0,08$^{\#,\#\#}$	0,74 ± 0,09**
VLF, %	39,16 ±1,53$^{\#}$	32,83 ±1,37$^{\#,\#\#}$	40,14 ±1,1$^{\#}$	26,4 ±2,18$^{\#,\#\#}$	24,53 ±1,74**

$^{**}p<0,05$- различия группы контроля от группы сравнения и основной группы до лечения; $^{*}p>0,05$ -различия в группе сравнения до и после лечения; $^{\#}p<0,05$ –различия до и после лечения в пределах исследуемой группы; $^{\#}p<0,05$ –различия в основной группе и группе сравнения после лечения

В процессе лечения происходило достоверное уменьшение количества медленных волн 2-го порядка (VLF), свидетельствующее о снижении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. В основной группе количество медленных волн 2-го порядка снизилось в 1,5 раза, против 1,2 раза в группе сравнения ($p<0,05$). После лечения в основной группе отмечалось усиление парасимпатического влияния. На кардиоинтервалограммах пациенток отмечалось снижение симпато-вагусного соотношения LF/HF в 2 раза ($p<0,05$). Выявленные изменения значений кардиоритма можно объяснить стимулирующим влиянием зеленого цвета на парасимпатический отдел ВНС [243].

Таким образом, применение усовершенствованного комплекса лечения пациенток с ОВЗОМТ обеспечило воздействие на все патогенетические

звенья воспалительного процесса. Это обусловило достижение желаемого клинического и санационного эффекта, восстановления иммунологического статуса и функции эндотелия, а также психовегетативной регуляции.

Второй (амбулаторный) этап лечения

После выписки из стационара на 5-7-й дни очередного менструального цикла пациенткам обеих групп с целью дальнейшего улучшения морфофункционального, рецепторного состояния внутренних половых органов и профилактики спайкообразования ежедневно проводилось внутриматочное орошение растворами, озвученными НЧУЗ. В качестве кавитирующего раствора использовался бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) 3000 МЕ в 100 мл 0,9% NaCl (в 1-й и 5-й день).

Учитывая, что у 44(24,5%) пациенток группы сравнения и 30 (23,4%) из основной группы после стационарного этапа лечения сохранялась герпес-вирусная и (или) значимая контаминация ВПЧ $>10^3$ копий/эп.клеток. На 2-й, 3-й и 4-й день им осуществлялась кавитация Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинином (Имунофан) 50 мкг в 100 мл 0,9% NaCl. Остальным 136(75,5%) пациенткам с наличием только бактериальной контаминации кавитировался раствор Дерината 5 мл в 100 мл 0,9% NaCl.

Оценка результатов амбулаторного этапа лечения проводилась на 7-10-й день последующего менструального цикла.

5.3 Эффективность амбулаторного этапа лечения в группе сравнения

5.3.1 Клиническая характеристика пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения

Общее состояние пациенток было удовлетворительным. Жалобы на периодические боли внизу живота отмечались у 127(70,6%) больных (χ^2=7,24, p<0,05) (таб. 5.23).

Таблица 5.23 Данные клинического обследования пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения

Показатели	Группа сравнения (n=180)		
	При поступлении	После стационарного этапа лечения	После амбулаторного этапа лечения
Боли внизу живота	180 (100%)*	127 (70,6%)*	65 (36,1%)*
Патологические выделения из половых путей	180 (100%)*	38 (21,1%)*	0*,**
Гиперемия слизистой шейки матки	112 (62,2%)*	26 (14,4%)*	20 (11,1%)*
Сукровичные выделения из цервикального канала	73 (40,5%)*	48 (26,7%)*	0*,**
Увеличение матки	180 (100%)*	43 (23,9%)*	13 (7,2%)*,**
Болезненность матки	180 (100%)*	36 (20%)*	11 (6,1%)*,**
Болезненность тракций шейки матки	180 (100%)*	58 (32,2%)**	31 (17,25%)*,**
Увеличение придатков матки	154 (85,6%)*	31 (17,2%)*	19 (10,6%)*,**
Болезненность придатков матки	154 (85,6%)*	56 (31,1%)	19 (10,6%)*,**

*$p<0,05$ - статистически значимые различия между показателями до и после лечения; **$p<0,05$ - статистически значимые различия между показателями после 1 и 2 этапа лечения

Несмотря на то, что артериальное давление было в пределах нормы у 168 (93,3%) пациенток сохранялась асимметрия АД в пределах 21±6,5 мм.рт.ст. При пальпации живота локальная болезненность в нижних отделах над лоном и (или) на стороне пораженных придатков матки сохранялась у 21(11,7%) пациентки (χ^2=8,92, $p<0,05$). Симптомов раздражения брюшины не было обнаружено. Признаки хронического цервицита отмечались в 6 раз реже, чем после первого этапа лечения (χ^2=7,96, $p<0,05$). Бимануальное влагалищное исследование выявило нормальные размеры матки и отсутствие болезненности ее при исследовании у 156(86,7%) женщин (χ^2=9,21, $p<0,05$). Патологические изменения в области придатков матки отсутствовали у 142(78,9%) пролеченных (χ^2=10,2, $p<0,05$).

Таким образом, применение кавитирующих растворов у больных группы сравнения способствовало купированию болевого синдрома, хотя полностью не ликвидировала клинические проявления ВЗОМТ.

5.3.2 Микробиота цервикального канала и полости матки у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения.

Анализ биоценоза влагалища выявил преобладание промежуточного типа мазка у большинства пациенток группы сравнения - 110(61,1%) (χ^2=10,32, p<0,05) (рис.5.16). Нормальный биотоп во влагалище отмечался у 166 (92,2%) пролеченных (χ^2=9,36, p<0,05), в то время как патологический биотоп сохранялся у 14(7,8%) пациенток (χ^2=6,34, p<0,05). Микробиоценоз влагалищного отделяемого характеризовался достоверным снижением контаминации условно-патогенной флоры (χ^2=8,51, p<0,05) (таб. 5.24)

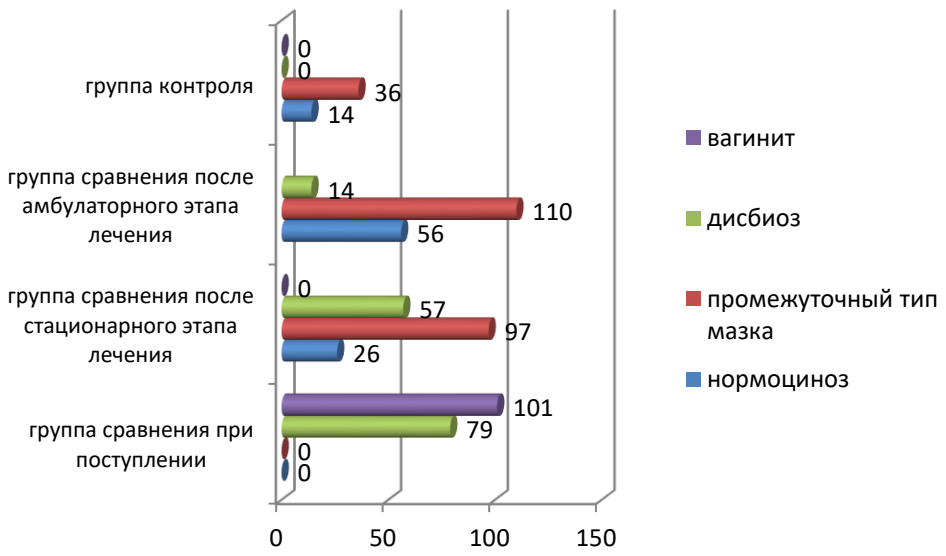


Рисунок 5.16 Биотопы влагалища у пациенток группы сравнения после 2-х этапов лечения

Таблица 5.24. Микробиоценоз влагалища пациенток группы сравнения после 2-х этапов лечения.

Микроорганизмы	Группа сравнения (n=180)						Группа контроля (n=50)	
	при поступлении		после стационарного этапа лечения		после амбулаторного этапа лечения			
	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененности	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)
Escherichia coli	41 (22,8%) 71 (39,4%)	10^1 -10^4 $\geq 10^5$	19 (10,6%)** 0**	10^1 - 10^4 $\geq 10^5$	0 0		0* 0*	
Klebsiella spp.	25(13,9%) 7(3,9)	10^1 -10^4 $\geq 10^5$	0** 0**	10^1 -10^4 $\geq 10^5$	0 0		0* 0*	
Proteus mirabilis	16 (8,9%)	$\geq 10^5$	5(2,8%)**	$\geq 10^5$	0		0*	
Staphylococcus spp.	109 (59,4%)	$\geq 10^5$	12 (6,7%)**	$\geq 10^{1-4}$	8 (4,4%)$^{\#}$	$\geq 10^{1-4}$	28 (56%)*	10^1 – 10^4
Enterococcus spp.	33 (18,3%)	$\geq 10^5$	14 (77,8%)**	$\geq 10^{1-4}$	10 (5,6%)$^{**.\#}$	$\geq 10^{1-4}$	3 (6%)*	10^1 – 10^4
Gardnerella vaginalis	72 (40%) 42 (23,3%)	10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	10 (5,6%)** 0	10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	0 0		0* 0*	
Candida albicans	45(25%)	10^1 – 10^4	15(8,3%)**	10^1 – 10^4	0		0*	
Trichomonas vaginalis	10(5,6%)	10^1 – 10^4	0**	10^1 – 10^4	0		0*	
Lactobacillus spp.	0 0 0	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^4$	0 31 (17,2%)* 88 (48,9%)*	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^4$	23 (12,8%)** 55 (30,6%)** 102 (56,6%)**	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^4$	40 (90%)* 5 (10%)* 0	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^4$

*p<0,001- статистически значимое отличие группы контроля от группы сравнения; **p<0,05- статистически значимое отличие в группе сравнения до и после лечения; $^{\#}$ p>0,05 – отличия результатов группы сравнения после 2 этапа лечения и контрольной группы

Из представленных в таблице данных следует, что во влагалище у пациенток группы сравнения сохранялись *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.*, однако их концентрация была сопоставима с данными группы здоровых обследованных (p>0,05). При этом *Lactobacillus spp.* обнаруживались у 100% пациенток, с преобладанием частоты 10^{4-6} КОЕ/мл и выше у 78(43,3)%, что достоверно больше, чем после стационарного лечения (p>0,05).

Анализ микробиоты цервикального канала и полости матки пациенток группы сравнения после завершения амбулаторного этапа представлена в таблице 5.25. Полученные данные свидетельствуют, что контаминация *Lactobacillus spp.*>10^4 КОЕ/мл увеличивалась более чем в 2 раза (χ^2=15.4, p<0,05), и в полости матки обнаруживались *Lactobacillus spp.*>10^6 КОЕ/мл, а обсемененность большей части условно-патогенной флоры достоверно снижалась по отношению к результатам до лечения и после стационарного этапа (χ^2=8.4, p>0,05).

Обращало на себя внимание сохранение значимой обсемененности доминирующих микроорганизмов*: E. Coli, Staphylococcus spp., Eubacterium spp.*, значения которых более чем в 2 раза превышала показатели группы контроля (χ^2=21,56, p<0,001; ОШ 3.44 95%ДИ 1,48;6,32). Кроме того, несмотря на проведенное лечение в изолятах из полости матки и цервикального канала высевались: *Klebsiella spp.* - 7(3,9%), *Gardnerella vaginalis* в 23(12,8%) и *Bacteroides spp.* в 6(3,3%) (χ^2=8,82, p<0,05; ОШ 3,11 95%ДИ 2,57;5,69). Сочетание бактериальной флоры с ВПЧ и ВПГ не было обнаружено.

Таким образом, применение у пациенток группы сравнения внутриматочного орошения растворами, озвученными НЧУЗ, способствовало дополнительной санации половых органов. Тем не менее, как в цервикальном канале (в большей степени), так и в полости матки сохранялась условно-патогенная флора, персистенция которой может поддерживать подострую фазу воспаления и переход ее в хроническую.

Таблица 5.25. Степень обсемененности микроорганизмами цервикального канала и полости матки у пациенток группы сравнения после 2-х этапов лечения

Микроорганизмы КОЕ/мл	Группа сравнения при поступлении		Группа сравнения после стационарного этапа лечения		Группа сравнения после амбулаторного этапа лечения		Группа контроля n=50	
	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=50	Образцы из полости матки n=50
Lactobacillus spp. 10^6 - 10^8 10^4 - 10^6 < 10^4	0 17 (9,4%) 163 (90,6%)	0 10(16,7%) 50(83,3%)	0 85 (47,2%) 95(52,8%)	0 16(26,7%) 44(73,3%)	0 108(60%)# 72(40%)#	24(40%)# 36(60%)# 0	45 (90%)* 5 (10%)* 0	45 (90%)* 5 (10%)* 0
Staphylococcus spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	29 (16,1%) 80 (44,4%)	31(51,7%) 29(48,3%)*	52 (28,9%)** 21 (11,7%)**	22(36,7%)** 13(21,7%)**	54 (30%)# 0	18(30%)# 0	8 (16%)* 0	4 (8%)* 0
Eubacterium spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	82(45,6%) 0	20(33,3%) 0	46(25,6%) 0	16(26,7%) 0	32(17,8%)# 0	7(11,7%)#	42(84%)* 8(16%)*	39(78%)* 11(21%)*
Enterococcus spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	12(6,7%) 49(27,2%)	18(30%) 15(25%)	32(17,8%)** 8(4,4%)	11(18,3%)** 6(10%)	27(15%)# 3(1,7%)	10(16,7%)# 0	3(6%)* 0	0 0
Escherichia coli 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	54 (30%) 38(21,1%)	25(41,6%) 12(20%)	65 (36,1%)** 0	18(30%)** 0	51(28,3%)# 0	2(3,3%)# 0	0 0	0 0
Klebsiella spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	26(14,4%) 18 (10%)	6(10%) 2(3,3%)	19(10,6%)** 7(3,9%)**	4(6,7%)** 1(1,7%)**	6(3,3%)# 0	1(1,7%)# 0	0 0	0 0
Proteus mirabilis 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	12(6,6%) 4(2,2%)	6(10%) 1(1,7%)	8(4,4%)** 0	4(6,7%)** 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Corinebacterium spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	6(3,3%) 0	2(3,3%) 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2(4%) 0	0 0

Bacteroides spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	 14(7,8%) 11(6,1%)	 3(5%) 2(3,3%)	 10(5,6%)** 5(2,8%)**	 2(3,3%)** 3(5%)**	 6(3,3%)# -	 0 0	 0 0	 0 0
Pseudomonas spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	 9(5%) 6(3,3%)	 2(3,3%) 1(1,7%)	 4(2,2%)** 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0
Gardnerella vaginalis $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	 12(6,7%) 19(10,6%)	 3(5%) 2(3,3%)	 27(15%)** 8(4,4%)	 5(8,3%)** 0	 18(10%)# 3(1,7%)#	 2(3,3%)# -	 0 0	 0 0
Candida albicans $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	 4(2,2%) 2(1,1%)	 1(1,7%) 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0

Примечание: - процентное соотношение относительно количества изолятов, выделенных из цервикального канала и полости матки.

*$p<0,001$ –статистически значимые отличия группы контроля от группы сравнения;**$p<0,05$ –статистически значимые отличия группы сравнения после 1-го этапа лечения; # $p<0,05$ –статистически значимые отличия группы сравнения после 2-го этапа лечения

5.3.3 Иммунологический статус пациенток группы сравнения после второго этапа лечения.

Оценка показателей клеточного иммунитета у пациенток группы сравнения выявил некоторую положительную динамику (рис.5.17).

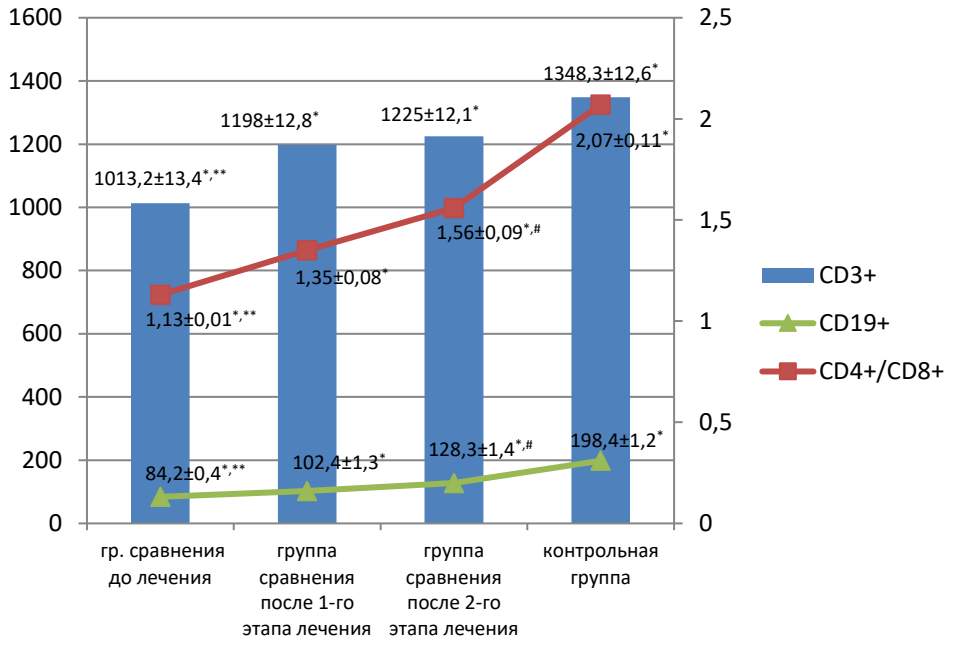


Рисунок 5.17 Динамика показателей клеточного иммунитета у пациенток группы сравнения после 2-х этапов лечения. (*p<0,05- различия показателей группы сравнения и контрольной группы; **p<0,05-различия показателей в группе сравнения до и после лечения; #p<0,05-различия показателей группы сравнения после 2-го этапа лечения).

Так, абсолютное количество CD3+ увеличилось на 27±07, но не достигало значений здоровых обследованных (p<0,05). Иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ достоверно увеличился, но все же был ниже, чем в группе контроля (p<0,05). Несмотря на то, что абсолютное число В-лимфоцитов (CD19+) увеличивалось, его уровень оставался в 1,5 раза ниже чем у здоровых женщин (p<0,05).

Анализ параметров гуморального иммунитета выявил недостоверную динамику исследуемых иммуноглобуллинов относительно показателей после стационарного этапа лечения (p>0,05) (рис.5.18)

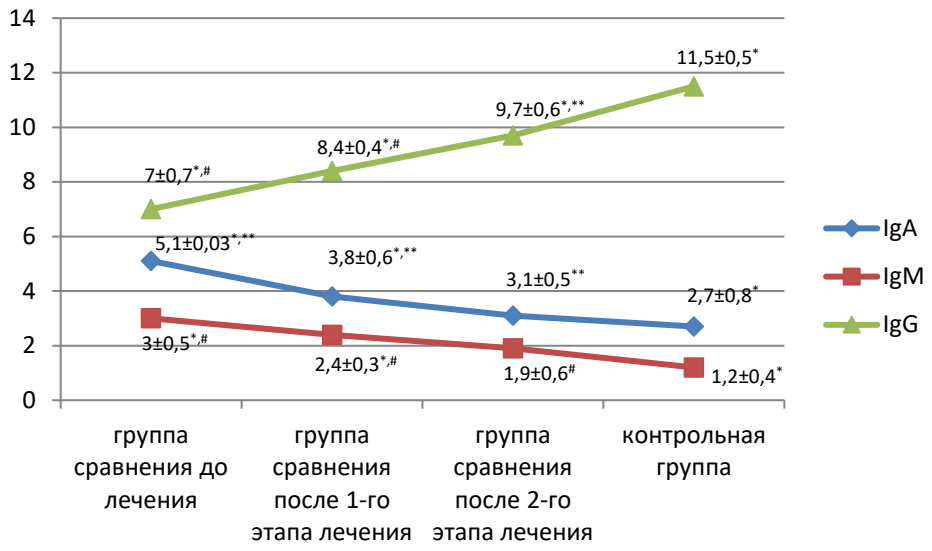


Рисунок 5.18 Динамика показателей гуморального звена иммунитета пациенток группы сравнения после 2-х этапов лечения в г/л (*p<0,05- различия показателей группы сравнения и контрольной группы; **p<0,05-различия показателей в группе сравнения до и после лечения; #p>0,05- различия в группе сравнения до и после лечения).

Сывороточный уровень IgG достоверно повышался, но оставался ниже, чем в контрольной группе. Концентрации IgA и IgM, отражающие остроту воспалительной реакции достоверно снизились и не отличалась от значений здоровых женщин (p<0,001). Показатели неспецифических факторов защиты характеризовались достоверным повышением фагоцитарной активности. Значения же спонтанного НСТ-теста и ЦИК недостоверно снижались относительно показателей после первого этапа лечения (p>0.05) (таб.5.26).

Цитокиновый профиль пациенток группы сравнения в ходе амбулаторного этапа лечения характеризовался дальнейшим снижением (χ^2=8.64, p<0,05). Однако их концентрация достоверно отличалась от показателей здоровых женщин (p<0,05) (таб.5.27). Сывороточное содержание TNFα<100 пг/мл обнаружено лишь у 70 (77,8%) пролеченных, что на 8,9% больше, чем после первого этапа лечения, но более чем в 2 раз меньше, чем в группе здоровых обследованных (χ^2=10.20, p<0,05).

Таблица 5.27. Показатели неспецифических факторов защиты в группе сравнения после двух этапов лечения

Показатель	Группа сравнения n=90			Контрольная группа n=20
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения	
ЦИК в МЕ/мл	84,2±2,3*,**	68,6±1,3*,**	63,4±3,1$^{**,\#}$	58,2±5,0$^{*,\#}$
Фагоцитарная активность нейтрофилов (%)	57,6±3,6*,**	72,2±1,5*,**	88,8±2,7$^{**,\#}$	93,1±1,2$^{*,\#}$
Спонтанный НСТ-тест (%)	14,3±2,4*,**	10,8±1,6*,**	7,6±2,3$^{**,\#}$	5,1±3, 8$^{*,\#}$

*p<0.001 – статистически значимое отличие группы контроля от группы сравнения; **p<0,05 – различия показателей до и после лечения в пределах исследуемой группы; $^{\#}$p>0,05- различия показателей группы сравнения после 2-го этапа лечения и контрольной группы

Концентрация ИЛ-1β снижалась незначительно и у 16 (17,8%) больных отмечались его значения >100 пг/мл, что было в 1,5 раза меньше, чем после стационарного этапа лечения (χ^2=9,67, p<0,05). Сывороточный уровень ИЛ-6 менее 20 пг/мл, регистрировался у 33(36,7%) пациенток, что было в 1,5 раза больше, чем после стационарного этапа лечения (χ^2=12,71, p<0,05), но в 2 раза меньше относительно здоровых женщин (χ^2=8,52, p<0,05; ОР 2,36 95%ДИ 1,34;6,62).

Таблица 5.27 Изменение концентрации цитокинов у пациенток группы сравнения после двух этапов лечения.

Показатель, Me [Q1-Q3] пг/мл		TNFα	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-2	ИЛ-4
Контрольная группа, n=20		77,3 [65-218]	51,9 [39-71]	9 [5-21]	10,03 [50-161]	67 [61-82]
Группа сравнения, n=90	При поступлении	195,2 [171-358]	97,8 [87-218]	81,8 [65-501]	60,2 [44-408]	175 [155-230]
	После стационарного этапа лечения	141,3 [97-205]*	82,6 [43-151]*	34,2 [24-307]*	51,9 [33-291]*	125 [105-193]*
	После амбулаторного этапа лечения	118,7 [73-193]	68,8 [43-151]	28,3 [10-218]*	41,6 [21-203]*	96,1 [84-122]*

*p<0,05 в сравнении с предыдущим исследованием (по критерию Вилкоксона)

Сывороточный уровень ИЛ-2 достоверно снизился от значений после стационарного этапа лечения. Снижение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 также было незначительным и не достигало показателей группы контроля.

Таким образом, амбулаторный этап лечения способствовал положительной динамике как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, однако их значения, как и уровни про- и противовоспалительных цитокинов не достигали значений здоровых женщин. Это позволяет высказать предположение о хронизации воспалительного процесса.

5.3.4 Оценка функции эндотелия у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения.

Состояние функции эндотелия у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения представленная в таблице 5.28 характеризовалась снижением содержание NO в сыворотке крови в 2 раза по сравнению с исходными значениями в дебюте заболевания, но все же оно превышало значения группы контроля ($p<0,05$).

Аналогичная динамика наблюдалась в уровне ЭТ- ($p<0,05$). Значения тромбогенных субстанций так же снижались: ФВ в 1,4 раза ($p>0,05$), а молекул межклеточной адгезии в 1,3 раза ($p<0,05$), но их показатели не достигал значений здоровых женщин ($p<0,05$). Уровень атромбогенного тромбомодулина повышался только на 6,6±3,2 пг/мл относительно исходных показателей ($p>0,05$) и оставался достоверно ниже, чем в группе контроля ($p<0,05$). Фактор повреждения сосудистой стенки ДЭК на фоне терапии достоверно снизился, но все же превышал показатели здоровых женщин ($p<0,05$).

Показатель ПОВД плечевой артерии стал положительным, но более чем в 2 раза превышал значения здоровых обследованных ($p<0,05$). Максимальная скорость кровотока в ПА после проведения постоклюзионной пробы существенно не изменялась относительно ее значения после первого этапа лечения и на

13,4±3,8см/с превышала значения здоровых обследованных (p<0,05). Подобная сосудистая реакция указывала на сохраняющуюся умеренную вазоконстрикцию и ЭД у пациенток группы сравнения.

Таблица 5.28 Динамика показателей функции эндотелия у пациенток группы сравнения после 2-х этапов лечения.

Показатели	Группа сравнения (n=180)			Контрольная группа (n=50)
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения	
NO(мкмоль/л)	12,2 ±0,32*	8,2±0,26*,**	6,2±0,26*,**	4,87±1,3*
i-NOSнг/мл	2,3±0,1*	1,9±0,17**,*	1,5±0,17*,**	0,1±0,03*
Тромбомодулин (пг/мл)	57,2± 3,8*	65,8±4,1*,#	72,4±2,3*,**	86,4 ± 5,7
Эндотелин-1 (pg/ml)	1,1±0,12*	1,0±0,11*,#	0,7±0,16*,#	0,4±0,03*
sICAM-1 (пг/мл)	576±28,7*	398±31,4*,#	307±25,3*,**,##	198±16,1*
Фактор Виллебранда (ФВ) в Ед/мл	2,1±0,4*	1,8±0,3*,#	1,3±0,3*,#	0,92±0,2
ДЭКх10^5/л	24,2±1,64*	10,3±2,4*,**	6,1±0,9*,**	2,64±1,5*
Диаметр плечевой артерии, в мм	3,9±0,2	3,7±0,4	3,9±0,8	4,1±0,6
ПОВД, %	-5,4±0,7*	-2,8±0,4*,	9,7±0,4*,**,##	22,1±2,6*
V в ПА, см/с	107,08±2,04*	104,04±1,2*,	100,09±0,3**	96,02±1,8*
Vmax в ПА после РГ, см/с	129,9±4,6*	121,3±3,7*,**	117,6±3,2*,**	104,2±3,8*

*p<0,05 по сравнению с показателями в контрольной группе; **p<0,05 по отношению к значениям до лечения; #p>0,05 по отношению к значениям до лечения; ##p<0,05 по отношению к значениям после первого этапа лечения

Таким образом, второй этап комплексного лечения пациенток с ВЗОМТ оказал положительное влияние на функцию эндотелия в виде снижения выработки вазоконстрикторных маркеров, что обеспечило положительные показатели ПОВД, снижение ДЭК и умеренную положительную динамику тромбо- и атромбогенных факторов. Однако полного восстановления функции эндотелия не произошло ни у одной пациентки группы сравнения.

5.3.5 Динамика эхографических параметров органов малого таза у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения.

УЗИ органов малого таза проводилось на 5-7 день последующего менструального цикла после окончания лечения. Из представленных в таблице 5.29 данных следует, что утолщение стенок матки отсутствовало лишь у 122(32,2%) (χ^2=11,58, p<0,001), в то время как отек эндометрия не выявлен ни у одной пациентки. Неоднородные включения в эндометрии и расширение полости матки удалось устранить у 158(87,8%) больных (χ^2=8,51, p<0,001). Придатки матки без патологии визуализировались в 86,7% случаев (χ =9,37, p<0,001). Толщина эндометрия в первую фазу менструального цикла у пациенток группы сравнения уменьшилась в 1,5 раза по сравнению с показателями после первого этапа лечения и в 2 раза от исходных данных (p<0,05).

Положительные эхографические изменения подтверждались данными допплерографии и допплерометрии кровотока в яичниковых и маточных артериях (таб.5.30). Оценка кровотока в миометрии и субэндометриальной зоне группы здоровых выявило, что в первую фазу менструального цикла аркуатные артерии визуализируются в 100,0% случаев, радиальные – в 93,0%, базальные – в 81,0%, спиральные – в 33,0%.

Анализ полученных данных показал, что в маточных артериях PI и IR снизились в 2,3 раза, а S/D увеличилось в 1,8 раза (p<0,05). В яичниковых артериях PI и IR снизились в 1,9 и 3,2 раза соответственно, а S/D увеличилось лишь в 1,5 раза (p<0,05). Следовательно, несмотря на проведенное лечение у пациенток группы сравнения сохранялось гемодинамическое напряжение в органах малого таза, что ограничивало визуализацию эндометриальных артерий почти у половины больных (p<0,05).

Таблица 5.29. Показатели УЗИ органов малого таза у пациенток группы сравнения после 2-х этапов лечения

Параметры УЗ-Исследования	Группа сравнения (n =180)			Контрольная группа (n=50)
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения	
Длина матки (мм)	66,55 ± 4,56*,**	64,43 ± 3,17*,**	59,86± 3,45*	51,70 ± 4,71**
Ширина матки (мм)	58,61 ± 2,34*,**	54,61 ± 3,28*,**	47,65± 2,81$^{*,**,\#}$	40,92 ± 1,08**
передне-задний размер матки (мм)	50,40 ± 1,10*,**	49,38 ± 1,28*,**	37,28± 1,46$^{**,\#}$	29,46 ± 0,76**
толщина эндометрия (отек эндометрия) (мм)	12,01 ± 1,14*,**	9,12 ± 2,08*	6,1±0,27	8,5 ± 1,27**
Неоднородная структура эндометрия	180 (100%)	64 (35,6%)	22 (12,2%)	0
Расширение полости матки	168 (93,3%)	64 (35,6%)	22 (12,2%)	0
неравномерное снижение эхогенности участков миометрия	168 (93,3%)	137 (76,1%)	58 (32,2%)	0
Длина левого яичника (см)	4,13±0,01*,**	3,62±0,07**	3,24±0,13$^{**,\#}$	2,70±0,20 **
Ширина левого яичника (см)	2,72±0,24*,**	2,41±0,34*	2,38±0,41*	2,00±0,50 **
Толщина левого яичника (см)	2,92±0,10*,**	2,06±0,12*	2,2±0,17*	1,70±0,30 **
Объем левого яичника (см³)	21,47±0,19*,**	13,73±0,03$^{**,\#}$	10,01±0,04$^{**,\#}$	7,90±0,42**
Множественные кистозные включения в строме с неоднородной взвесью в левом яичнике	156 (86,7%)	21 (11,7%)	10 (5,6%)	0
Длина правого яичника (см)	4,65±0,21**	3,98±0,18$^{**,\#}$	3,42±0,13$^{**,\#}$	2,68±0,28 **
Ширина правого яичника (см)	3,12±0,09*,**	2,86±0,12*	2,64±0,57*	2,73±0,41**
Толщина правого яичника (см)	2,98±0,23**	2,18±0,21*,**	2,04±0,58*	1,91±0,26**
Объем правого яичника (см³)	24,07±0,39 **	14,31±0,09 **	12,98±0,07$^{**,\#}$	8,31±0,52**
Множественные кистозные включения в строме с неоднородной взвесью в правом яичнике	158 (87,8%)	18 (10%)	10(5,6%)	0
Утолщение левой маточной трубы	160 (88,9%)	36 (20%)	11(6,1%)	0
Утолщение правой маточной трубы	164 (91,1%)	44 (24,4%)	13(7,2%)	0

*p >0,05 – статистически незначимые отличия в пределах исследуемой группы; **p<0,001-статистически значимые отличия группы сравнения и группы контроля; $^{\#}$p<0,05-статистичеси значимые отличия группы сравнения после и до лечения

Таблица 5.30. Гемодинамика в маточных и яичниковых артериях пациенток группы сравнения после первого этапа лечения.

показатели	Группа сравнения (n =180)			Здоровые женщины репродуктивного периода по И.А. Озерской (2010г.)
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения	
PI в Ма	11,9±1,8*	7,4±1,4**	5,1±1,6**	3,96±0,22*
IR в Ма	9,1±1,3*	6,5±2,1**	3,8±1,7**	0,9±0,01*
S/D в Ма	4,4±2,1*	7,8±1,7**	8,1±2,2	9,52±1,13*
PI в Яа	12,3±2,9*	8,8±1,9**	6,3±2,4	0,2±0,41*
IR в Яа	8,2±3,14*	4,3±2,8**	2,6±3,1	0,54±0,07*
S/D в Яа	2,1±1,5*	2,7±1,3**	3,11±1,1	4,89±2,1*

*p<0,05 – достоверные отличия результатов до лечения и контрольной группой; **p<0,05 – достоверные отличия результатов до и после лечения

Таким образом, второй этап лечения способствовал улучшению кровоснабжения органов малого таза, однако сохраняющийся высоко резистентный кровоток обусловливал неоднородность структуры и несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла, увеличение придатков матки, что свидетельствовало о формирующемся хроническом воспалительном процессе.

5.3.6 Динамика выраженности болевого синдрома и эмоционально-личностных особенностей пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения

Болевой синдром был полностью купирован у 115(63,8%) пациенток, частично сохраняясь у остальных (χ^2=12,53, p<0,001). Средняя интенсивность боли снизилась до 18,7±6,27 мм, что более чем в 3 раза ниже, чем после стационарного этапа лечения (p<0,05) (таб.5.31). Средние значения общего рангового индекса боли (РИБ) и среднее значение общего числа выбранных дескрипторов (ЧВД) достоверно снижались (p<0,05). Это способствовало уменьшению выраженности тревоги по шкале HADS у 51,7% пациенток (χ^2=13,42, p<0,001) (рис.5.19).

Таблица 5.31 Интенсивность болевого синдрома по данным болевых опросников в группе сравнения после 2-х этапов лечения.

Показатели	Группа сравнения n =180		
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения
ВАШ (мм)	74,6±7,1*	60,7±6,23*	18,7±6,27**
РИБ	24,6±1,4*	20,7±1,8*	14,3±1,2**
ЧВД	12,4±1,5*	10,5±1,3*	12,4±1,6**

*p>0,05- различия показателей до и после лечения; **p<0,05 –различия между показателями 2-х этапов лечения

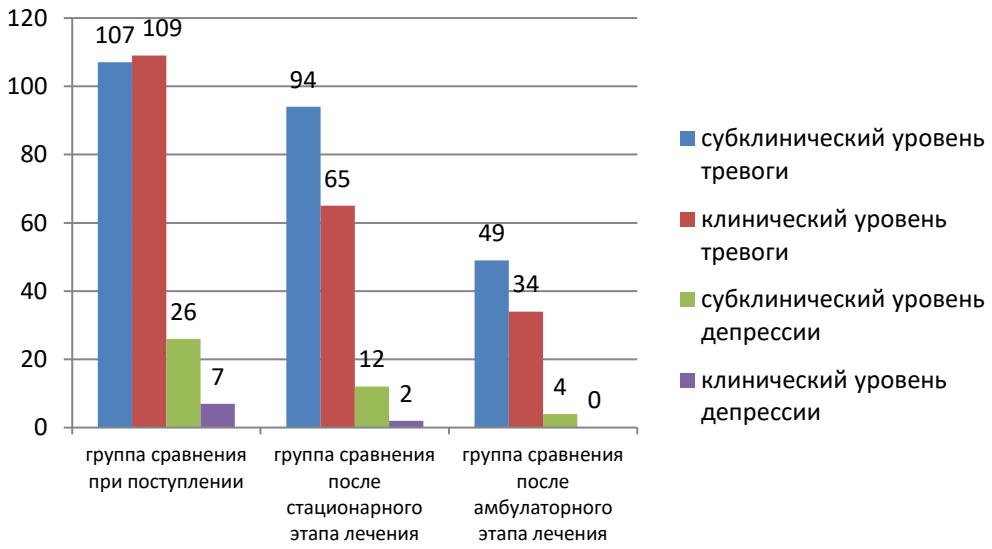


Рисунок 5.19. Распределение уровней тревоги и депрессии у пациенток группы сравнения после 2-х этапов лечения.

Клинически выраженная тревога уменьшилась в 2 раза по сравнению со стационарным этапом лечения, а клинический уровень депрессии удалось погасить полностью у всех пациенток (χ^2=14,75, p<0,001). Несмотря на уменьшение субклинического уровня тревоги и депрессии они сохранялись у 48,3% пролеченных (χ =14,56, p<0,001).

Следует отметить, что личностная и реактивная тревожность высокой степени сохранялась у 45(25%) пациенток группы сравнения (χ^2=18,22, p<0,001) (рис.5.20).

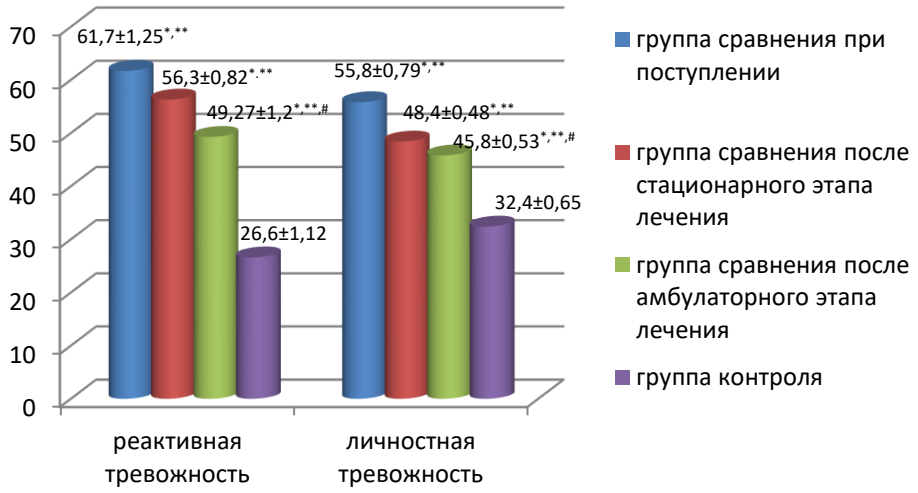


Рисунок 5.20 Показатели уровней личностной и реактивной тревожности в группе сравнения после 2-х этапов лечения. (*p<0,05 -различия в группе сравнения до и после лечения; **p<0,05- различия группы сравнения и группы контроля; # p<0,05 -различия в группе сравнения между 2-мя этапами лечения;)

Несмотря на то, что уровень личностной тревожности снизился на 2,6±0,5 балла, а значения реактивной тревожности уменьшился на 7,03±1,01 балла (p<0,05) их значения по-прежнему соответствовал верхнему уровню умеренной тревожности.

Таким образом, в результате амбулаторного этапа лечения удалось устранить болевой синдром у большей части пациенток группы сравнения, что обеспечило некоторую положительную динамику в психоэмоциональном состоянии пациенток. Тем не менее, у половины обследованных сохранялись признаки тревоги и напряженный психоэмоциональный фон.

5.3.7 Динамика изменения центральной и вегетативной нервной системы у пациенток группы сравнения после амбулаторного этапа лечения.

Результаты электроэнцефалографических исследований приведены на рисунках 5.21 и 5.22. Как видно из диаграмм проведенный амбулаторный этап лечения у большей части пациенток группы сравнения не привел к значимым изменениям на ЭЭГ. Амплитуда и частота альфа-волн достоверно не изменялись и лишь на 4,2±2,94 мкВ и 0,2±0,17 Гц были меньше, чем после стационарного этапа лечения (p>0,05). Амплитуда бета-ритма снижалась на 3,5±1,22 мкВ (p<0,05), а тета-ритма на 4,2±2,94 мкВ (p>0,05), однако их значения в 1,5 раза превышали показания группы контроля (p<0,05). Частотные же характеристики бета- и тета-ритма практически не изменились (p>0,05). Тета-ритм наблюдался у 98(54,4%) пациенток группы сравнения, что сопоставимо с результатами после первого этапа лечения (p>0,05).

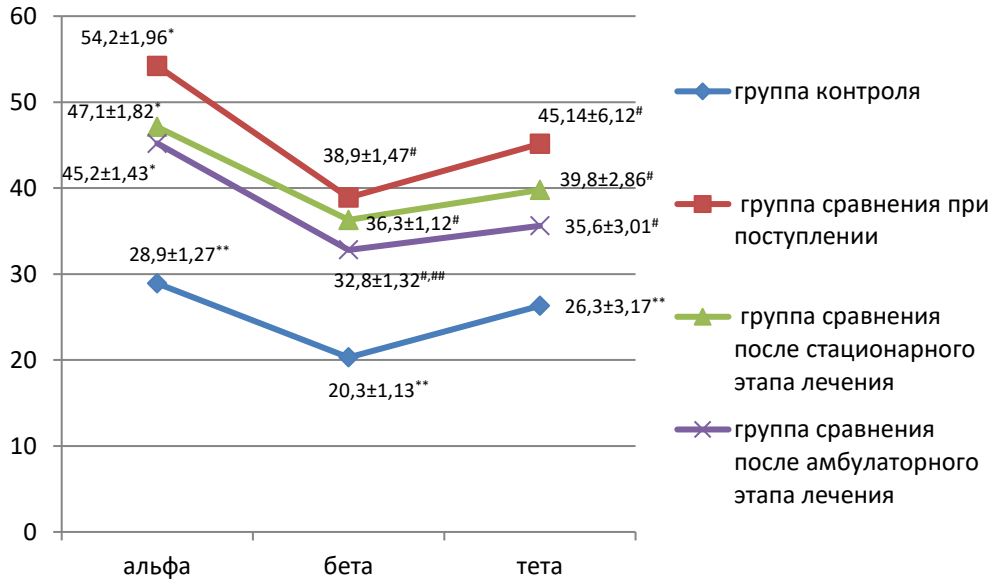


Рисунок 5.21 Динамика амплитуды альфа-, бета и тета-волн у пациенток группы сравнения после двух этапов лечения в мкВ (*p<0,05- различия в группе сравнения до и после лечения; **p<0,05- различия группы сравнения и группы контроля; #p>0,05 –различия в группе сравнения до и после лечения; ##p<0,05 –различия в группе сравнения между 2-мя этапами лечения).

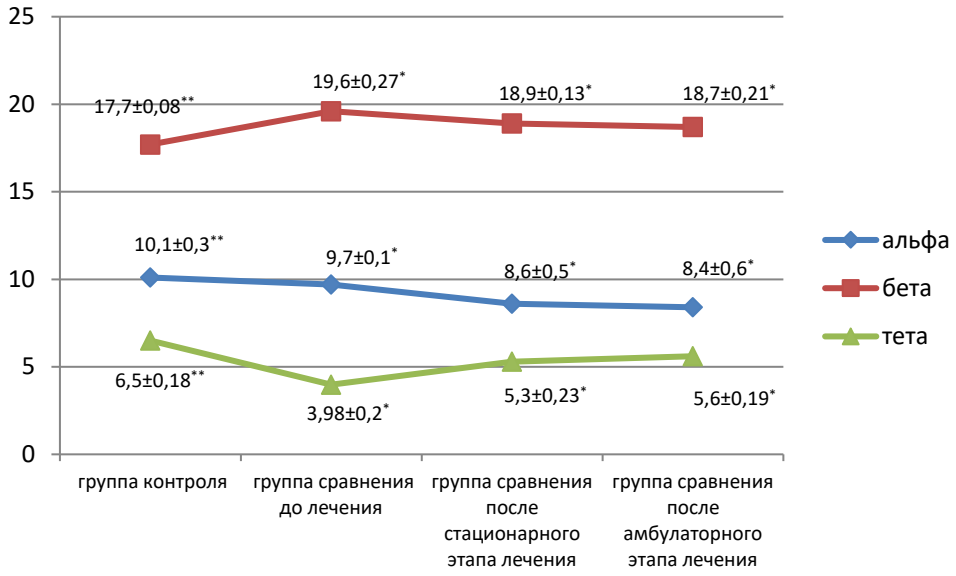


Рисунок 5.22. Динамика частоты альфа-, бета и тета-волн у пациенток группы сравнения после двух этапов лечения в Гц (*p<0,05- различия в группе сравнения до и после лечения; **p<0,05- различия группы сравнения и группы контроля.)

При проведении функциональных проб снижение амплитуды альфа-волн произошло лишь в 39,7% случаев (χ^2=4.21, p<0,05). Дельта-волны с амплитудой 55-59 мкВ наблюдались у 40 (22,2%) пациенток при проведении пробы с гипервентиляцией, что говорит о сохраняющемся низком уровне функциональной активности головного мозга и отсутствии динамики после стационарного этапа лечения (p>0,05). Таким образом, терапия на втором этапе не привела к нормализации биоэлектрической активности головного мозга.

Динамика функции вегетативной нервной системы представлена в таблице (таб.5.32).

Таблица 5.32. Сравнительная характеристика показателей кардиоритма в динамике лечения группы сравнения после 2-х этапов лечения

Показатель	Контрольная группа, n=50	Группа сравнения, n=180		
		До лечения	После стационарного этапа лечения	После амбулаторного этапа лечения
LF, н.е.	44,1 ± 3,12**	56,7 ± 4,37*	51,94 ± 1,67*	51,34 ± 1,82*
HF, н.е.	59,6 ± 4,38**	41,52 ± 3,41*	45,24 ± 1,8*	44,71 ± 2,2*
LF/HF	0,74 ± 0,09**	1,4 ± 0,16*	1,15 ± 0,06*	1,15 ± 0,03*
VLF, %	24,53±1,74**	39,16±1,53#	32,83 ± 1,37#	31,56 ± 1,61#

**p<0,05- различия группы сравнения и группы контроля; *p>0,05 -различия в группе сравнения до и после лечения; #p<0,05 –различия в группе сравнения до и после лечения

Из представленных в таблице данных видно, что показатели вариабельности сердечного ритма по сравнению со значениями после первого этапа лечения не изменились (p>0,05). Показатель симпато-вагусного соотношения оставался высоким у всех обследованных и в 1,6 раза превышал значения здоровых женщин (p<0,05). Преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы сохранялось у 115 (63,9%) пациенток. Количество медленных волн второго порядка кардиоритма достоверно снизилось, но по-прежнему превышало значения контрольной группы (p<0,05).

Все это указывало на сохраняющуюся дисфункцию ВНС, характерную для общей воспалительной реакции.

5.3.8 Морфофункциональное исследование эндометрия у пациенток группы сравнения после лечения

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия у 109(60,6%) пациенток группы сравнения выявил признаки хронического персистирующего эндометрита (рис.5.23). Основанием для такого заключения послужило обнаружение рассеянной лимфоидной инфильтрации как в железах, так и в строме, у 48,6% пролеченных, а у 12,8% пациенток обнаруживались очаги

фиброза. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия выявлены у 40,4% человек.

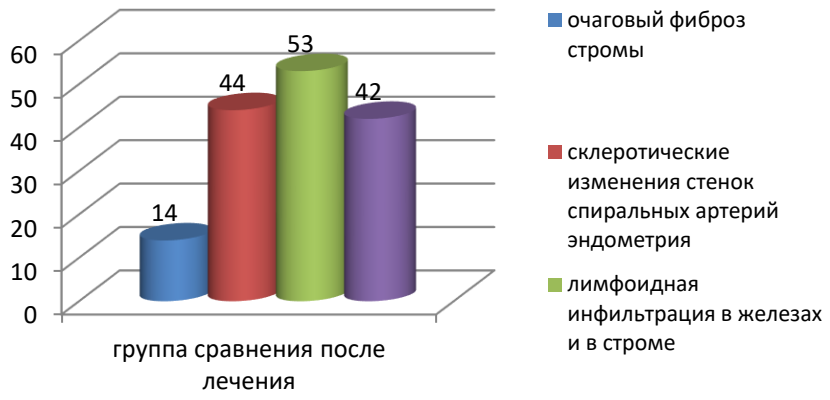


Рисунок 5.23 Морфологическая характеристика эндометрия у пациенток группы сравнения после лечения

Оценка локальных иммунных реакций в биоптатах эндометрия выявила плазмоциты (CD138+) у всех больных. Плазматические клетки свыше 5-ти в поле зрения, свидетельствующие об активности ХЭ, обнаруживались у 38,5% пациенток, у остальных 61,5% пролеченных выявлены низкие значениями CD138. При этом обнаруживались повышения уровней Т-лимфоцитов (CD3) и NK-клеток (CD56) у 38 % пациенток (таб. 5.33).

Таблица 5.33. Показатели местного иммунитета эндометрия у пациенток группы сравнения после лечения

Показатели в баллах	Группа сравнения (n=180)	Норма в фазу средней пролиферации
CD3	5,15±0,23	0-5
CD138	6,34±0,37*	0
CD56	8,35±0,26	0-10
LIF	4,25±0,12	8-10

*Различия статистически значимы (p=0.000000)

Маркёр рецептивности эндометрия (LIF) в биоптатах слизистой оболочки матки женщин группы сравнения регистрировался в цитоплазме покровных эпителиоцитов и гландулоцитов маточных желёз в 2 раза реже, чем в норме (p>0,001). Следовательно, несмотря на проведенное лечение, экспрессия

рецепторов эндометрия оказалась сниженной, что может повлиять на процессы имплантации.

Таким образом, двухэтапное лечение в целом способствовало улучшению как морфологического, так и иммуногистохимического состояния эндометрия. Тем не менее, сохраняющаяся сниженная рецепция эндометрия может способствовать осложненной гестации и ранней потере беременности.

5.3.9 Кольпоскопическое и цитологическое исследование пациенток группы сравнения.

Учитывая, что у 19 (10,6%) пациенток группы сравнения в результате обследования был верифицирован ВПЧ даже при наличии клинически мало значимой вирусной нагрузки (10^3 копий эп./клеток и менее), эти пациентки были исключены из исследования и в дальнейшем получали противовирусное лечение с выполнением биопсии шейки матки по показаниям.

При осмотре шейки матки в зеркалах гиперемия экзоцервикса обнаружена у 20(11,1%) оставшихся пролеченных (χ^2=10,82, p<0,001). Маркер цервицита в виде наличие лейкоцитов более 10, но менее 50 в поле зрения в цервикальной слизи был обнаружен в 85(65,4%) случае (χ^2=28,6, p<0,001). При этом у 79(60,8%) обследованных, контрольное исследование микробиоты цервикального канала не выявило значимой контаминации условно-патогенной флоры (χ^2=22,75, p<0,001). В целом, клинически диагноз хронический цервицит был выставлен 89(49,4%) пациенткам (χ =30,22, p<0,001).

В результате цитологического скрининга (Pap-smear test) установлено, что у всех больных с клиническими явлениями хронического неспецифического цервицита (ХНЦ) выявлены незначительные клеточные изменения, обусловленные воспалительным процессом в шейке матки, соответствующие согласно Бетесда-системе (NILM), или I-II классу мазка по Папаниколау.

Проведенная кольпоскопия у всех пациенток контрольной группы определяла многослойный плоский эпителий, с хорошо визуализирующийся зоной стыка. Расширенная кольпоскопия в 100% случаев подтверждала

нормальную кольпоскопическую картину. Обработка экзоцервикса 3% раствором уксусной кислоты способствовала выраженному спазму подэпителиальных сосудов. После проведения пробы Шиллера многослойный плоский эпителий окрашивался йодпозитивно, что расценено как норма.

Простая и расширенная кольпоскопия выявила эктопию шейки матки с явлениями воспаления у 80(89,9%) пациенток группы сравнения. Неровный рельеф шейки матки за счет единичных и множественных закрытых желез отмечался у 13 (14,6%) больных. Тонкий ацетобелый эпителий с неровными размытыми краями определялся у 20(22,5%), а распространенная крапчатость была выявлена у 27(30,3%) женщин. Обработка экзоцервикса раствором Люголя показала пестрое окрашивание у 13(14,6%) пациенток и йоднегативные участки различных размеров с расплывчатыми границами в 10(11,2%) случаях, Выявленные признаки расценены как проявления хронического длительно текущего диффузного воспалительного процесса в шейке матки и являются следствием реактивных процессов в эпителии [52,120,144].

Следовательно, несмотря на проведенную комплексную терапию у половины пациенток сохранялись признаки вялотекущего цервицита на фоне отсутствия выраженной контаминации как условно-патогенной, так и вирусной флорой, а иногда и выявленной «стерильности» цервикального канала. Это может быть обусловлено некоторым нарушением иммунного реагирования в виде выявленного Pro/Pro аллельного варианта SNP мутации в гене TLR6 (Ser249Pro) [120], что потребовало дополнительного включения в комплекс лечения пациенток лазерного фотофореза с бальнеологическим средством «Эльтон»-гель.

Методика осуществлялась следующим образом. Положение пациентки при выполнении процедуры - лежа на гинекологическом кресле. Наружные половые органы и шейка матки, выведенная с помощью зеркала Куско, обрабатывались стерильным тампоном, смоченным хлоргексидином биглюконатом 0,05%. Затем зона поражения обрабатывалась бальнеологическим средством «Эльтон» и проводилось облучение гинекологической насадкой. Время воздействия составило 3 минуты, длина волны 0,9 нм, импульсная мощность 5 Вт, частота

следования импульса 600 Гц. Сеансы проводились в течение 10 дней, ежедневно, начиная в первую фазу следующего за амбулаторным этапом лечения менструального цикла.

После окончания курса лечения при осмотре шейки матки в зеркалах у 6(6,7%) пациенток сохранились изменения в слизистой воспалительного характера в виде локальной гиперемии экзоцервикса (χ^2=11,23, p<0,001). Количество лейкоцитов при микроскопическом исследовании достоверно снизилось и составляло 12±1,6 в поле зрения (p<0,05).

Оценка микробиоты цервикального канала у пациенток группы сравнения с ХНЦ после проведенного лечения представлена в таблице 5.34.

5.34 Степень обсемененности микроорганизмами цервикального канала у пациенток с ХЦ в динамике лечения.

Микроорганизмы КОЕ/мл	Группа сравнения n=89		Группа контроля n=50
	До лечения	После лечения	
Lactobacillus spp. 10^6 - 10^8 10^4 - 10^6 < 10^4	 0 53(59,5%) 36(40,5%)	 24(26,9%) 36(40,5%) 29(32,6%)	 45 (90%)* 5 (10%)* 0
Staphylococcus spp. 10^1 – 10^4 ≥10^5	 26 (29,2%) 0	 10(11,2%)** 0	 8 (16%)* 0
Eubacterium spp. 10^1 – 10^4 ≥10^5	 16(17,9%) 0	 8(8,9%)** 0	 42(84%)* 8(16%)*
Enterococcus spp. 10^1 – 10^4 ≥10^5	 14(15,7%) 2(2,2%)	 7(7,9%)** 0	 3(6%)* 0*
Escherichia coli 10^1 – 10^4 ≥10^5	 25(28,1%) 0	 0** 0**	 0* 0*
Klebsiella spp. 10^1 – 10^4 ≥10^5	 16(17,9%) 0	 0** 0**	 0* 0*
Bacteroides spp. 10^1 – 10^4 ≥10^5	 3(3,4%) 0	 0** 0**	 0* 0*
Gardnerella vaginalis 10^1 – 10^4 ≥10^5	 9(10,1%) 1(1,1%)	 0** 0**	 0* 0*

*p<0,001 -достоверные отличия группы контроля от показателей группы сравнения до лечения;**p<0,05 -достоверные отличия в группе сравнения до и после лечения

Из представленных в таблице данных следует, что у пролеченных пациенток в цервикальной слизи сохранялась условно-патогенная флора, но в контаминации сопоставимой с группой здоровых женщин ($p<0,05$). Обращало на себя внимание перераспределение частот лактофлоры с увеличением колонизации *Lactobacillus spp*. более 10^4 КОЕ/мл в 1,5 раза, однако их количество не достигало значений здоровых обследованных ($\chi^2=13,56$, $p<0,001$). Таким образом, комплексное лечение в группе сравнения способствовало элиминации возбудителей из патологического очага и увеличению уровня *Lactobacillus spp*. более 10^4 КОЕ/мл.

Результаты цитологического скрининга (Pap-smear test) в динамике лечения пациенток группы сравнения представлен на рисунке 5.34.

Рисунок 5.34 Цитологический скрининг пациенток группы сравнения после лечения

Из диаграммы видно, что у большинства пациенток (86,5%) определялась нормальная цитологическая картина ($\chi^2=29,36$, $p<0,001$). Тем не менее, у 13,5% обследованных сохранялась воспалительная цитологическая реакция ($\chi^2=18,96$, $p<0,001$).

Кольпоскопическая оценка слизистой оболочки шейки матки отражена в таблице 5.35.

Таблица 5.35 Состояние шейки матки в группе сравнения после лечения

Группа сравнения, n=89	Кольпоскопическая картина		
	Нормальная	Аномальная (I степени)	картина воспаления
До лечения	0	32 (35,9%)	57 (64,1%)
После лечения	68(76,5%)*	16(17,9%)*	5(5,6%)*

*p<0,05- различия до и после лечения;

После проведенной терапии у большинства пролеченных отмечалась нормализация слизистой шейки матки (χ^2=5,26, p<0,05). Несмотря на то, что явления воспаления в виде тонкого ацетобелого эпителия и нежной крапчатости уменьшились, гиперемии эндоцервикса, а также количество закрытых желез наблюдались у 21(23,6%) пролеченных, что свидетельствовало о вялотекущем воспалительном процессе в шейке матки (χ^2=4,89, p<0,001).

Таким образом, комплексное противовоспалительное лечение в группе сравнения не оказало выраженного воздействия на процессы репарации и регенерации эпителия шейки матки.

5.3.10 Отдаленные результаты лечения пациенток группы сравнения

Отдаленные результаты прослежены у 130 пациенток группы сравнения. Основным показателем эффективности проведенных лечебных и реабилитационных мероприятий является восстановление репродуктивной функции. Беременность и роды наступили у 69(53,1%) пациентки. В течение 6 месяцев после лечения спонтанно беременность не наступила ни у одной пролеченной, но у 32(24,6%) женщин беременность наступила с помощью ЭКО. В течение первого года наблюдения беременность наступила еще у 37(28,5%) женщин (рис.5.24).

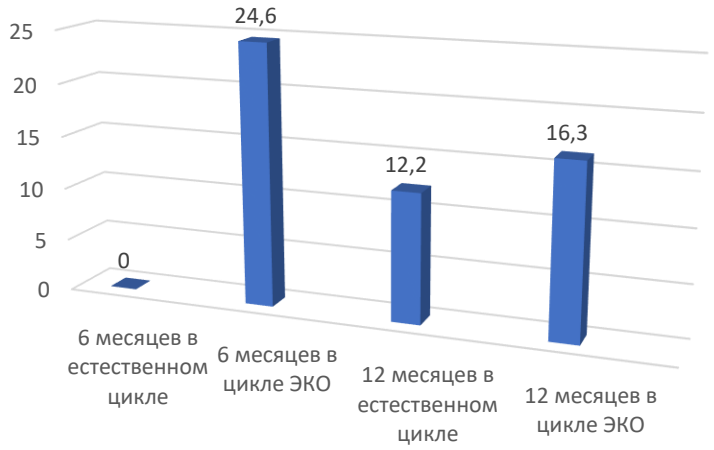


Рисунок 5.24 Частота наступления беременности у обследованных группы сравнения после лечения в %.

Из представленных данных следует, что в естественных циклах у пациенток группы сравнения беременность наступала в 3,5 раза реже, чем в циклах ЭКО (χ^2=10,29,p<0,001).

Потеря беременности в ранних сроках произошла у 11,6% пациенток, а в сроке свыше 12 недель - у 5,8% обследованных (рис.5.25). Синдром задержки роста плода и плацентарные нарушения определялись у 13% обследованных. Маловодие и многоводие встречалось в 15,9% и 18,8% случаев соответственно.

Рисунок 5.25 Характеристика течения беременности у пациенток группы сравнения

В целом, благоприятное течение беременности у пациенток группы сравнения отмечалось лишь в 34,8% случаев.

Родоразрешились в срок 57(82,6%) женщин. Роды через естественные родовые пути без осложнений произошли у 49(85,9%) человек, путем операции кесарева сечения - в 8(14,1%) случаях. Показаниями к кесареву сечению были аномалии сократительной деятельности матки в 4-х случаях, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 3-х случаях и клинически узкий таз в 1-м случае. Беременность в настоящее время прогрессирует у 32(24,6%) женщин.

Клиническая эффективность лечения пациенток оценивалась, в том числе по рецидиву острого эпизода. За 6-ти месячный период наблюдений рецидив произошел у 11(8,5%) пациенток группы сравнения, в течение следующих 6 месяцев еще у 16(12,3%), т.е. всего у 27 (20,8%) женщин.

Таким образом, проведенное двухэтапное лечение у пациенток группы сравнения не полностью ликвидировала клинические проявления ВЗОМТ, что способствовало рецидивирующему течению воспаления в течение года у четверти пациенток. Несмотря на восстановление репродуктивной функции у половины пациенток, в большинстве случаев отмечалось осложненное течение беременности с высокой частотой невынашивания.

5.4 Эффективность второго (амбулаторного) этапа лечения в основной группе.

5.4.1 Клиническая характеристика пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения.

По окончанию второго этапа лечения общее состояние пациенток было удовлетворительным. Боли были полностью купированы у 251(98,4%) женщины и регистрировались в 16 раз реже, чем в группе сравнения (χ^2=4.6, p<0,05; ОР 4.2 95%ДИ 1,89;17.2) (таб.5.36). Артериальное давление было в пределах физиологической нормы, асимметрии АД выявлено не было. Локальная

болезненность в нижних отделах живота над лоном и (или) на стороне пораженных придатков матки при пальпации отмечалась лишь в 6(2,4%) случаях и в 5 раз реже, чем у пациенток группы сравнения (χ^2=3.92, p<0,05; ОР 2,8 95%ДИ 1,33;12,8).

Таблица 5.36 Клиническая характеристика пациенток сравниваемых групп после лечения.

Показатели	Группа сравнения (n=180)			Основная группа (n=255)		
	При поступлении	После стационарного этапа лечения	После амбулаторного этапа лечения	При поступлении	После стационарного этапа лечения	После амбулаторного этапа лечения
Боли внизу живота	180 (100%)*	127 (70,6%)*	65 (36,1%)*,**	255 (100%)	8 (4,4%)$^{*,\#}$	4 (1,6%)$^{*,**,\#\#}$
Патологические выделения из половых путей	180 (100%)*	38 (21,1%)*	0*,**	255 (100%)	26 (10,2%)$^{*,\#}$	0$^{*,**,\#\#}$
Гиперемия слизистой шейки матки	112 (62,2%)*	26 (14,4%)*	20 (11,1%)*	156 (61,2%)	16 (6,3%)$^{*,\#}$	9 (3,5%)$^{*,**,\#\#}$
Сукровичные выделения из цервикального канала	73 (40,5%)*	48 (26,7%)*	0*,**	104 (40,8%)	8 (3,1%)$^{*,\#}$	0*,**
Увеличение матки	180 (100%)*	43 (23,9%)*	13 (7,2%)*,**	255 (100%)	12 (4,7%)$^{**,\#}$	2 (0,8%)$^{*,**,\#\#}$
Болезненность матки	180 (100%)*	36 (20%)*	11 (6,1%)*,**	255 (100%)	3 (1,2%)**	0$^{*,**,\#\#}$
Болезненность тракций шейки матки	180 (100%)*	58 (32,2%)**	31 (17,25%)*,**	255 (100%)	21 (8,2%)$^{**,\#}$	7(2,85) $^{*,**,\#\#}$
Увеличение придатков матки	154 (85,6%)*	31 (17,2%)*	19 (10,6%)*,**	216 (84,7%)	6 (2,4%)$^{**,\#}$	0$^{*,**,\#\#}$
Болезненность придатков матки	154 (85,6%)*	56 (31,1%)	19 (10,6%)*,**	216 (84,7%)	27 (10,6%)$^{\#}$	9 (3,5%)$^{*,**,\#\#}$

*p<0,05 - статистически значимые различия между показателями до и после лечения; **p<0,05 - статистически значимые различия между показателями после 1 и 2 этапа лечения в пределах одной группы; $^{\#}$p<0,05 - статистически значимые различия между показателями после 1 этапа лечения между основной группой и группой сравнения; $^{\#\#}$p<0,001 - статистически значимые различия между показателями после 2 этапа лечения между основной группой и группой сравнения;

Визуально признаки цервицита сохранялись у 9(3,5%) пациенток, что в 2 раза реже, чем в группе сравнения (χ^2=5,31, p<0,05; ОР 3,32 95%ДИ 1,49;24,8). При бимануальном исследовании у большинства пациенток патологических изменений в половых органах не обнаружено и лишь у 18(7,1%) сохранялась тяжистость, увеличение матки и признаки спайкообразования, что достоверно реже, чем в группе сравнения ($\chi^2$8,94, p<0,001; ОР 5,33 95%ДИ 2,29;18,64).

Таким образом, у больных основной группы достигнут более выраженный клинический результат лечения, характеризующийся также быстрым разрешением воспалительного процесса.

5.4.2 Микробиоценоз цервикального канала и полости матки у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения.

Нормализация биоценоза влагалища произошла у всех пролеченных основной группы, в отличии от группы сравнения, где в 14(7,7%) случаев сохранялся дисбиоз (χ^2=4.6, p<0,05; ОР 4.2 95%ДИ 1,89;6,58) (рис.5.26).

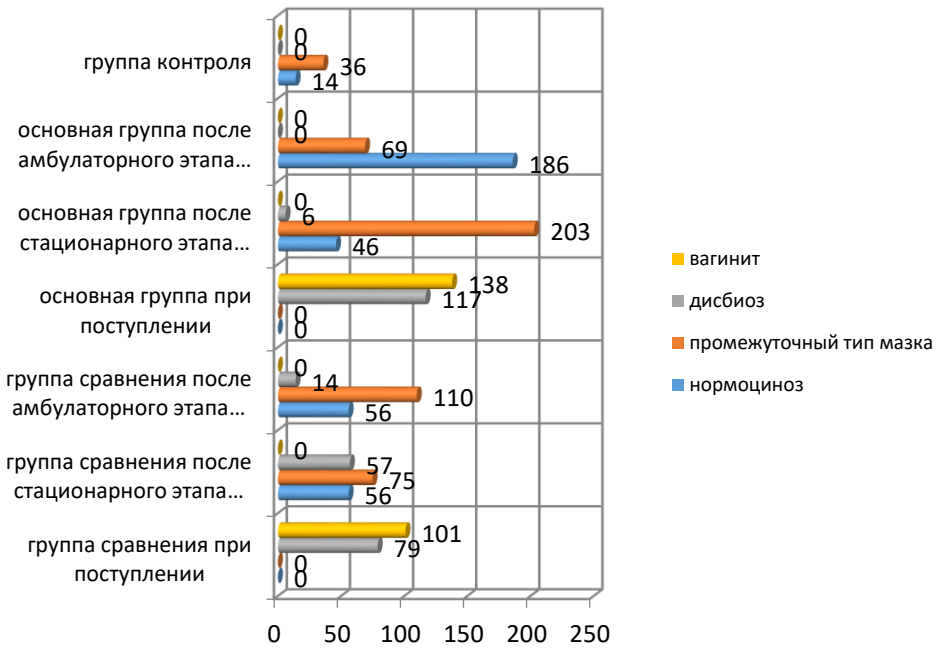


Рисунок 5.26 Биотопы влагалища у пациенток исследуемых групп после 2-х этапов лечения.

Микробиоценоз влагалищного отделяемого характеризовался достоверным снижением контаминации условно-патогенной флоры (χ^2=4,88, p<0,05; ОР 3.2 95%ДИ 1,80;5,62) (таб. 5.37). После окончания лечения *Lactobacillus spp.* во влагалище обнаружены в 99,25% случаев (χ^2=9,64, p<0,001). Концентрация их более 10^4 КОЕ/мл встречалась в 2 раза чаще, чем после стационарного этапа лечения и в 3 раза чаще, чем у пациенток группы сравнения (χ^2 = 3,99, p<0,05; ОР 6,1 95%ДИ 2,35;10,84). Это свидетельствует о полном санационном эффекте по окончании лечения.

Таблица 5.37 Микробиоценоз влагалища пациенток исследуемых групп после 2-х этапов лечения

Микроорганизмы	Группа сравнения (n=180)						Основная группа (n=255)						Группа контроля (n=50)	
	при поступлении		после стационарного этапа лечения		после амбулаторного этапа лечения		при поступлении		после стационарного этапа лечения		после амбулаторного этапа лечения			
	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)
Escherichia coli	41 (22,8%)	10^{1-4}	19 (10,6%)**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	58 (22,7%)	10^{1-4}	6 (2,3%)$^{**,\#}$	10^{1-4}	0	10^{1-4}	0*	10^{1-4}
	71 (39,4%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0	$\geq 10^5$	106 (41,6%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0	$\geq 10^5$	0*	$\geq 10^5$
Proteus mirabilis	16 (8,9%)	$\geq 10^5$	5 (2,8%)**	$\geq 10^5$	0	$\geq 10^5$	24 (9,4%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0	$\geq 10^5$	0*	$\geq 10^5$
	25 (13,9%)	10^{1-4}	0**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	36 (14,1%)	10^{1-4}	0**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	0*	10^{1-4}
Klebsiella spp.	7 (3,9%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0	$\geq 10^5$	12 (4,7%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0	$\geq 10^5$	0*	$\geq 10^5$
Staphylococcus spp.	109 (59,4%)	$\geq 10^5$	12 (6,7%)**	$\geq 10^{1-4}$	8 (4,4%)$^{\#}$	$\geq 10^{1-4}$	149 (58,4%)	$\geq 10^5$	5 (1,9%)$^{**,\#}$	$\geq 10^{1-4}$	2 (0,8%)$^{**,\#}$	$\geq 10^{1-4}$	28 (56%)*	10^1-4
Enterococcus spp.	33 (18,3%)	$\geq 10^5$	14 (77,8%)**	$\geq 10^{1-4}$	10 (5,6%)$^{**,\#}$	$\geq 10^{1-4}$	47 (18,4%)	$\geq 10^5$	12 (4,7%)$^{**,\#}$	$\geq 10^{1-4}$	0		3 (6%)*	10^1-4
Gardnerella vaginalis	72 (40%)	10^{1-4}	10 (5,6%)**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	80 (31,4%)	10^{1-4}	0**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	0*	10^{1-4}
	42 (23,3%)	$\geq 10^5$	0*	$\geq 10^5$	0	$\geq 10^5$	28 (10,9%)	$\geq 10^5$	0**	$\geq 10^5$	0	$\geq 10^5$	0*	$\geq 10^5$
Candida albicans	45 (25%)	10^{1-4}	15 (8,3%)**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	59 (23,1%)	10^{1-4}	0**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	0*	10^{1-4}

Trichomonas vaginalis	10 (5,6%)	10^{1-4}	0**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	17 (6,7%)	10^{1-4}	0**	10^{1-4}	0	10^{1-4}	0*	10^{1-4}
Lactobacillus spp.	0 0 0	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^{4}$	0 31 (17,2%)* 88 (48,9%)*	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^{4}$	23 (12,8%)** 55 (30,6%)** 102 (56,6%)**	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^{4}$	0 0 0	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^{4}$	14 (5,5%)** 103 (40,2%)** 138 (54,1%)**	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^{4}$	95 (37,3%)## 138 (62,7%)## 22 (8,6%)##	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^{4}$	40 (90%)* 5 (10%)* 0*	10^{6-8} 10^{4-6} $< 10^{4}$

*p<0,001- достоверное отличие группы контроля от группы сравнения; **p<0,05- достоверное отличие в группах с ВЗОМТ до и после лечения; # p>0,05 – отличия результатов в группах с ВЗОМТ после 2 этапа лечения и контрольной группы; ## p<0,05- достоверное отличие основной группы от группы сравнения после 2-го этапа лечения

Таблица 5.38 Степень обсемененности микроорганизмами цервикального канала и полости матки у пациенток с ОВЗОМТ в динамике лечения.

Микроорганизмы КОЕ/мл	Группа сравнения n=180						Основная группа n=255						Группа контроля n=50	
	при поступлении		после стационарного этапа лечения		после амбулаторного этапа лечения		при поступлении		после стационарного этапа лечения		после амбулаторного этапа лечения			
	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=180	Образцы из полости матки n=60	Образцы из цервикального канала n=255	Образцы из полости матки n=85	Образцы из цервикального канала n=255	Образцы из полости матки n=85	Образцы из цервикального канала n=255	Образцы из полости матки n=85	Образцы из цервикального канала n=50	Образцы из полости матки n=50
Lactobacillus spp.														
10^6 - 10^8	0	0	0	0	0	24 (40%)#	0	0	25 (9,8%)#,##	12 (4,7%)#,##	89 (34,9%)	64 (75,3%)	45 (90%)*	45 (90%)*
10^4 - 10^6	17 (9,4%)	10 (16,7%)	85# (47,2%)	16 (26,7%)#	108 (60%)#	36 (60%)#	24 (9,4%)	15 (17,6%)	107 (41,9%)#,##	31 (12,2%)#,##	153 (60%)	21 (24,7%)	5 (10%)	5 (10%)
< 10^4	163 (90,6%)	50 (83,3%)	95# (52,8%)	44 (73,3%)	72 (40%)#	0	231 (90,6%)	30 (35,3%)	15 (5,9%)#,##	17 (6,7%)#,##	13 (5,1%)	0	0	0
Staphylococcus spp.														
10^1 – 10^4	29 (16,1%)	31** (51,7%)	52# (28,9%)	22# (36,7%)	54# (30%)	18# (30%)	32 (12,5%)	37** (43,5%)	94 #,## (36,9%)	17#,## (29,3%)	0	0	8 (16%)	4 (8%)
≥10^5	80 ** (44,4%)	29** (48,3%)	21# (11,7%)	13# (21,7%)	0	0	117** (45,9%)	48** (56,5%)	21#,## (8,2%)	6#,## (30,6%)	0	0	0	0
Eubacterium spp.														
10^1 – 10^4	82 (45,6%)	20 (33,3%)	46# (25,6%)	16# (26,7%)	32# (17,8%)	7# (11,7%)	112 (43,9%)	30 (35,3%)	52#,## (20,4%)	14#,## (16,5%)	0	0	42* (84%)	39* (78%)
≥10^5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8* (16%)	11* (21%)

Enterococcus spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	12 (6,7%) 49** (27,2%)	18 (30%) 15** (25%)	32# (17,8%) 8 (4,4%)	11# (18,3%) 6# (10%)	27# (15%) 3 (1,7%)	10# (16,7%) 0	19 (7,6%) 75** (29,4%)	25 (29,8%) 22** (25,8%)	23# (9,01%) 8#,## (3,1%)	13#,## (15,4%) 6#,## (7,1%)	0 0	0 0	3** (6%) 0	0 0
Escherichia coli $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	54** (30%) 38** (21,1%)	25** (41,6%) 12** (20%)	65# (36,1%) 0#	18# (30%) 0#	51# (28,3%) 0	2# (3,3%) 0	112** (43,9%) 57** (22,4%)	39** (45,9%) 11** (12,9%)	57#,## (22,4%) 0#,##	12#,## (10,2%) 0#,##	0 0	0 0	0 0	0 0
Klebsiella spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	26** (14,4%) 18** (10%)	6** (10%) 2** (3,3%)	19# (10,6%) 7# (3,9%)	4# (6,7%) 1# (1,7%)	6# (3,3%) 0	1# (1,7%) 0	2** 5(9,8%) 23** (9,02%)	8** (9,4%) 4** (4,7%)	12#,## (4,7%) 0#,##	3#,## (5,4%) 2#,## (3,6%)	0 0	0 0	0 0	0 0
Proteus mirabilis $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	12** (6,6%) 4** (2,2%)	6** (10%) 1** (1,7%)	8# (4,4%) 0#	4# (6,7%) 0#	0 0	0 0	20** (7,8%) 4** (1,6%)	8** (9,4%) 2** (2,4%)	7#,## (2,7%) 0#,##	4#,## (7,3%) 2# (2,4%)	0 0	0 0	0 0	0 0
Corinebacterium spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	6 (3,3%) 0	2 (3,3%) 0	0# 0#	0# 0#	0 0	0 0	14 (5,5%) 0	3 (3,5%) 0	0#,## 0#	0# 0#	0 0	0 0	2 (4%) 0	0 0
Bacteroides spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	14** (7,8%) 11** (6,1%)	3** (5%) 2** (3,3%)	10# (5,6%) 5# (2,8%)	2# (3,3%) 3# (5%)	6# (3,3%) 0	0 0	19** (7,6%) 17** (6,7%)	4** (4,7%) 3** (3,5%)	9#,## (3,5%) 6#,## (2,4%)	2#,## (2,4%) 0#,##	0 0	0 0	0 0	0 0
Pseudomonas spp. $10^1 – 10^4$ $\geq 10^5$	9** (5%) 6**	2** (3,3%) 1**	4 (2,2%) 0	0# 0#	0 0	0 0	11** (4,3%) 10**	3** (3,5%) 3**	0#,## 0#	0#,## 0#,##	0 0	0 0	0 0	0 0

	(3,3%)	(1,7%)					(3,9%)	(3,5%)						
Gardnerella vaginalis														
$10^1 – 10^4$	12^{**} (6,7%)	3^{**} (5%)	18^{**} (7,1%)	4^{**} (4,7%)	$9^{\#}$ (15%)	$5^{\#}$ (8,3%)	$0^{\#,\#\#}$	$0^{\#,\#\#}$	$0^{\#,\#\#}$	$0^{\#,\#\#}$	$0^{\#,\#\#}$	$0^{\#,\#\#}$	0	0
$\geq 10^5$	19^{**} (10,6%)	2^{**} (3,3%)	29^{**} (11,4%)	3^{**} (3,5%)	8 (4,4#%)	$0^{\#}$	$^{\#}0$	$0^{\#,\#\#}$	$^{\#}0$	$0^{\#,\#\#}$	$0^{\#,\#\#}$	$0^{\#,\#\#}$	0	0
Candida albicans														
$10^1 – 10^4$	4^{**} (2,2%)	1^{**} (1,7%)	9^{**} (3,5%)	1^{**} (1,2%)	$^{\#}0$	$0^{\#}$	$0^{\#}$	$0^{\#,\#\#}$	$0^{\#}$	$0^{\#,\#\#}$	0	0	0	0
$\geq 10^5$	2^{**} (1,1%)	0	5^{**} (1,9%)	0	$0^{\#}$	$0^{\#}$	$0^{\#}$	$0^{\#}$	$0^{\#}$	$0^{\#}$	0	0	0	0

Примечание: - процентное соотношение относительно количества изолятов, выделенных из цервикального канала и полости матки.

* $p<0,001$ –статистически значимые отличия группы контроля от группы сравнения; $^{**}p<0,05$ –статистически значимые отличия группы сравнения после 1-го этапа лечения; $^{\#}$ $p<0,05$ - статистически значимые отличия группы сравнения после 2-го этапа лечения

Анализ микробиоты цервикального канала и полости матки у пациенток основной группы в конце этапного лечения выявил только *Lactobacillus spp.*, причем низкая концентрация доминировала в цервикальном канале, а более высокая (10^6 КОЕ/мл) в полости матки ($p<0,001$) (таб.5.38). В целом, концентрация *Lactobacillus spp*. $>10^4$ КОЕ/мл увеличилось в 2 раза по отношению к результатам после стационарного лечения и в полости матки, и в цервикальном канале и приблизилось к результатам здоровых обследованных ($\chi^2=14.1$, $p<0,001$). Сочетание бактериальной флоры с ВПЧ и ВПГ в клинически значимых концентрациях не определялось.

Таким образом, усовершенствованное этапное лечение способствовало полной санации влагалища, цервикального канала и полости матки. Отсутствие условно-патогенной и патогенной флоры создало благоприятные условия для развития фазы реконвалесценции.

5.4.3 Иммунологический статус пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения.

Показатели клеточного иммунитета после окончания этапного лечения характеризовались заметными положительными изменениями (рис. 5.27). Так, на фоне незначительного повышения Т-лимфоцитов произошло выравнивание иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ ($p>0,05$), что в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения ($p<0,05$) и соответствовало значениям группы контроля. Уровень В-лимфоцитов (CD19+) достоверно повышался до нормальных значений ($p>0,05$).

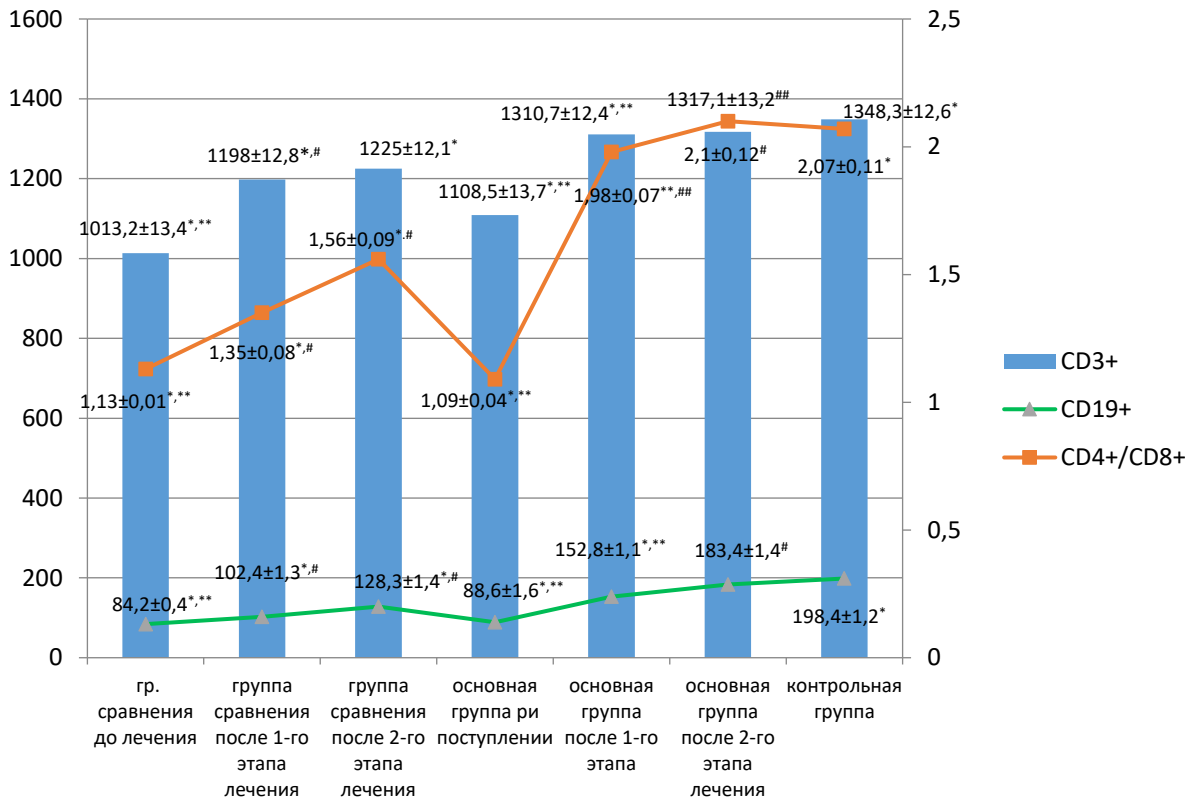


Рисунок 5.27. Динамика показателей клеточного звена иммунитета после лечения ($^{*}p<0,05$- различия показателей основной группы и группы сравнения от контрольной группы; $^{**}p<0,05$-различия показателей в исследуемых группах до и после лечения; $^{\#}p<0,05$- различия показателей основной группы и группы сравнения после лечения; $^{\#\#}p>0,05$- различия показателей основной группы и группы контроля).

Анализ параметров гуморального иммунитета выявил дальнейшее повышение концентрации IgG в сыворотке крови у пациенток основной группы, который был на 1,2±0,7 г/л раза выше, чем в группе сравнения и лишь на 0,6±0,65 г/л раза превышал показатели здоровых обследованных (p>0,05) (рис.5.28)

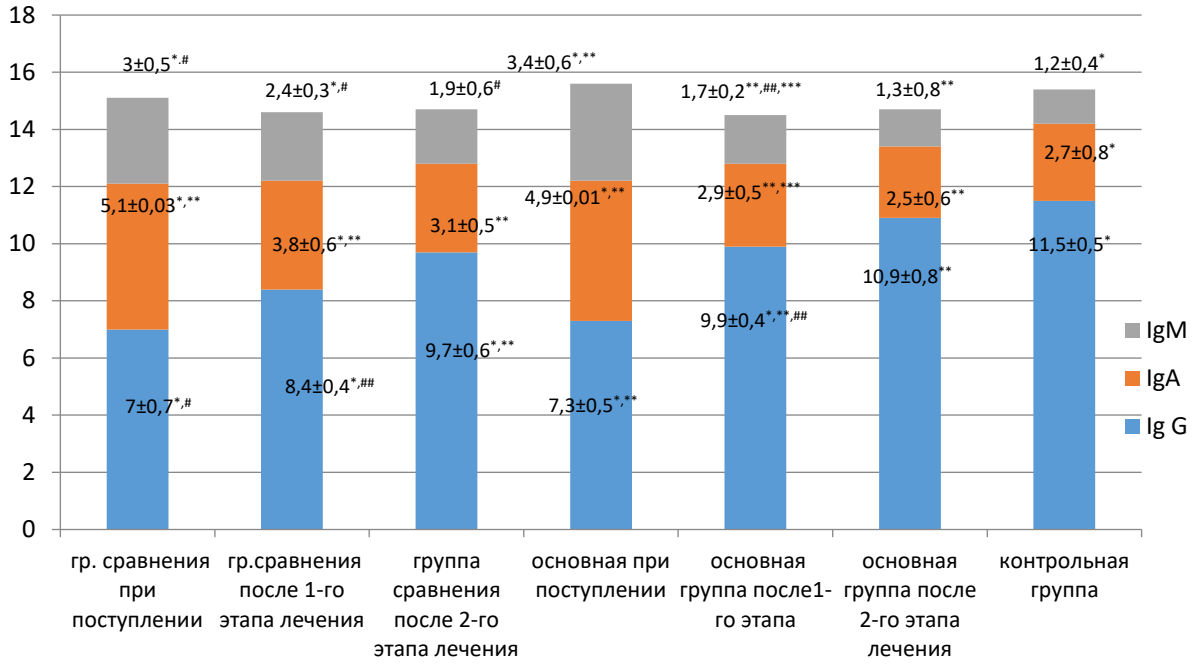


Рисунок 5.28 Динамика показателей гуморального звена иммунитета после лечения в г/л. ($^{*}p<0,05$- различия показателей группы сравнения и контрольной группы; $^{**}p<0,05$-различия показателей в исследуемых группах до и после лечения; $^{\#}p>0,05$- различия в группе сравнения до и после лечения; $^{\#\#}p<0,05$- различия в основной группе и группе сравнения после лечения; $^{***}p>0,05$ –различия в основной группе после лечения и группе контроля)

Отмечалось устойчивое снижение уровней IgA и IgM, показатели которых после проведенного лечения соответствовали значениям здоровых женщин ($p>0,05$).

Динамика факторов неспецифической защиты представлена в таблице 5.39. Из приведенных данных видно, что спонтанный НСТ-тест имел устойчивую тенденцию к снижению и достиг уровня в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения ($p>0,05$). Циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитарная активность нейтрофилов снижались недостоверно и в конце лечения соответствовали физиологическим значениям.

Таблица 5.39. Показатели неспецифических факторов защиты в исследуемых группах после двух этапов лечения

Показатель	Группа сравнения n=90			Основная группа n=94			Контрольная группа n=20
	при поступлении	после 1-го этапа лечения	после 2-го этапа лечения	при поступлении	после 1-го этапа лечения	после 2-го этапа лечения	
ЦИК в МЕ/мл	84,2 ±2,3*,**	68,6 ±1,3*,**	63,4 ±3,1$^{**,\#}$	86,3 ±2,4*,**	62,6 ±1,8$^{**,\#}$	60,3 ±2,1$^{**,\#}$	58,2 ±5,0$^{*,\#}$
Фагоцитарная активность нейтрофилов (%)	57,6 ±3,6*,**	72,2 ±1,5*,**	88,8 ±2,7$^{**,\#}$	61,6 ±2,1*,**	87,4 ±1,5*,**	91,8 ±1,4$^{**,\#}$	93,1 ±1,2$^{*,\#}$
Спонтанный НСТ-тест (%)	14,3 ±2,4*,**	10,8 ±1,6*,**	7,6 ±2,3$^{**,\#}$	14,8 ±2,2*,**	9,2 ±1,1$^{**,\#}$	5,8 ±3,1$^{**,\#}$	5,1 ±3,8$^{*,\#}$

*p=0.000000 – статистически значимое отличие группы контроля от основной группы и группы сравнения;**p<0,05 – различия показателей до и после лечения в пределах исследуемой группы; $^{\#}$p>0,05- различия показателей основной группы и группы сравнения после лечения и контрольной группы

Цитокиновый профиль пациенток выявил дальнейшее снижение исследуемых цитокинов (p<0,05). Причем их концентрация приближались к показателям здоровых женщин (таб. 5.40). Сывороточное содержание TNFα менее 100 пг/мл отмечалось у 37(39,4%) пациенток, что в 2 раза меньше, чем в группе сравнения (χ^2 = 11,02, p<0,001; ОР 3,64 95%ДИ 1,49;5,13) и лишь на 4,3±0,12 пг/мл больше, чем в группе здоровых женщин (p>0,05). Сывороточная концентрация ИЛ-1 снизилась и его значения более 100 пг/мл имели место лишь у 8(8,5%) пролеченных, что достоверно не отличалось от показателей группы контроля (p>0,05). Сывороточный уровень ИЛ-6 снижался и его значения менее 20 пг/мл регистрировались в 75(79,8%) случаях, и было доставерно больше относительно предыдущего этапа и группы сравнения (χ^2=15,41, p<0,001; ОР 5,62 95%ДИ 3,64;7,81).

Таблица 5.40. Изменение концентрации исследуемых цитокинов в динамике лечения

Показатель, Me [Q1-Q3] пг/мл		TNFα	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-2	ИЛ-4
Контрольная группа, n=20		77,3 [65-218]	51,9 [39-71]	9 [5-21] ##	10,03 [50-161]	67 [61-82]
Группа сравнения, n=90	При поступлении	195,2 [171-358]	97,8 [87-218]	81,8 [65-501]	60,2 [44-408]	175 [155-230]
	После стационарного этапа лечения	141,3 [97-205]*	82,6 [43-151]*	34,2 [24-307]*	51,9 [33-291]*	125 [105-193]*
	После амбулаторного этапа лечения	118,7 [73-193]	68,8 [43-151]	28,3 [10-218]*	41,6 [21-203]*	96,1 [84-122]*
Основная группа, n=94	При поступлении	191,1 [163-289]	94,8 [77-201]	88,12 [52-413]	61,8 [24-408]	179 [142-219] *
	После стационарного этапа лечения	98 [51-256] *,#	63,5 [38-110] *	16 [11-46] *,##	17,7 [14-207] *	49*,**,# [75-193]
	После амбулаторного этапа лечения	81,6 [43-205] *,#	54,3 [31-79] *	12 [4-42] *,##	14,8 [9-71] *	73 [59-96] *,**,#

*p<0,05 в сравнении с предыдущим исследованием; #p<0,05 при сравнении частоты значений <100 пг/мл с группой сравнения; ##p<0,05 при сравнении частоты значений <20 пг/мл с основной группой

Сывороточные уровни ИЛ-2 продолжали снижаться после первого этапа и его концентрации менее 100 пг/мл регистрировались у 48(51,1%) пациенток (χ^2=10,37, p<0,001; ОР 3,64 95%ДИ 2,82;4,52). Сывороточный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в основной группе снизился и лишь на 6±2,3 пг/мл превышал значения здоровых обследованных (p<0,0001).

Таким образом, лечение больных основной группы сопровождалось нормализацией показателей клеточного и гуморального иммунитета, характеризующейся более быстрой динамикой снижения сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Нормализация иммунных реакций свидетельствовала о развитии фазы реконвалесценции.

5.4.4 Динамика маркеров функции эндотелия у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения.

У пациенток основной группы было выявлено выраженное положительное влияние проведенной терапии на показатели функционального состояния эндотелия (таб. 5.41). Так, отмечено достоверное снижение содержания метаболитов NO и уровня ЭТ-1 в крови до физиологических значений, в отличие от группы сравнения, где данные показатели оставались в 1,5 раза выше ($p<0,05$).

Уровни ФВ и sICAM-1 также снизились, а уровень тромбомодулина достоверно повысился, приблизившись к показателям группы контроля ($p<0,001$).

Уровень ДЭК, достоверно снижался от значений до лечения и группы сравнения и всего лишь на $0,37\pm0,1x10^5$/л превышал показатели здоровых женщин ($p<0,05$).

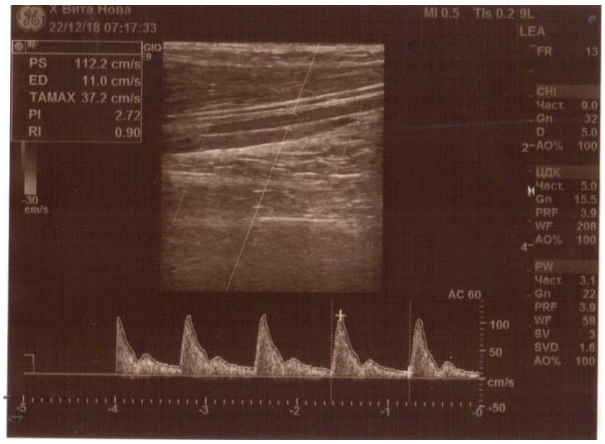
Показатель ПОВД нарастал, за счет увеличения диаметра ПА после выполнения постоклюзионной пробы в среднем до 4,3±0,6 мм и приблизился к значениям здоровых обследованных ($p<0,05$) (рис.5.29).

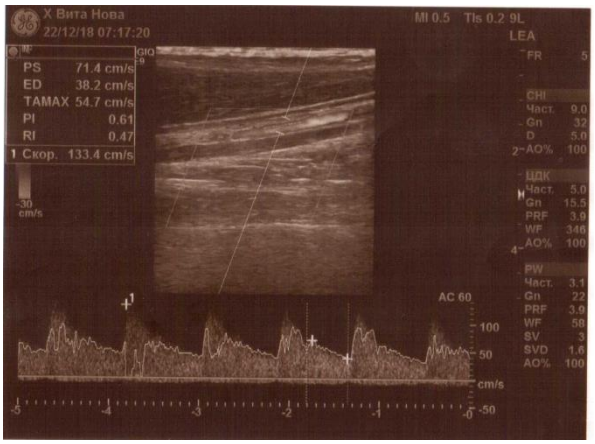
Максимальная скорость кровотока в ПА после проведения постоклюзионной пробы достоверно снижалась ($p<0,001$) и соответствовала показателям в группе здоровых обследованных.

Таблица 5.41. Показатели функции эндотелия у исследуемых групп пациенток в динамике лечения

Показатели	Группа сравнения (n=180)			Основная группа (n=255)			Контрольная группа (n=50)
	до лечения	после 1-го этапа лечения	после 2-го этапа лечения	до лечения	после 1-го лечения	после 2-го лечения	
NO(мкмоль/л)	12,2 ±0,32*	8,2 ±0,26$^{*,**,\#}$	6,2 ±0,26*,**	12,4 ±0,36*	7,4 ±0,28$^{*,**,\#}$	4,9 ±1,4*,**	4,87 ±1,3*
i-NOSнг/мл	2,3±0,1*	1,9 ±0,17$^{**,*,\#}$	1,5 ±0,17*,**	2,6 ±0,13*	1,1 ±0,16$^{*,**,\#}$	0,6 ±0,08*,**	0,1 ±0,03*
Эндотелин-1 (pg/ml)	1,1 ±0,12*	1,0 ±0,11$^{*,\#}$	0,7 ±0,16$^{*,\#}$	1,4 ±0,16*	0,6 ±0,16$^{**,\#}$	0,4 ±0,12*,**	0,4 ±0,03*
sICAM-1 (пг/мл)	576 ±28,7*	398 ±31,4	307 ±25,3$^{*,**,\#\#}$	582 ±31,2*	231 ±18,3$^{**,\#}$	204 ±18,7*,**	198 ±16,1
Фактор Виллебранда (ФВ) в Ед/мл	2,1 ±0,4*	1,8 ±0,3$^{*,\#}$	1,3 ±0,3$^{*,\#}$	2,0 ±0,3*	1,1 ±0,2$^{**,\#}$	0,96 ±0,4*,**	0,92 ±0,2
Тромбомодулин (пг/мл)	57,2 ±3,8*	65,8 ±4,1$^{*,\#}$	72,4 ±2,3*,**	54,3 ± 4,6*	79,7 ±5,3$^{*,**,\#}$	85,6 ±4,6*,**	86,4 ± 5,7
ДЭКх10^5/л	24,2 ±1,64*	10,3 ±2,4$^{*,**,\#}$	6,1 ±0,9*,**	23,8 ±1,42*	6,12 ±1,8$^{**,\#}$	3,01 ±1,1*,**	2,64 ±1,5*
Диаметр ПА исходный, в мм	3,9 ±0,2	3,7 ±0,4	3,9 ±0,9	3,8 ±0,3	4,0 ±0,5	4,2 ±0,4	4,1 ±0,6
ПОВД, %	-5,4 ±0,7*	-2,8 ±0,4$^{*,\#}$	9,7 ±0,4$^{*,**,\#\#}$	-5,8 ±0,8*	6,8 ±0,3$^{*,**,\#}$	16,6 ±2,8*	22,1 ±2,6*
V в ПА, см/с	107,08 ±2,04*	104,04±1,2$^{*,\#}$	100,09 ±0,3**	104,06 ±2,08*	98,41 ±1,6$^{**,\#}$	94,3 ±1,4*,**	96,02 ±1,8*
Vmax в ПА после РГ, см/с	129,9 ±4,6*	121,3 ±3,7*,**	117,6 ±3,2*,**	130,3 ±3,7*	112,4 ±3,72**	108,3 ±4,1*,**	104,2 ±3,8*

*p<0,001 по сравнению с показателями контрольной группе; **p<0,001 по отношению к значениям до лечения (в пределах одной группы); $^{\#}$p<0,001 –статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения после лечения;





Исходная скорость кровотока в ПА – V – 112,2 см/с
Исходный диаметр ПА – 0,31 см

Скорость кровотока в ПА после выполнения пробы с РГ - V – 71,4 см/с
Диаметр ПА после выполнения пробы с РГ- 0,38 см

Рисунок 5.29 Ультразвуковая манжеточная проба у пациентки основной группы после окончания лечения.

Таким образом, проведенное лечение способствовало снижению выработки токсичных NO и ЭТ-1, что обеспечило восстановление функции эндотелия сосудистой стенки в виде нормализации тонуса сосудов, выработки тромбо- и атромбогенных субстанций и восстановлению эпителиоцитов.

5.4.5 Динамика эхографических показателей органов малого таза у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения.

Анализ данных УЗИ органов малого таза у пациенток основной группы на 5-7 день следующего после окончания лечения менструального цикла показал заметную положительную динамику эхографической картины (таб.5.42).

Таблица 5.42 Показатели УЗИ органов малого таза у пациенток исследуемых групп после 2-х этапов лечения.

Параметры УЗ-исследования	Группа сравнения (n =180)			Основная группа (n =255)			Контрольная группа (n=50)
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения	
Длина матки (мм)	66,55±4,56*,**	64,43± 3,17*,**	59,86± 3,45*	61,49±4,35*,**	54,28±4,63*,**	50,8± 3,45*	51,70± 4,71**
Ширина матки (мм)	58,61± 2,34*,**	54,61± 3,28*,**	47,65±2,81$^{*,**,\#}$	57,41± 2,42*,**	48,71± 2,48*,**	41,34± 2,81$^{*,\#}$	40,92± 1,08**
передне-задний размер матки (мм)	50,40± 1,10*,**	49,38± 1,28*,**	37,28± 1,46$^{**,\#}$	51,38± 1,13*,**	37,51± 1,07*,**	31,02± 1,46$^{\#}$	29,46± 0,76**
толщина эндометрия (отек эндометрия) (мм)	12,01± 1,14*,**	9,12± 2,08*	6,1±0,27	11,83± 1,23*,**	8,8± 2,01*,**	8,2± 1,58	8,5± 1,27**
Неоднородная структура эндометрия	180 (100%)	64 (35,6%)	22 (12,2%)	255 (100%)	21(8,2%)	0	0
Расширение полости матки	168 (93,3%)	64 (35,6%)	22 (12,2%)	239 (93,7%)	21(8,2%)	0	0
неравномерное снижение эхогенности участков миометрия	168 (93,3%)	137 (76,1%)	58 (32,2%)	241 (94,5%)	62(24,3%)	7(2,8%)	0
Длина левого яичника (см)	4,13±0,01*,**	3,62±0,07**	3,24±0,13$^{**,\#}$	4,22±0,06*,**	2,81±0,1**	2,9±0,13$^{\#}$	2,70±0,20 **
Ширина левого яичника (см)	2,72±0,24*,**	2,41±0,34*	2,38±0,41*	2,83±0,21*,**	2,03±0,41**	2,07±0,54*	2,00±0,50 **
Толщина левого яичника (см)	2,92±0,10*,**	2,06±0,12*	2,2±0,17*	2,98±0,12*,**	1,92±0,13**	1,98±0,2*	1,70±0,30 **
Объем левого яичника (см³)	21,47±0,19*,**	13,73±0,03**	10,01±0,04$^{**,\#}$	22,3±0,21*,**	8,8±0,21**	8,2±0,04$^{,\#}$	7,90±0,42**

Множественные кистозные включения в строме с неоднородной взвесью в левом яичнике	156 (86,7%)	21 (11,7%)	10 (5,6%)	223 (87,4%)	0	0	0
Длина правого яичника (см)	4,65±0,21**	3,98±0,18**	3,42±0,13$^{**,\#}$	4,58±0,19 *,**	2,98±0,17**	2,86±0,13$^{\#}$	2,68±0,28 **
Ширина правого яичника (см)	3,12±0,09*,**	2,86±0,12*	2,64±0,57*	3,23±0,08*,**	2,16±0,21**	2,68±0,89*	2,73±0,41**
Толщина правого яичника (см)	2,98±0,23**	2,18±0,21*,**	2,04±0,58*	3,01±0,26 *,**	2,01±0,28**	1,95±0,27*	1,91±0,26*,**
Объем правого яичника (см³)	24,07±0,39 **	14,31±0,09 **	12,98±0,07$^{**,\#}$	25,01±0,42 *,**	9,02±0,22**	8,52±0,31*	8,31±0,52**
Множественные кистозные включения в строме с неоднородной взвесью в правом яичнике	158 (87,8%)	18 (10%)	10(5,6%)	222 (87,1%)	0	0	0
Утолщение левой маточно трубы	160 (88,9%)	36 (20%)	11(6,1%)	214 (83,9%)	8(3,14%)	3(1,2%)	0
Утолщение правой маточной трубы	164 (91,1%)	44 (24,4%)	13(7,2%)	217 (85,1%)	10(3,92%)	5(1,9%)	0

*p >0,05 – статистически незначимые отличия в пределах исследуемой группы; **p<0,001- статистически значимые отличия групп сравнения и основной группы от группы контроля; $^{\#}$p<0,05-статистичеси значимые отличия в исследуемых группах до и после лечения

Из представленных данных видно, что прогрессивно восстанавливалась толщина стенок матки: у всех пациенток ликвидирован отек эндометрия. Неоднородные включения в эндометрии и расширение полости матки полностью отсутствовали. Придатки матки без патологии визуализировались в 98,2% в основной группе, против 86,7% в группе сравнения (χ^2=15,69, p<0,001; ОР 4,39 95%ДИ 1,88;6,27).

Существенные изменения у пациенток основной группы отмечались и при допплерографии и допплерометрии кровотока в яичниковых и маточных артериях, а также в миометрии и субэндометриальной зоне (таб.5.43).

Таблица 5.43. Гемодинамика в маточных и яичниковых артериях в процессе лечения.

показатели	Группа сравнения (n=180)			Основная группа (n=255)			Здоровые женщины репродуктивного периода по И.А. Озерской (2010г.)
	До лечения	После 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	До лечения	После 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	
PI в Ма	11,9 ±1,8*	7,4 ±1,4	5,1 ±1,6**	12,1 ±1,2*,**	5,5 ±1,3**	4,2 ±1,5	3,96 ±0,22*
IR в Ма	9,1 ±1,3*	6,5 ±2,1	3,8 ±1,7**	8,9 ±2,4*	3,2 ±1,9	1,01 ±2,2	0,9 ±0,01*
S/D в Ма	4,4 ±2,1*	7,8 ±1,7	8,1 ±2,2	4,6 ±1,9*,**	9,7 ±1,4**	9,6 ±2,1	9,52 ±1,13*
PI в Яа	12,3 ±2,9*	8,8 ±1,9	6,3 ±2,4	12,1 ±2,8*	5,2 ±2,3**	2,1 ±1,5	0,2 ±0,41*
IR в Яа	8,2 ±3,14*	4,3 ±2,8	2,6 ±3,1	8,3 ±3,2*	3,2 ±2,7	1,02 ±2,8	0,54 ±0,07*
S/D в Яа	2,1 ±1,5*	2,7 ±1,3	3,11 ±1,1	2,3 ±1,2*	4,1 ±1,5	4,8 ±1,2	4,89 ±2,1*

*p<0,05 – статистически значимые отличия результатов до лечения и контрольной группой; **p<0,05 – статистически значимые отличия результатов до и после лечения в пределах групп;

Отмечалось снижение индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях более чем в 3 раза, что способствовало увеличению S/D в 2 раза, по сравнению с показателями до лечения (p<0,05). Стала доступна визуализация аркуатных артерий в 94,6% случаев, радиальных - в 90,5%,

базальных – в 79,8%, спиральных артерий – в 31,2%, что достоверно чаще, чем у пациенток группы сравнения (p<0,05).

Таким образом, раннее последовательное применение лазеромагнитотерапии и низкочастотной ультразвуковой кавитации полости матки в комплексном лечении пациенток с острым эпизодом ВЗОМТ способствовало нормализации эхографической структуры внутренних половых органов и регионарного кровотока.

5.4.6 Выраженность болевого синдрома и эмоционально-личностные особенности у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения

К концу лечения болевой синдром отсутствовал у 251(98,4%) пациенток основной группы, на что указывали показатели, характеризующие интенсивность болей (таб.5.44). Значения РИБ и среднее значение общего ЧВД были достоверно меньше, чем показатели после первого этапа лечения и у пациенток в группе сравнения (p<0,05). Устранение болевого синдрома сопровождалось достоверным снижением проявлений субклинического уровня тревоги и отсутствием клинически выраженного уровня тревоги и депрессии по шкале HADS у всех пациенток основной группы (p<0,05) (рис.5.30).

Таблица 5.44 Интенсивность болевого синдрома в основной группе и группе сравнения после окончания лечения (M±m)

Показатели	Группа сравнения n =180			Основная группа n =255		
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения
ВАШ (мм)	74,6±7,1*	60,7±6,23#	18,7±6,27**	75,2±7,3*	29,6±3,21**,#	2,1±0,23**,#
РИБ	24,6±1,4*	20,7±1,8#	14,3±1,2**	25,1±2,1*	16,6±0,1**,#	8,2±1,3**,#
ЧВД	12,4±1,5*	10,5±1,3#	12,4±1,6**	12,7±1,7*	7,8±0,3**,#	3,2±0,9**,#

*p>0,05-различия между значениям при поступлении;**p<0,05-различия между значениями исследуемых групп до и после лечения; #p<0,05-различия между значениями основной группы и группы сравнения после лечения

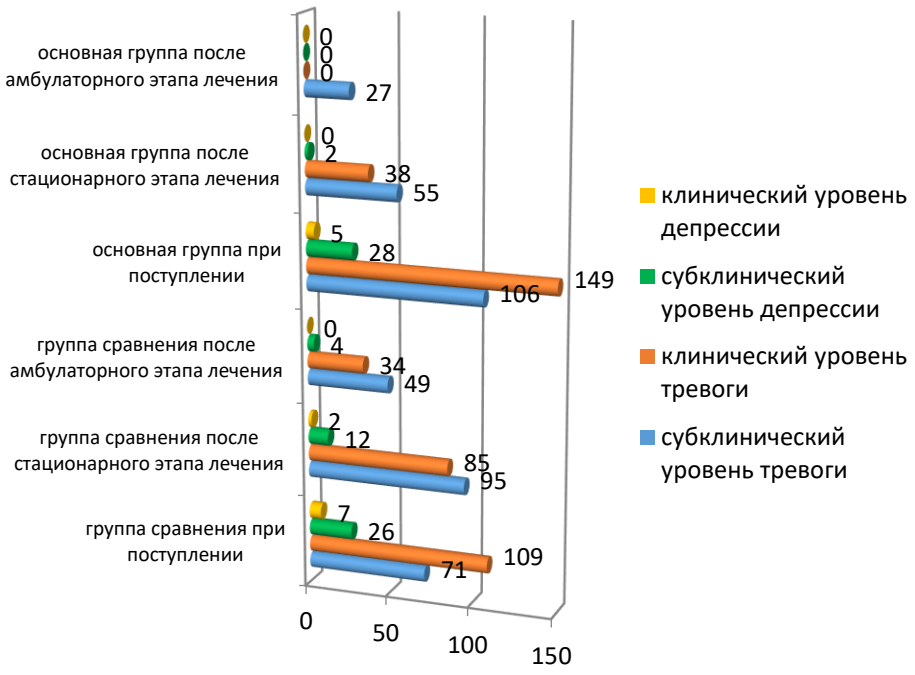


Рисунок 5.30. Распределение уровней тревоги и депрессии у пациенток исследуемых групп после 2-х этапов лечения.

Из представленных данных следует, что в конце усовершенствованного лечения у 208(81,6%) пациенток основной группы признаки тревоги и депрессии отсутствовали (χ^2=5,59, p<0,05; ОР 8,98 95%ДИ 3,29;14,85).

Личностная и реактивная тревожность высокой степени сохранялась лишь у 21 (8,2%) пациентки, что было в 3 раза реже, чем в группе сравнения (χ^2=6.1, p<0,05; ОР 3,66 95%ДИ 1,96;5,13) (рис.5.31).

Рисунок 5.31 Показатели уровней реактивной тревожности в исследуемых группах после 2-х этапов лечения ($^{*}p<0,05$ -различия в исследуемых группах до и после лечения; $^{**}p<0,05$- различия групп с ВЗОМТ и группы контроля; $^{\#}p<0,05$ -различия в основной группе и группе сравнения после 2-го этапа лечения)

Снижение уровня реактивной тревожности у пациенток основной группы сопровождалось уменьшением личностной тревожности, уровень которой в 1,5 раза был ниже, чем в группе сравнения ($p<0,05$). В целом показатели реактивной и личностной тревожности у пациенток основной группы к концу лечения соответствовали значениям здоровых обследованных ($p>0,05$) (рис. 5.32).

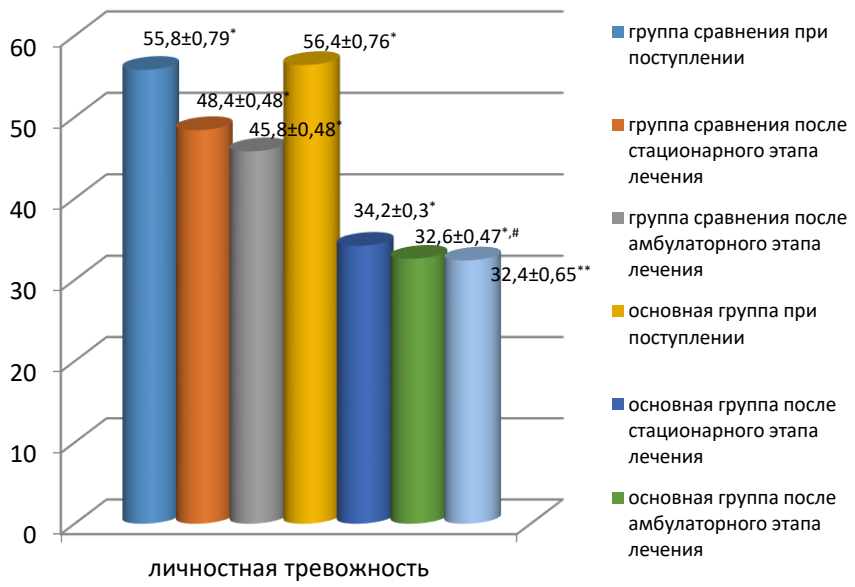


Рисунок 5.32 Показатели уровней личностной тревожности в исследуемых группах после 2-х этапов лечения (*p<0,05 -различия в исследуемых группах до и после лечения; **p<0,05- различия групп с ВЗОМТ и группы контроля; #p<0,05 -различия в основной группе и группе сравнения после 2-го этапа лечения)

Таким образом, проведенное усовершенствованное лечение привело к исчезновению болевого синдрома и нормализации психоэмоционального состояния больных с острыми ВЗОМТ.

5.4.7. Динамика изменения центральной и вегетативной нервной системы у пациенток основной группы после амбулаторного этапа лечения.

После завершения комплексной этапной терапии у пациенток основной группы отмечались некоторые положительные изменения на ЭЭГ (таб. 5.45). Амплитуды и частотные характеристики альфа-, бета- и тета- волн у пациенток основной группы к концу лечения достоверно не отличались от значений группы здоровых женщин (p>0,05). При проведении функциональных проб нормализация амплитудно-частотных характеристик альфа-ритма произошла у 228(89,4%), что указывало на восстановление регуляторного взаимодействия коры головного мозга с подкорковыми центрами (χ^2=5,89, p<0,05; ОР 6,52 95%ДИ 2,41;10,70).

Дельта-волны появлялись лишь у 8 (3,1%) пролеченных женщин в основной группе, что было в 2,5 раза реже, чем после первого этапа лечения, в то время как в группе сравнения они регистрировались достоверно чаще - у 40 (22,2%) (χ^2=6,04 p<0,05; ОР 5,82 95%ДИ 2,34;7,99).

Таблица 5.45 Показатели ЭЭГ у пациенток исследуемых групп в динамике лечения

ЭЭГ		Группа сравнения (n=180)			Основная группа (n=255)			группа контроля (n=50)
		До лечения	После 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	До лечения	После 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	
альфа-ритм	амплитуда мкВ	54,2 ±1,9*	47,1 ±1,82*	45,2 ±1,43*	53,4 ±2,36*	29,6 ±1,54*	29,1 ±1,34*,#	28,9 ±1,27**
	частота Гц	9,7 ±0,1*	8,6 ±0,5*,#	8,4 ±0,6*,#	9,6 ±0,07*	11,9 ±0,04*,#	11,2 ±0,05*,#	10,1 ±0,3**
Бета-ритм	амплитуда мкВ	38,9 ±1,47	36,3 ±1,12	32,8 ±1,32#,	38,5 ±1,33*,#	23,36 ±1,03*,#	21,12 ±1,16*,	20,3 ±1,13 **
	частота Гц	19,6 ±0,2*	18,9 ±0,13*,#	18,7 ±0,21*,#	20,1 ±0,35*	16,2 ±0,48*,#	16,9 ±0,52*,#	17,7 ±0,08**
Тета-ритм	амплитуда мкВ	45,14 ±6,12	39,8 ±2,86#	35,6 ±3,01#	44,18 ±5,32*,#	32,17 ±2,5*,#	29,23 ±1,7*,#	26,3 ±3,17**
	частота Гц	3,98 ±0,2*,**	5,3 ±0,23*	5,6 ±0,19*	4,08 ±0,3*	6,2 ±0,25*	6,4 ±0,15*	6,5 ±0,18**

**p=0.000000– статистически значимые различия для основной группы, группы сравнения и группы контроля; *p<0,05- различия до и после лечения (в пределах одной группы); #p<0,05 – различия основной группы и группы сравнения после лечения

Полученные данные показывают нормализацию биоэлектрической активности головного мозга у пациенток основной группы.

Динамика кардиоритма у пациенток основной группы, представленная в таблице 5.46 свидетельствует об отсутствии достоверной динамики вариабельности сердечного ритма у пациенток основной группы после 2-го этапа лечения. В тоже время отмечена нормализация показателя симпато-вагусного соотношения (p<0,05), а количество медленных волн второго порядка кардиоритма снизилось на 25,9±2,01 и соответствовало показателям здоровых

женщин (p>0,05).

Таблица 5.46 Сравнительная характеристика показателей кардиоритма в динамике лечения.

Показатель	Контрольная группа, n=50	Группа сравнения, n=180			Основная группа, n=255		
		До лечения	После стационарного этапа лечения	После амбулаторного этапа лечения	До лечения	После стационарного этапа лечения	После амбулаторного этапа лечения
LF, н.е.	44,1 ± 3,12**	56,7 ± 4,37*	51,94± 1,67$^{*,\#\#}$	51,34 ± 1,82*	55,8 ± 3,28$^{\#}$	46,5± 2,61$^{\#,\#\#}$	45,2± 2,61$^{\#,\#}$
HF, н.е.	59,6 ± 4,38**	41,52 ± 3,41*	45,24 ± 1,8$^{*,\#\#}$	44,71 ± 2,2*	42,57 ± 2,57$^{\#}$	57,4± 4,12$^{\#,\#\#}$	59,2± 4,25$^{\#,\#\#}$
LF/HF	0,74 ± 0,09**	1,4 ± 0,16*	1,21 ± 0,06$^{*,\#\#}$	1,15 ± 0,03*	1,5 ± 0,13$^{\#}$	0,81± 0,08$^{\#,\#\#}$	0,76 ± 0,06**
VLF, %	24,53± 1,74**	39,16± 1,53$^{\#}$	32,83 ±1,37$^{\#,\#\#}$	31,56 ± 1,61$^{\#}$	40,14± 1,1$^{\#}$	26,4± 2,18$^{\#,\#\#}$	23,9± 1,84$^{\#,\#\#}$

**p<0,05- различия группы контроля от группы сравнения и основной группы до лечения; *p>0,05 - различия в группе сравнения до и после лечения; $^{\#}$p<0,05 –различия до и после лечения в пределах исследуемой группы; $^{\#}$p<0,05 –различия в основной группе и группе сравнения после лечения

Таким образом, к концу лечения произошло полное восстановление вегетативного баланса.

5.4.8 Морфофункциональное исследование эндометрия у пациенток основной группы после лечения.

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия выявило отсутствие признаков активного воспаления (рис.5.33). Определялись лишь единичные макрофаги, лежащие диффузно среди клеток стромы. Рассеянная лимфоидная инфильтрация как в железах, так и в строме обнаруживалась лишь в 5,8%, что было в 8 раз реже, чем в группе сравнения (p<0,05). Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия определялись только в 5% пациенток (p<0,05). Очаги фиброза в строме выявлялись только в 0,8% случаев, а плазматические клетки не выявлялись.

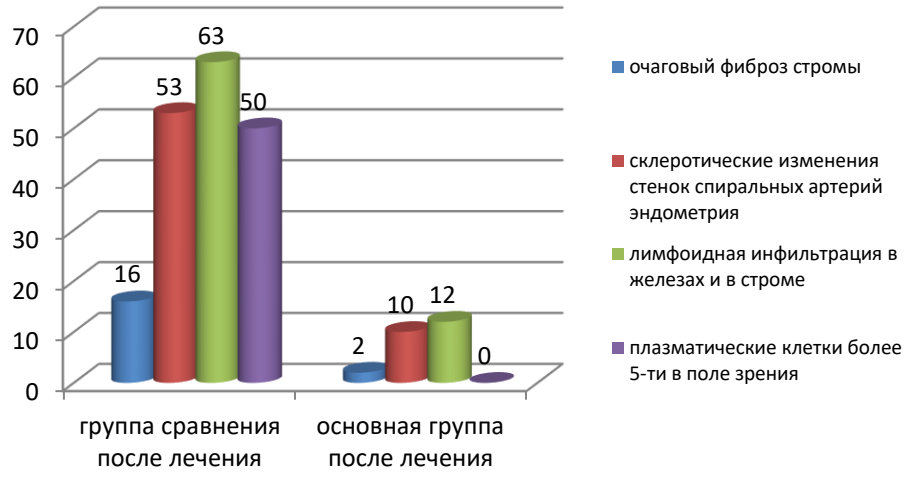


Рисунок 5.33 Морфологическая характеристика эндометрия у обследованных пациенток после лечения

Улучшение морфологической структуры эндометрия сопровождалось нормализацией локальных иммунных реакций (таб. 5.47)

Таблица 5.47. Показатели местного иммунитета эндометрия после лечения

Показатели в баллах	Группа сравнения (n=180)	Основная группа (n=205)	Норма в фазу средней пролиферации
CD3	5,15±0,23	3,44±0,18	0-5
CD138	6,34±0,37*	0*	0
CD56	8,35±0,26	4,72±0,21	0-10
LIF	4,25±0,12	8,31±0,08	8-10

*Различия статистически значимы (p=0.000000)

После лечения плазматические клетки CD138 полностью исчезли, а Т-лимфоциты CD3 и NK – клетки CD56 были на низком уровне - достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Это привело к повышению экспрессии рецепторов в строме и железах к LIF, что приближалось к показателям нормальной фазы пролиферации эндометрия ($p<0,05$).

Таким образом, усовершенствованный метод лечения обеспечил значительное улучшение морфологического и иммуногистохимического состояния эндометрия, что создает условия для восстановления его рецептивности.

5.4.9. Кольпоскопическая картина и цитологические данные у пациенток основной группы после лечения.

Учитывая наличие ВПЧ у 24(9,4%) пациенток основной группы в клинически незначимой ($\leq 10^3$ копий эп./клеток) или мало значимой концентрации ($\geq 10^3$ копий эп./клеток) в дальнейшем они были исключены из исследования, с последующим проведением противовирусной терапии и решением вопроса о биопсии шейки матки.

При осмотре шейки матки в зеркалах гиперемия экзоцервикса выявлялась в 2 раза реже чем в группе сравнения и лишь у 9(3,5%) пациенток (χ^2=6,34, p<0,05; ОР 3,65 95%ДИ 1,37;5,98). Тем не менее, повышенное количество лейкоцитов в цервикальном секрете определялось в 56(21,9%) случаях, при отсутствии значимой контаминации условно-патогенной флоры. Таким образом, клинические признаки цервицита после проведенного лечения обнаружены у 58 представительниц (22,7%) основной группы, что достоверно реже, чем в группе сравнения (χ^2=5,62, p<0,05; ОР 3,30 95%ДИ 2,01;5,52) Цитологический скрининг подтвердил у них морфологические изменения клеток шеечного канала воспалительного характера.

При выполнении простой и расширенной кольпоскопии выявлена картина воспаления у 51(87,9%) женщины, ацетобелый эпителий у - 12(21,4%) пациенток, распространенная крапчатость у - 18(31,03%) обследованных, а йоднегативные участки различных размеров определялись в 8(13,8%) случаях. Выявленные признаки расценены как проявления хронического длительно-текущего воспалительного процесса в шейке матки, обусловленного нарушением иммунного реагирования в виде выявленного Pro/Pro аллельного варианта SNP мутации в гене TLR6 (Ser249Pro), что подтверждено предыдущими исследованиями [120], в связи с чем дополнительно проведен лазерный фотофорез с бальнеологическим средством «Эльтон»-гель.

После окончания курса фотофореза клинических признаков цервицита не обнаруживалось (χ^2=5.96, p<0,05). Количество лейкоцитов при микроскопическом

исследовании достоверно снизилось до 11,8±1,5 в поле зрения, что говорит об эффективности проведенной терапии (p<0,05).

Контрольный бактериальный посев подтвердил устранение инфекционного агента, в то время как у пациенток в группе сравнения сохранялась условно-патогенная флора, но в контаминации, сопоставимой с группой здоровых женщин (p<0,05). Обращало на себя внимание перераспределения частоты лактофлоры. Так, к концу лечения у пациенток основной группы достоверно преобладали *Lactobacillus spp*. в концентрации более 10^6 КОЕ/мл, а у пациенток группы сравнения их частота более 10^6 КОЕ/мл определялась почти в 2 раза чаще, чем до лечения (χ^2=5.1, p<0,05) (таб.5.48).

5.48 Степень обсемененности микроорганизмами цервикального канала у пациенток с ХЦ в динамике лечения.

Микроорганизмы КОЕ/мл	Группа сравнения n=89		Основная группа n=58		Группа контроля n=50
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Lactobacillus spp. 10^6 - 10^8 10^4 - 10^6 < 10^4	 0 53(59,5%) 36(40,5%)	 24(26,9%) 36(40,5%) 29(32,6%)	 20(34,9%)** 35(60,3%) 3(5,1%)	 33(56,9%)** 25(43,1%) 0	 45 (90%)* 5 (10%)* 0
Staphylococcus spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	 26 (29,2%) 0	 10(11,2%)** 0	 0 0	 0 0	 8 (16%)* 0
Eubacterium spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	 16(17,9%) 0	 8(8,9%)** 0	 0 0	 0 0	 42(84%)* 8(16%)*
Enterococcus spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	 14(15,7%) 2(2,2%)	 7(7,9%)** 0	 0 0	 0 0	 3(6%)* 0*
Escherichia coli 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	 25(28,1%) 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0* *0
Klebsiella spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	 16(17,9%) 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0* 0
Bacteroides spp. 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	 3(3,4%) 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0* 0
Gardnerella vaginalis 10^1 – 10^4 $\geq 10^5$	 9(10,1%) 1(1,1%)	 0 0	 0 0	 0 0	 0* 0*

*p<0,001 -достоверные отличия группы контроля от показателей исследуемых групп до лечения;**p<0,05 -достоверные отличия группы сравнения от основной;

Таким образом, комплексное лечение способствовало не только клиническому выздоровлению, но и элиминации возбудителей из патологического очага и восстановлению нормального уровня *Lactobacillus spp.*, что является главным условием профилактики реинфекции и возникновения дисбиотических состояний.

Результаты цитологического скрининга также выявили положительную динамику (рис.5.34).

Рисунок 5.33 Цитологический скрининг пациенток после лечения

Из представленных данных видно, что нормальная цитологическая картина (I класс мазка) после проведенного лечения была определена у всех пациенток основной группы, тогда как в группе сравнения она определялась только у 76,5% обследованных (χ^2=6,05, p<0,05; ОР 2,56 95%ДИ 1,32;3,84). Воспалительная цитологическая картина (II класс мазка) сохранилась у 5,6% пациенток группы сравнения, тогда как в основной группе воспалительный тип не определялся (χ^2=5,35, p<0,05).

Кольпоскопическая оценка слизистой оболочки шейки матки отражена в таблице 5.49. После проведенной терапии отмечалась нормализация кольпоскопической картины слизистой шейки матки в обеих группах наблюдения. Однако процент пациенток, имеющих кольпоскопическое описание нормы, в основной группе был достоверно выше относительно группы сравнения

(χ^2=6,30, p<0,05; ОР 4,82 95%ДИ 2,39;7,12). Многослойный плоский эпителий определялся у 49(84,5%) пациенток, зона стыка хорошо визуализировалась. После кратковременного воздействия 3% раствором уксусной кислоты отмечался выраженный спазм подэпителиальных сосудов. После проведения пробы Шиллера многослойный плоский эпителий экзоцервикса окрашивался йодпозитивно, что было интерпретировано как норма.

Таблица 5.49 Состояние шейки матки в исследуемых группах после лечения

Исследуемые группы	Наблюдения	Кольпоскопическая картина		
		Нормальная	Аномальная (I степени)	картина воспаления
Группа сравнения n=89	До лечения	0	32 (35,9%)	57 (64,1%)
	После лечения	68 (76,5%)*,**	16(17,9%)*,**	5(5,6%)*,**
Основная группа n =58	До лечения	0	21(36,2%)	37(63,8%)
	После лечения	58(100%)$^{*,**,\#}$	0$^{*,**,\#}$	0$^{*,**,\#}$

*p<0,05 -различия показателей по отношению к группе контроля; **p<0,001- различия до и после лечения в пределах исследуемой группы; $^{\#}$p<0,001- различия показателей основной группы и группы сравнения после лечения

У всех пациенток с ранее выявленной эктопией шейки матки в зоне трансформации отмечалась плоскоклеточная метаплазия без атипии, что отражает эпителизацию. Тонкий ацетобелый эпителий и нежная крапчатость отмечались лишь у 3(5,2%) пролеченных, в то время как в группе сравнения он визуализировался у 9(10,1%) пациенток (χ^2=4,31, p<0,05; ОР 2,2 95%ДИ 1,22;3,20). Количество йоднегативных участков уменьшилось в 8 раз (χ^2=3,99, p<0,05; ОР 5,62 95%ДИ 2,03;8,22). Это может быть проявлением незрелой метаплазии, регенерации и репарации на фоне дополнительной стимуляции низкоинтенсивным инфракрасным лазерным воздействием в зоне патологического очага [124].

Таким образом, усовершенствованное лечение оказало выраженное положительное влияние на регресс патологического процесса в шейке матки.

5.4.10 Отдаленные результаты лечения пациенток основной группы

Отдаленные результаты лечения прослежены у 205(80,4%) пациенток основной группы. Оценивались частота эпизодов обострения через 6 и 12 месяцев после окончания лечения и восстановление репродуктивной функции.

За 6-ти месячный период наблюдений в основной группе рецидива воспаления в половых органов не отмечено, в то время как в группе сравнения повторная госпитализация потребовалась 11(8,5%) пациенткам (χ^2=10,38, p<0,001). В течение следующих 6 месяцев у 2(0,9%) женщин основной группы возник эпизод острого эндометрита, а у 3(1,5%) - рецидив острого сальпингоофорита. За это же время в группе сравнения рецидивы имели место у 16(12,3%) пациенток (χ^2=5,61, p<0,05; ОР 3,52 95%ДИ 1,48;5,02).

В течение первых 6 месяцев после лечения беременность наступила у 122(59,5%) пациенток основной группы: 74 самостоятельно и 48 в программах ЭКО. В течение последующих 6 месяцев беременность наступила еще у 70(34,2%) пациенток (рис.5.35). Таким образом, в течении года забеременели 192 пациентки из 205.

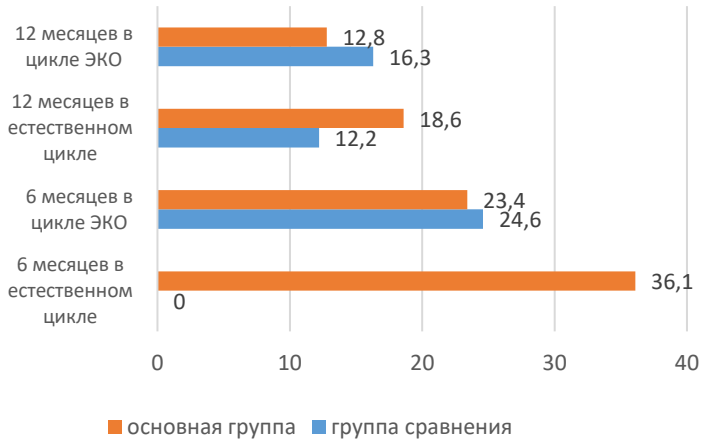


Рисунок 5.35 Частота наступления беременности у обследованных пациенток после лечения

Из представленных данных следует, что в основной группе наступление беременности в первые 6 месяцев было в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. Такое же различие было в последующих 6-ти месяцах. В естественных циклах беременность наступила в основной группе у 101 (49,3%) против 16(12,2%) в группе сравнения (χ^2=8,97, p<0,001; ОР 3,55 95%ДИ 2,05;5,03). В циклах ЭКО частота наступления беременностей в группах была сопоставима (p>0,05).

Из 122(59,5%) пациенток основной группы потеря беременности в ранних сроках произошла у 3,9%, в то время как у пациенток группы сравнения в 6,6% случаев (χ^2=4,28, p<0,05; ОР 2,59 95%ДИ 1,99;3,13). Потери беременности в сроке свыше 12 недель не наблюдалось (рис. 5.36).

Рисунок 5.36 Сравнительная характеристика течения беременности у пациенток исследуемых групп

Представленные в диаграмме данные убедительно свидетельствуют о более благоприятном течении беременности у пациенток основной группы. Большая часть из них, а именно 114(55,6%) родоразрешились в доношенные сроки через естественные родовые пути без осложнений, что на 7,5% больше, чем в группе сравнения. Оперативное родоразрешение выполнено 8(6,6%) беременным. Показаниями к кесареву сечению были аномалии сократительной деятельности матки (у 3-х), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (у

2-х) и клинически узкий таз в 3-х случаях. Беременность в настоящее время прогрессирует у 63(30,7%).

Таким образом, отдаленные результаты лечения пациенток основной группы свидетельствуют о существенном уменьшении рецидивов воспаления, а также более полноценном восстановлении репродуктивной функции.

Таким образом, в результате применения разработанного алгоритма лечения у пациенток основной группы были получены данные о клиническом выздоровлении, элиминации условно-патогенных микроорганизмов и полноценной эпителизации шейки матки, нормализации иммунологического профиля и функции эндотелия, а также восстановления ПЭПЛ и вегетативного баланса. Эффективность лечения в основной группе составила 96,7%, что было достоверно выше, чем в группе сравнения (χ^2=9,34, p<0,001; ОР 5,38 95%ДИ 2,11;8,64).

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современных условиях отмечается изменение клиники течения воспалений. Преобладают стертые торпидные формы заболевания с периодами обострения, которые обусловлены увеличением доли полимикробных ассоциаций с преобладанием условно-патогенной флоры и ее антибиотикорезистентности [112,147,158,187,331]. Острые ВЗОМТ представляют собой клинический синдром, проявляющийся как изолированное заболевание в виде эндометрита, сальпингита, пиосальпинкса, тубоовариального абсцесса и тазового перитонита или любого их сочетания. В 30-50% случаев они являются причиной госпитализации в гинекологические стационары [182,184,267].

В результате проведенного исследования выявлено, что удельный вес пациенток с ОВЗОМТ (сальпингоофориты, эндометриты) в гинекологических стационарах достигает 32,8%. Больше чем у половины пациенток отмечалось обострение воспалительного процесса в органах малого таза и лишь у четверти женщин имело место впервые возникшее острое воспаление. Выполненное в дальнейшем детальное клиническое и лабораторно-инструментальное исследование выявило наличие неспецифического цервицита и вагинита у всех пациенток, а также сочетание острого воспаления матки с симптомами воспаления в придатках. Наличие патологических изменений во внутренних половых органах подтверждалось данными УЗИ органов малого таза, при этом частота эндометрита была достоверно выше по сравнению с первоначальными данными ($p<0,001$). Его проявления обнаружены у всех пациенток с направительным диагнозом сальпингоофорит. В общей сложности сочетание сальпингоофорита и эндометрита имело место в 95,4% случаях. У половины пациенток имело место среднетяжелое течение заболевания. Легкое течение заболевания отмечалось у 28,7% пациенток, тем не менее, их госпитализация в стационар была обусловлена неэффективностью начатой в амбулаторных

условиях противовоспалительной терапией. Четверть пациенток при поступлении имели тяжелое состояние, а 10(2,7%) потребовалось оперативное лечение.

Всем обследованным при поступлении назначалась комплексное лечение, включающее инфузионную, противовоспалительную, а также антибактериальную и противопротозойную терапию согласно клиническим рекомендациям и приказа N572н [181,186]. Антибактериальная терапия была эмпирической и в основном включала сочетания цефалоспоринов с аминогликозидами, фторхинолоны. Несмотря на клиническое улучшение, эффективность антибиотикотерапии по данным контрольных бактериологических посевов составила всего лишь 36,6%. Это обусловило достаточно высокую частоту рецидива в течение последующего года – 429 (29,9%), причем 351 (24,5%) пациентка была повторно госпитализирована.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что структура нозологических форм ОВЗОМТ у пациенток, госпитализированных в гинекологические стационары, варьирует от субклинических форм эндометрита до пельвиперитонита. Тем не менее, наиболее часто госпитализируются женщины со среднетяжелым течением острой или обострения воспалительной реакции в половых органах. При этом восходящее инфицирование является лидирующим вариантом распространения воспаления, что подтверждает наличие вагинита и цервицита у всех пациенток с ОВЗОМТ. Полученные нами результаты совпадают с рядом литературных данных, свидетельствующих о том, что изолированное воспаление матки, маточных труб, яичников и тазовой брюшины встречается редко, так как все внутренние половые органы являются единой функциональной системой [29,130,334].

В проведенной нами проспективной части исследования по данным анамнеза была подтверждена роль социальных факторов, в частности, репродуктивного поведения в причинах развития ВЗОМТ. Обнаружено раннее начало половой жизни и наличие нескольких половых партнеров у 49,4% пациенток. Из экстрагенитальной патологии наиболее часто встречалась ЖДА - 42,5%, заболевания ЖКТ -44,9% и патология мочевыделительной системы - 34,2%, что

обусловило низкий индекс здоровья данной выборки больных. Безусловно, это способствует формированию вегетативной дистонии. Тем самым подтверждается обоснованность оценки этих сведений как факторов риска хронизации ВЗОМТ [114,268,337].

Особое значение придавалось изучению репродуктивного анамнеза. Так, четверть пациенток с ОВЗОМТ не были заинтересованы и не имели беременность ($p<0,05$). Наличие у них родов в анамнезе было достоверно ниже, а количество артифициальных, самопроизвольных абортов и неразвивающейся беременности - достоверно выше ($p<0,05$). Частота кесарева сечения, послеродовых осложнений и осложнений в послеабортном периоде также были достоверно выше у пациенток с ОВЗОМТ ($p<0,01$). Более половины пациенток подвергались внутриматочным вмешательствам, что могло обусловить формирование хронических очагов инфекции во внутренних половых органах, нарушение функции яичников и бесплодие.

Оценка общего состояния и течения острого периода воспаления показала, что заболевание сопровождалось интоксикационным синдромом с клинико-лабораторным подтверждением воспалительной реакции организма. Это проявлялось гипертермией, асимметрией артериального давления в пределах 20-30 мм.рт.ст., при нормальных цифрах артериального давления, что указывало на сосудистую дистонию. У всех обследованных обнаруживался умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, положительный маркер острофазного воспаления С-реактивный белок, повышенный уровень фибриногена, а мочевой синдром имел место у четверти больных ($p>0,05$).

В основе развития ВЗОМТ лежит воздействие инфекционных агентов, приводящее к морфологическим изменениям и функциональным нарушениям в воспаленных тканях. В качестве этиологических факторов выступают ассоциации различных микроорганизмов. Однако допускается возможность бессимптомной персистенции некоторых возбудителей, в частности хламидий, в цервикальном канале и в эндометрии [22,159,282,345]. Эволюционным элементом является то, что в настоящее время причиной воспалительной реакции являются как

патогенные, так и условно-патогенные возбудители. Кроме того, доказано значение вирусов ВПГ, ВПЧ, ЦМВ в ассоциации с бактериями в цервикальном канале и эндометрии, как факторов развития иммунодефицита, поддерживающего инфекционный процесс [153,167,288]. Наличие смешанных инфекций в структуре ВЗОМТ обусловливает абсолютно нетипичные клинические проявления заболевания, зависящие от особенностей взаимодействия между различными видами возбудителей. Это, в свою очередь, в несколько раз увеличивает частоту рецидивов заболевания [152,182].

В проведенном нами исследовании дисбиоз влагалища был выявлен у 196(45,1%) пациенток, трихомонадный вагинит у 27(6,2%), а неспецифический вагинит у 212(48,7%). Смешанная контаминация различными возбудителями с выделением более двух ассоциантов одновременно наблюдалось более чем у 80% обследованных. Достоверно чаще по нашим данным встречались ассоциации *Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis* и *Eubacterium spp.* ($p<0,005$). Гонококковая или хламидийная инфекция, ранее считавшаяся основным возбудителем ВЗОМТ, не обнаружена нами ни в одном случае. Это подтверждает данные других исследователей, говорящих о доминирующей роли условных патогенов в возникновении воспаления в органах малого таза у женщин [152,182,284]. Выявленные нами у пациенток с ОВЗОМТ цервицит и вагинит, приводят к нарушению физиологического равновесия экосистемы влагалища, могут способствовать персистенции условно-патогенной флоры и поддерживать воспалительный процесс [3,25,72,120,260]. Наличие ВПЧ в концентрации более 10^3 копий/эп.клеток отмечалось у 38,7% обследованных, ВПГ обнаружен у 27,4% пациенток, а сочетание бактериальной и вирусной флоры выявлено в 47,9% случаев. Полученные данные смешанного характера вагинальной микрофлоры позволяют объяснить недостаточную эффективность лечебных мероприятий и создание условий для хронизации воспалительного процесса. Картина микробного пейзажа может зависеть от других причин и особенно от характера проводимой антибактериальной терапии [85,267,290].

Основным компонентом лечения ОВЗОМТ являются антибиотики. В настоящее время предлагаются разные схемы антибактериальной терапии в сочетании с метронидазолом [61,72,190]. Однако недостаточная эффективность антибактериальной терапии может быть обусловлена как не адекватной дозой, кратностью и длительностью приема препарата, так и устойчивостью штаммов микроорганизмов к используемым средствам [59,73].

Результаты проведенного ретроспективного анализа показывают, что в системной эмпирической антимикробной терапии достоверно чаще использовались цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами ($p<0,001$), а полусинтетические пенициллины и фторхинолоны применялись лишь у трети больных. Все антибактериальные препараты назначались в сочетании с производными нитроимидазола. В общей сложности бета-лактамные антимикробные препараты (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины) у пациенток с ВЗОМТ были использованы в 943(64,4%) случаев, то есть достоверно чаще других антимикробных средств ($p<0,001$). По нашим данным только в 36,5% случаев такое применение антибиотиков было рациональным ($p<0,001$). В остальных 63,5% случаях, несмотря на клиническое улучшение, антимикробная терапия была мало активна против выявленных возбудителей ВЗОМТ. Это объясняет высокую вероятность хронизации воспалительного процесса и возникновение его рецидива, поскольку используемые схемы антимикробных препаратов не полностью воздействуют на широко распространенный спектр микробных агентов.

Учитывая характерный для современных условий полимикробный синергизм микроорганизмов в этиологии ВЗОМТ и недостаточную клиническую эффективность одних и тех же режимов антибактериальной терапии, нами был изучен уровень антибиотикорезистентности выявленных возбудителей воспаления. Было обнаружено, что большая часть (68%) штаммов энтеробактерий продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) а 43% стафилококков оказались метициллин-резистентны (MRSE), что обусловливало их высокий уровень устойчивости к пенициллинам и цефалоспоринам (82,35%).

Определена высокая чувствительность выделенных доминирующих штаммов к аминогликозидам (86,9%) и левофлоксацину (77,3%). Результатом этого раздела работы явилась оптимизация антибактериальной терапии, проведенная нами в проспективной группе в виде более частого использования данных групп антибактериальных препаратов у 73% пациенток, а бета-лактамные антимикробные препараты применялись лишь в 21% случае. Антибиотикотерапия, назначавшаяся с учетом выявленных региональных особенностей чувствительности инфектов, способствовала полной их элиминации как из влагалища и цервикального канала, так и из полости матки у 92% пациенток. Таким образом, назначение в остром периоде ВЗОМТ антибиотиков с учетом локального мониторинга резистентности является рациональным и оправданным по сравнению с эмпирическими схемами антимикробного лечения.

Напряженное состояние иммунной системы при острых воспалительных заболеваниях женских половых органах не вызывает сомнений [31,65,143]. Известна роль про- и противовоспалительных цитокинов в регуляции воспалительного процесса, динамика продукции которых отражает особенности течения заболевания у конкретной больной, а дисбаланс цитокинов рассматривается как нарушение связующего звена взаимодействия иммунной и нейроэндокринных систем [1,99,351].

Состояние иммунологической реактивности, изученной нами у пациенток с острым эпизодом ВЗОМТ характеризовалось достоверным угнетением Т-зависимых иммунных реакций со снижением коэффициента CD4+/CD8+, селективной недостаточностью количества В-клеток относительно данных здоровых обследованных ($p<0,05$). Кроме того, наблюдались изменения в гуморальном звене иммунитета, проявляющиеся снижением содержания IgG на фоне гиперпродукции IgM и IgA, а так же снижением фагоцитарной активности в 1,5 раза по отношению к показателям здоровых женщин ($p<0,05$). Выявленные угнетения клеточных и гуморальных факторов защиты происходили на фоне роста в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, TNFα, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4), а также ЦИК более чем в 3 раза по сравнению с показателями

здоровых обследованных ($p<0,05$). Полученные данные согласуются с результатами других исследователей и подтверждают аутоиммунный компонент воспаления [23,184,264].

Однако, иммунологическая напряженность на фоне персистенции инфекционных агентов, по нашему мнению, является не единственной причиной затяжного течения ВЗОМТ. В ряде исследований доказана роль эндотелиальной дисфункции в развитии воспалительных заболеваний, проявляющаяся нарушением выработки медиаторов (вазоконстрикторов и вазодилататоров), дисбаланс которых нарушает тонус сосудов и усугубляет повреждение воспалительно-измененных тканей на фоне микробного воздействия [49,134,192]. Немногочисленными исследованиями доказываются стойкие нарушения перфузии тканей внутренних половых органов при воспалении, сопровождающиеся изменением выработки биохимических маркеров эндотелием сосудов [190,268]. Тем не менее, системных исследований этого направления у гинекологических больных, позволивших бы повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов, не проводилось. Нами выявлено, что у пациенток с острым ВЗОМТ уже в начальный период заболевания имеется эндотелиальная дисфункция. На фоне повышения медиаторов воспаления ИЛ-1β и TNFα в 3 раза повышался синтез эндотелием молекул адгезии -sICAM-1 и более чем в 2 раза усиливался синтез вазоконстрикторных, вазодилатирующих субстанций и тромбогенных факторов (NO, ЭТ1, ФВ) ($p<0,05$). Одновременно в 2 раза снижался уровень атромбогенного фактора тромбомодулина ($p<0,05$).

Обнаруженные изменения способствуют появлению тромбогенности в эндотелии и нарушают его сосудодвигательную функцию. Это подтверждалось снижением вазодилатации более 10% вплоть до отрицательных значений, что характеризует парадоксальное сужение сосудов с усилением скорости кровотока в ответ на постокклюзионную пробу ПА с реактивной гиперемией. Процент прироста диаметра ПА у больных с ОВЗОМТ был в 4 раза ниже, чем у здоровых женщин ($p<0,05$). Наличие острой воспалительной реакции с выраженной интоксикацией и вазоконстрикцией способствовало повреждению стенки сосудов

и обусловливало увеличение количества ДЭК в периферической крови в 3,7 раза по сравнению со здоровыми женщинами ($p<0,05$).

Таким образом, полученные нами данные доказывают нарушения работы моноклонального слоя эндотелия сосудов у пациенток с ОВЗОМТ, проявляющиеся изменением макро- и микроциркуляции в воспалительно измененных тканях половых органов. Это дополняет литературные данные, указывающие на роль биогенных субстанций эндотелия в поддержании сосудистого гомеостаза.

Нарушение кровотока во внутренних половых органах у пациенток с ОВЗОМТ подтверждалось ультразвуковыми и допплерометрическими данными. Даже при незначительной симптоматике острого воспалительного процесса обнаружено нарушение перфузии тканей во всех внутренних половых органах, что подтверждалось изменениями гемодинамики в маточных и яичниковых артериях. Напряженная резистентность кровотока характеризовалась достоверным повышением PI и IR в маточных артериях в 6 раз, а в яичниковых артериях более чем в 15 раз по сравнению с показателями здоровых женщин ($p<0,001$). При этом S/D отношение в Ма и в Яа снижалось в 2 раза по отношению к данным здоровых обследованных ($p<0,001$). Выявленные нами расстройства кровообращения при остром воспалении, обусловленные иммунологическими сдвигами и дисфункцией эндотелия, могут способствовать формированию спаек. В свою очередь спайкообразование нарушает архитектонику малого таза, поддерживает и усугубляет болевой синдром, изменяя психовегетативные реакции, что согласуется с данными некоторых исследователей [113,121,136].

Оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ и опроснику MPQ у пациенток с ОВЗОМТ выявил его высокую активность, что объясняет высокий уровень тревоги по шкале HADS, а также личностной и реактивной тревожности, которые более чем в 2 раза превышали значения здоровых женщин ($p<0,05$). Наличие болевого и интоксикационного синдромов, сопровождающихся психосоматическими реакциями, обусловило снижение уровня социального функционирования и адаптационных возможностей организма. Это

подтверждалось данными ЭЭГ, на которой более чем у 70% обследованных выявлялся высокоамплитудный, низкочастотный альфа-ритм, склонный к гиперсинхронной активности. На фоне усиления бета-ритма и тета-активности появлялись медленные дельта-волны у 292 (67,1%). Исследование ритмограмм выявило у 77% больных усиленное симпатическое влияние на модуляцию сердечного ритма с увеличением количества медленных волн второго порядка (VLF) кардиоритма.

Выявленные нами изменения психовегетативной регуляции и нарушения функции стволово-диэнцефальных структур с преобладанием симпатикотонии свидетельствуют о дисбалансе вегетативной и центральной нервной системы. Ухудшение психоэмоционального состояния и угнетение протектирующего вегетативного регулирования в целом могут способствовать срыву адаптивных реакций и рецидивирующему течению ВЗОМТ.

Таким образом, развитие и течение ВЗОМТ на современном этапе подверглись эволюционному изменению. Достоверно реже инициатором острого эпизода воспаления является патогенная флора, в большинстве случаев имеет место ассоциации условных патогенов и вирусной флоры, обладающие устойчивой антибиотикорезистентностью, что на фоне иммуносупрессии приводит к развитию дисфункции эндотелия со стойкими микроциркуляторными и вегето-сосудистыми нарушениями, взаимоусугубляющими друг друга. Образуется замкнутый «порочный круг», реализующийся в хроническом рецидивирующем течении ВЗОМТ. Несмотря на отсутствие в период обострения в полимикробных ассоциациях аэробов «чистых» патогенов, заболевание сопровождается интоксикационным синдромом с клинико-лабораторным подтверждением воспалительной реакции.

Анализ полученных данных явился основанием для разработки нами нового подхода к лечению больных с ОВЗОМТ, представленного в виде алгоритма. Алгоритм предусматривает комплексное этапное лечение, включающее усовершенствованное этиотропное воздействие в виде индивидуализации антибактериальной терапии с учетом региональных особенностей биотопа

внутренних половых органов с ранним включением преформированных лечебных факторов, оказывающих влияние на сосудистый, иммунологический и психовегетативный компоненты воспалительного процесса. Комбинация лазерного и магнитного излучения в зоне, максимально приближенной к очагу воспаления, ритмического цветового воздействия на зрительный анализатор, внутриматочным орошением в дальнейшем растворами, озвученными низкочастотным ультразвуком и лазерным фотофорезом бальнеологическим средством «Эльтон»-гель на шейку матки, обладают противовоспалительным, противофиброзным, иммуномодулирующим, эндотелиопротекторным и антиоксидантным действием. Кроме того, эти методы обеспечивают обезболивающий эффект, что улучшает психоэмоциональный профиль личности.

Сочетанное воздействие адаптированных лекарственных средств и преформированных аппаратных факторов в остром периоде заболевания на стационарном этапе лечения более чем в 3 раза сократило продолжительность болевого синдрома. Признаки хронического цервицита сохранялись в 3 раза реже (12,2%), чем в группе сравнения (41,1%) ($p<0,05$). К концу курса стационарного лечения у 94,1% пациенток основной группы отсутствовали признаки воспаления ($p<0,01$). Это подтверждалось у них нормализацией лейкоцитоза, отсутствием С-реактивного белка и данными других лабораторных тестов, характеризующих воспалительную реакцию организма.

Оценка влагалищного микробиоценоза у пациенток основной группы выявила достоверное снижение количества условно-патогенной флоры, являющейся возбудителями заболевания, при этом нормоценоз у них встречался в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Микробиота цервикального канала и полости матки характеризовалась более полной элиминацией условно-патогенной флоры, *Lactobacillus spp.* $>10^4$ КОЕ/мл обнаруживались в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения, а контаминация ВПЧ более 10^3 копий/эп. клеток и ВПГ отмечалась в 2 раза реже ($p<0,001$).

В результате практического применения предложенного алгоритма к концу первого этапа лечения у пациенток с ОВЗОМТ нормализовалось соотношение Т-

и В-лимфоцитов, фагоцитарная функция макрофагов (p>0,05). Показатели неспецифических факторов защиты (циркулирующие иммунные комплексы, НСТ-тест) снижались и достоверно не отличались от показателей здоровых женщин (p>0,05). Отмечалось более интенсивное нарастание в 1,5 раза в сыворотке крови уровня IgG и снижение в 1,8 раз уровней IgA и IgM у больных основной группы против 1,3 раза в группе сравнения (p<0,05). Отмечалась достоверно выраженная динамика активности цитокинового каскада у пациенток основной группы, характеризовавшаяся быстрым снижением (в 2,4 раза) сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов (p<0,001). Устранение дисбаланса иммунологического профиля у пациенток с острым воспалением гениталий безусловно уменьшает возможность формирования клеток соединительной ткани и создает условия для активации репаративных и регенерационных процессов.

Усовершенствованный комплекс лечения оказал достоверно выраженное положительное влияние на уровни биохимических маркеров функции эндотелия в виде снижения NO, ЭТ-1 и тромбогенных субстанции, значения которых лишь в 1,5 раза превышали показатели здоровых женщин, при этом в 1,5 раза повышался уровень атромбогенного тромбомодулина (p<0,01). Снижение скорости кровотока и увеличение показателя ПОВД в ПА (более, чем в 4 раза) свидетельствовало о некотором восстановлении сосудодвигательной функции эндотелия, но, тем не менее, говорило о сохраняющейся умеренной ЭД. Это сопровождалось уменьшением количества ДЭК в периферической крови более чем в 3 раза (p<0,001). Достижение выраженного клинического эффекта и восстановление функции эндотелия подтверждает наличие специфического положительного действия выбранных физических факторов на сосудистый компонент воспалительного процесса. Об этом же свидетельствуют данные УЗИ, характеризующиеся повышением S/D в маточных и яичниковых артериях в 1,3 раза, относительно показателей группы сравнения.

Проведенное исследование выявило выраженный анальгезирующий эффект комбинированного применения лазеро-магнитотерапии и цветоимпульсного

воздействия, который реализуется влиянием этих методов на психоэмоциональное состояние пациенток и способностью оказывать прямое обезболивающее действие. Это подтвердилось укорочением продолжительности и интенсивности болевого синдрома в 2,5 раза, снижением выраженности личностной и реактивной тревожности у 91,2% пациенток, отсутствием признаков тревоги и депрессии у 81,6% женщин к концу лечения ($p<0,05$).

Полученный положительный эффект предложенного алгоритма лечения сопровождался улучшением биоэлектрической активности головного мозга у 92% пациенток в виде восстановления нормального альфа-ритма, снижения амплитуды бета- и тета-ритма и отсутствия дельта-волн. Выявленные изменения можно объяснить стимулирующим влиянием зеленого цвета на парасимпатический отдел ВНС, что способствовало достижению вегетативного баланса.

Таким образом, первый этап предложенного алгоритма комплексного лечения пациенток с острым эпизодом ВЗОМТ обеспечил воздействия на все звенья патологической функциональной системы. Это реализовалось в купировании клинико-лабораторных проявлений воспалительной реакции и выраженном санационном эффекте. Наряду со снижением выраженности болевого синдрома и уровней тревожности, улучшением показателей ЭЭГ и кардиоинтервалографии состояния микробиоты в половых органах, произошло выравнивание клеточных и гуморальных факторов иммунитета, а также цитокинового профиля. Значительно улучшился кровоток в половых органах и функция эндотелия, однако показатели резистентности кровотока, биохимические, клеточные и сосудодвигательные маркеры функции эндотелия еще существенно отличались от показателей здоровых обследованных, что послужило поводом для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Содержание амбулаторного этапа лечения включало комбинированные физиотерапевтические процедуры - внутриматочное орошение полости матки растворами НЧУЗ как завершающий метод санации полости матки и лазерный фотофорез на шейку матки бальнеологическим средством сильносульфидной группы, обладающим противовоспалительным разнонаправленным действием. В

качестве кавитирующего раствора использовался бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) (в 1-й и 5-й день). При сохраняющейся герпес-вирусной и (или) значимой контаминация ВПЧ >10^3 копий/эп.клеток после стационарного этапа лечения на 2-й, 3-й и 4-й день осуществлялась кавитация Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинином (Имунофан). При наличии только бактериальной контаминации кавитировался раствор Дерината.

К концу амбулаторного этапа лечения боли были полностью купированы у 98,4% пациенток основной группы, а в 95,6% случаев клинические признаки воспаления отсутствовали ($p<0,05$). Кольпоскопическое исследование и цитологический скрининг не выявил маркеров хронического цервицита у всех обследованных основной группы ($p<0,05$).

После завершения предложенного алгоритма лечения в микробиоте цервикального канала и полости матки пациенток основной группы обнаруживались только лактобактерии, в то время как в группе сравнения сохранялась, хотя и небольшое (10^2,10^3 КОЕ/мл), присутствие условно-патогенной флоры ($p<0,05$). Тем самым показано, что предложенный алгоритм лечения обеспечил санационное действие как на бактериальную, так и на вирусную флору. После окончания лечения у пациенток основной группы достоверно преобладали *Lactobacillus spp*. в количестве более 10^6 КОЕ/мл, а у пациенток группы сравнения их высокая частота определялась в 1,7 раз реже ($p<0,05$). Таким образом, предложенный этапный комплекс лечения способствовал не только клиническому выздоровлению и элиминации возбудителей из патологического очага, но и восстановлению нормального биоценоза, что является необходимым условием для профилактики реинфекции, дисбиотических состояний и хронизации процесса.

После окончания второго этапа лечения у пациенток основной группы нормализовались показатели клеточного и гуморального иммунитета, происходило дальнейшее снижение сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Нормализация иммунных реакций, по

нашему мнению, свидетельствовала об окончании фазы острого воспаления и соответствовало началу фазы реконвалесценции.

Восстановление иммунологического профиля способствовало дальнейшему достоверному снижению уровней NO, ЭТ-1, ФВ, sICAM-1 и повышению количества тромбомодулина ($p<0,001$). Это сопровождалось дальнейшим увеличением ПОВД в ПА до 17% и снижением в 2 раза уровня ДЭК, что приближалось к значениям здоровых обследованных ($p<0,001$). Таким образом, лазерномагнитное воздействие и последующая УЗ-кавитация полости матки способствовали восстановлению работы эндотелия сосудистой стенки в виде нормализации тонуса сосудов, выработки тромбо/атромбогенных субстанций и восстановлению эпителиоцитов, т.е. окончательному купированию ЭД у пациенток основной группы.

Клиническое выздоровление у 97,3% пациенток основной группы подтверждалось отсутствием эхографических маркеров воспаления, при этом отмечалось достоверное снижение индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях более чем в 6 раз ($p<0,001$), и гемодинамические показатели в целом приблизились к значениям здоровых женщин. Восстановление гемодинамики в органах малого таза способствовало лучшей визуализации кровотока в артериях эндометрия, что свидетельствовало о купировании острой стадии воспаления и начале периода реконвалесценции.

В основной группе отмечалось дальнейшее снижение выраженности болевого синдрома, тогда как у пациенток группы сравнения болевой синдром в меньшей степени, но сохранялся и сопровождался высокими уровнями тревожности у 25% пациенток. К окончанию лечения у пациенток основной группы произошла нормализация биоэлектрической активности головного мозга и показателя симпато-вагусного соотношения. Тем самым, можно утверждать о восстановлении корково-подкорковых взаимоотношений у пациенток основной группы.

Эффективность предложенного алгоритма подтверждалась результатами морфологического и иммуногистохимического анализа эндометрия. У пациенток

основной группы в биоптатах не выявлено признаков активного воспаления. Анализ локальных иммунных реакций свидетельствовал об отсутствии основных маркеров как острого (CD3, CD56), так и хронического (CD138) воспалительного процесса в эндометрии. Это привело к повышению экспрессии рецепторов в строме и железах к LIF, что соответствовало показателям нормальной фазы пролиферации эндометрия ($p<0,05$) и говорило о восстановлении его рецептивности.

Полученный эффект от лечения обеспечил восстановление репродуктивной функции у 192(93,7%) из 205 доступных для наблюдения женщин основной группы, против 69(53,1%) из 130 пациенток в группе сравнения, причем у 128(66,7%) беременности наступали в естественных циклах. Беременности характеризовались благоприятным течением в 90% случаев, при этом невынашивание беременности встречалось в 2 раза реже, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

За 6-ти месячный период наблюдений в основной группе обследованных рецидивов воспаления в половых органов не было, тогда как в группе сравнения это произошло в 8,5% случаев ($p<0,001$). В течение следующих 6 месяцев рецидив ОВЗОМТ наблюдался лишь у 5(2,4%) пациенток основной группы, тогда как в группе сравнения он отмечался в 7 раз чаще ($p<0,001$).

Таким образом, в проведенном исследовании показаны эволюционные изменения в клиническом, микробиологическом, микроциркуляторном и вегетососудистом компоненте развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин. На основе полученных новых данных этиологии и патогенеза, учитывающих антибиотикорезистентность и эндотелиальную дисфункцию доказана эффективность усовершенствованного комплексного подхода к лечению с последовательным комбинированным использованием низкоинтенсивных преформированных физических факторов воздействия у пациенток с острыми ВЗОМТ в виде улучшения клинико-лабораторного течения, иммунологического профиля, функции эндотелия, эхографических показателей,

морфологического и иммуногистохимического строения эндометрия, а также психо-вегетативных реакций.

Повышение эффективности лечения в 1,5 раза, уменьшение числа рецидивов в 6 раз, повышение частоты наступления беременности в 1,8 раз, а также обеспечение благоприятного течения и исходов беременностей в 2,5 раза свидетельствуют о достижении поставленной цели не допустить перехода острой стадии воспаления в хроническую и тем самым сохранить репродуктивную функцию пациенток с ОВЗОМТ. Полученные новые научные сведения и их практическая реализация свидетельствуют о формировании нового научного направления, основанного на раннем применении низкоинтенсивных преформированных физических лечебных факторов локального воздействия в комплексном лечении больных гинекологического профиля.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости острого сальпингоофорита (N70.0) составляет 35,6%, острого эндометрита (N71.0) - 44,9%, а сочетание острого воспаления в матке и придатках составляет 19,5% среди госпитализированных пациенток в гинекологические стационары Волгоградского региона. Большую часть - 74,9% составляют пациентки с обострением воспалительного процесса в органах малого таза, тогда как впервые возникший острый процесс имеет место лишь в 25,1% случаев.

2. При наличии острого или обострения хронического сальпингоофорита у всех пациенток имеет место острый эндометрит. Нарушения микробиоценоза влагалища и цервикального канала у пациенток с ОВЗОМТ наблюдаются в виде острого гнойного цервицита в 59,9%, а также острого вагинита в 54,9% и бактериального вагиноза в 45,1% случаев ($p<0,05$).

3. Мониторинг микробиоты влагалища, цервикального канала и полости матки у пациенток с ОВЗОМТ свидетельствуют об эволюции микробного пейзажа с микробной (*Chlamidia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae + полимикробные ассоциации аэробов условных патогенов: Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spp.*) на микробно-вирусную (*ассоциации условно-патогенные аэробов и анаэробов, с преобладанием Escherichia coli* – (63,4%), *Staphylococcus spp.* (58,9%), *Enterococcus faecalis* (18,4%) и *Gardnerella vaginalis* (17,6%) в сочетании с ВПЧ высокого онко-риска в концентрации более 10^3 копий/эп.клеток (38,7%) и ВПГ (27,4%)). Сочетание бактериальной и вирусной флоры выявляется в 47,9% случаев.

4. В системной эмпирической антимикробной терапии у 64,4% пациенток с ОВЗОМТ ретроспективной группы использовались бета-лактамные антимикробные препараты (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины), которые у 63,5% больных оказались мало эффективными против выявленных возбудителей ОВЗОМТ ($p<0,001$).

5. Мониторинг антибиотикорезистентности выделенных доминирующих штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам показал высокий уровень их резистентности к пенициллинам и цефалоспоринам, так как большая часть (68%) штаммов энтеробактерий оказались продуцентами бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), а 43% стафилококков оказались метициллин-резистентными (MRSE), но в то же время высокую их чувствительность к аминогликозидам.

6. В остром периоде ВЗОМТ отмечается дисбаланс между клеточным и гуморальным звеном иммунитета в виде угнетения Т-зависимых иммунных реакций со снижением коэффициента CD4+/CD8+, селективной недостаточностью количества В-клеток, снижением содержания IgG на фоне гиперпродукции IgM и IgA, а также нарушение функции фагоцитоза ($p<0,05$). При этом выявлено увеличение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1β > 51,9 пг/мл в 7 раз($p=0,0031$), ИЛ-2 > 20пг/мл в 6 раз($p=0,0003$), ИЛ-6 > 20пг/мл в 9 раз ($p=0,0424$) по отношению к значениям здоровых женщин, при этом TNFα < 100 пг/мл не определялся ни у одной пациентки ($p<0,001$). Отмечался компенсаторный рост ИЛ-4 (>170 пг/мл), что в 2,6 раза превышало значения здоровых обследованных ($p<0,001$).

7. Высокие уровни ИЛ-1β и TNFα в начальный период заболевания в 3 раза повышают синтез молекул адгезии sICAM-1 эндотелиальными клетками. Повышение адгезивности способствует запуску каскада развития дисфункции эндотелия в виде повышения в 2,6 раза вазоконстрикторных (NO), вазодилатирующих субстанций (ЭТ1) и тромбогенных факторов (ФВ) с одновременным снижением в 2 раза уровня атромбогенного фактора тромбомодулина ($p<0,05$). Появление тромбогенности в эндотелии нарушает его сосудодвигательную функцию в виде снижения вазодилатации более 10% вплоть до отрицательных значений. Процент прироста диаметра ПА у больных с ОВЗОМТ в 4 раза ниже, чем у здоровых женщин ($p<0,05$). Наличие интоксикации и вазоконстрикции способствует повреждению стенки сосудов

и увеличению в 3,9 раз количества ДЭК в периферической крови по сравнению со здоровыми женщинами ($p<0,05$).

8. Несмотря на проведенное общепринятое лечение и купирование интоксикационного синдрома у пациенток группы сравнения сохранялось стойкое нарушение функции эндотелия в виде отрицательных показателей ПОВД (-2,8±0,4%), незначительного снижения NO (в 1,5 раза) с высоким уровнем ЭТ-1 и количества ДЭК, которые в 2,5 раз превышали показатели здоровых женщин.

9. На фоне общепринятой терапии сохранялось гемодинамическое напряжение в органах малого таза в виде высоко резистентного кровотока в маточных (PI 5,1±1,6; IR 3,8±1,7; S/D 8,1±2,2) и яичниковых артериях (PI 6,3±2,4; IR 2,6±3,1; S/D 3,11±1,1), который обусловливал неоднородность структуры и несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла. Это способствовало ограничению визуализации эндометриальных артерий у половины больных, что свидетельствовало о хронизации воспалительного процесса и ($p<0,05$).

10. После проведенной общепринятой терапии сохранялась психоэмоциональная напряженность в виде субклинического уровня тревоги и депрессии у 48,3% пациенток, высокой степени личностной и реактивной тревожности у 25% женщин ($p<0,001$). Анализ ЭЭГ выявил снижение амплитуды альфа-волн лишь в 39,7% случаев, а дельта-волны с высокой амплитудой регистрировались у 22,2% пациенток, что говорит о сохраняющемся снижении уровня функциональной активности головного мозга ($p<0,05$). Показатель симпато-вагусного соотношения оставался высоким у всех обследованных ($p<0,05$), что свидетельствовало о сохраняющейся дисфункции ВНС.

11. Антибиотикотерапия с учетом эволюции микробиоты и особенностей ее резистентности обеспечила полную элиминацию инфектов из влагалища,

цервикального канала и полости матки у 92,3% пациенток. Достигнутое преобладание *Lactobacillus spp.* в концентрации более 10^6 КОЕ/мл ($p<0,001$) в микробиоценозе половых органов свидетельствует о санационном действии предложенного алгоритма лечения и создает условия для профилактики хронизации воспалительного процесса.

12. Применение усовершенствованного алгоритма лечения пациенток с ОВЗОМТ, с ранним включением комплекса физиотерапевтических воздействий с низкой интенсивностью способствовало выраженной положительной динамике показателей клеточного и гуморального иммунитета и обеспечило снижение сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов ($p<0,001$). Восстановление иммунологического профиля обеспечило устранение ЭД в виде достоверного снижения уровней NO, ЭТ-1, ФВ, sICAM-1, повышения количества тромбомодулина ($p<0,001$), восстановления показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии до 16,6±2,8% и снижения в 6 раз уровня ДЭК ($p<0,001$).

13. По окончании лечения у 97,3% пациенток основной группы эхографические маркеры воспаления отсутствовали ($p<0,05$), при этом отмечалось достоверное снижение индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях более чем в 6 раз ($p<0,001$). Восстановление гемодинамики в органах малого таза способствовало улучшению визуализации кровотока в артериях эндометрия в 74% случаев ($p<0,05$).

14. Лечение в соответствии с предложенным алгоритмом обеспечило устранение болевого синдрома у 98,4% пациенток ($p<0,001$). Признаки тревоги и депрессии отсутствовали в 1,7 раз чаще (81,6%), а высокая степень личностной и реактивной тревожность определялась в 3 раза реже (8,2%), чем у пациенток группы сравнения ($p<0,001$). Имела место нормализация биоэлектрической активности головного мозга в виде снижения амплитуды и частоты альфа-ритма у 89,4% пациенток основной группы, а частота дельта-

волн снизилась в 7 раз ($p<0,001$). Восстановление вегетативного баланса характеризовалось снижением значения LF/HF и количества медленных волн второго порядка кардиоритма ($p>0,05$).

15. Усовершенствованное этапное лечение пациенток с ОВЗОМТ обеспечило устранение клинических признаков воспаления у 95,6% пациенток ($p<0,001$), отсутствие рецидивов в течение года в 97,6% случаев, способствовало наступлению беременности у 93,7% обследованных, а также улучшило течение и исходы беременностей у 90% женщин. Эффективность лечения составила 96,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендовать внедрить в региональные программы по санитарно-эпидемиологическому контролю локальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей ОВЗОМТ, который целесообразно проводить не реже одного раза в 3 года.

I этап (стационарный) - При поступлении пациенток с ОВЗОМТ показана комплексная инфузионная, дезинтоксикационная, антибактериальная терапия (приказ МЗ РФ № 532н – N70.0; N71.0). Антибактериальными препаратами выбора с учетом локального мониторинга чувствительности выделенной доминантной флоры в Волгоградском регионе являются Левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки внутривенно 5-7 дней, далее 0,5 г 1 раз в сутки перорально + Амикацин 0,5 г 2 раза в сутки в/м 7 дней. Общая продолжительность антибиотикотерапии не менее 14 дней.

Со 2-х суток начала медикаментозной терапии целесообразно провести сочетанное воздействие влагалищной лазеромагнитотерапии и цветоритмотерапии. Лазерно-магнитное воздействие осуществляется суммарной мощностью 7 мВТ и магнитной индукцией 15 мТл синфазно, непрерывно. Светоимпульсная терапия (цветоритмотерапия) проводится мощностью 0-4, переключением - 3 сек, частотой модуляции 30 Гц, режим левого/правого стимулятора - прерывающийся, цвет -зеленый. Время воздействия составляет 10 минут. Количество процедур – 5-7.

II этап (амбулаторный) - После выписки из стационара на 5-7-й дни очередного менструального цикла рекомендуется ежедневно проводить внутриматочное орошение растворами, озвученными низкочастотным ультразвуком. В качестве кавитирующего раствора используется бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) 3000 МЕ в 100 мл 0,9% NaCl (в 1-й и 5-й день). На 2-й, 3-й и 4-й день в случае бактериальной контаминации кавитируется раствор Дерината 5 мл в 100 мл 0,9% NaCl. При наличии бактериально-вирусной контаминации осуществляется кавитация Аргинил-

альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинином (Имунофан) 50 мкг в 100 мл 0,9% NaCl. Частота ультразвуковых колебаний 25 кГц, уровень ультразвуковых колебаний – 50-70 единиц, объем инфузии 200-300 мл. Длительность процедуры 3-4 минуты. Количество процедур -5.

Для оценки эффективности лечения на 7-10-й день последующего менструального цикла целесообразно проведение УЗИ органов малого таза с допплерометрией, кольпоскопии с цитологическим исследованием цервикального канала, пайпель-биопсии эндометрия с морфологическим, микробиологическим и иммунногистохимическим исследованием.

При наличии кольпоскопических и цитологических признаков вялотекущего цервицита (на фоне отсутствия выраженной контаминации условно-патогенной флорой или отсутствия роста флоры в бактериологическом посеве из цервикального канала) в первую фазу следующего за кавитационной терапией менструального цикла обосновано проведение курса лазерного фотофореза бальнеологическим средством, содержащим сульфидные соединения (например: «Эльтон», грязь мертвого моря, грязь «Тинакская»). После обработки экзоцервикса бальнеологическим средством проводится его облучение внутриполостным лазерным излучателем. Время воздействия 3 минуты, длина волны 0,9 нм, импульсная мощность 5 Вт, частота следования импульса 600 Гц. Количество процедур – 10.

По окончанию лечения на 5-7 день следующего менструального цикла целесообразно провести кольпоскопию с цитологическим исследованием цервикального канала.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HADS- госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии

iNOS- ингибируемая эндотелиальная NO синтаза

IR-индекс резистентности

iSAM- молекула межклеточной адгезии

MPQ- Мак-Гилловский болевой опросник

NO-оксид азота

PI- пульсационный индекс

S/D систоло-диастолическое отношение.

АМР - антимикробная резистентность

ВАШ - миллиметровая визуальная аналоговая шкала

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР- вариабельности сердечного ритма

ДЭК- десквамированные эндотелиоциты

ИГХ - иммунногистохимическое исследование

ИППП- инфекции, передающиеся половым путем

КИГ -кардио-интервалография

НЧУЗ – низкочастотный ультразвук

ПА- плечевая артерия

ПОВД- постоклюзионная вазодилятация

ПЭГ - полимер полиэтиленгликоля

ПЭПЛ – психоэмоциональный профиль личности

РГ-реактивная гиперемия

РИБ - сумма порядковых номеров дескрипторов в субклассах.

СМТ - Синусоидальные модулированные токи

СРБ - С - реактивный белок

ФВ-фактор Виллибранта

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС- центральная нервная система

ЧВД - число выбранных дескрипторов

ЭД-эндотелиальная дисфункция

ЭТ1-Эндотелин -1

ЭЭГ- электроэнцефалограмма

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аленькина С.А. Клинико-лабораторные критерии тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного периода: автореф. дис. … к.м.н. 14.03.10 / С.А. Аленькина - Саратов, 2011. 24 с.4
2. Авагимова О.В. Персонифицированное применение природных и преформированных лечебных физических факторов в клинической реабилитации женщин раннего репродуктивного возраста, страдающих вторичной олигоменореей: автореф. дис. … к.м.н. / О.В. Авагимова. – Сочи, 2012. -25с.
3. Авраменко Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия. Запарожский медицинский журнал.2014, 4(85), С.63-68
4. Аккалиев М.Н. Содержание метаболита оксида азота (NO) в крови больных с хирургической инфекцией. MEDICUS, №2,2015
5. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации, 4-е издание / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. -1011с.;
6. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации, 4-е издание переработанное и дополненное / под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2019. - 1200 с.;
7. Антонюк М.В. Актуальные вопросы доказательной физиотерапии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2(56). С. 86-89. URL: http://yadi.sk/d/CbPmexE3SaPPk;
8. Аполихина И.А., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М.. Реабилитация в гинекологии с помощью аппаратной физиотерапии. Руководство для врачей. Практическая медицина, 2019. -208 с.
9. Артымук, Н.В. Эффективность и безопасность интравагинального применения геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря, у женщин с

недостаточностью лютеиновой фазы /Н.В. Артымук, Е.Ф. Кира, Т.А. Кондратьева //Журн. акуш. и жен. болезней. - 2010. - Вып. 4. - С. 24-29.;

10. Асташев П.Е. Эндотелий - структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю.Л.Шевченко, П.Е.Асташев, С.А.Матвеев, В.Г.Гудымович // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. –-2011. - Т. 6, № 2. - С.9-15.;
11. Асташев, П.Е. Маркеры эндотелиальной дисфункции как прогностический признак течения внутрисердечного инфекционного процесса/ П.Е.Асташев, В.Г.Гудымович // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. - 2011. - Т. 7, № 3. -С. 3-9
12. Атанесян Э.Г., Пенжоян Г.А., Андреева М.Д., Морозова Р.В., Хачак С.Н. Роль вирусной инфекции у женщин с хроническим воспалительным процессом в эндометрии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 2:104-106.
13. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке», 2016. Vol. 18. № 11, С. 101-104.;
14. Афян, А. И. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / А. И. Афян, Н. В. Долгушина // Гинекология. - 2014. - № 5. - С. 78-83.; X
15. Ахмеров Р. Р., Зарудия Р. Ф. Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутоплазмы. Технология Плазмолифтинг. М. 2014. 43 с.;
16. Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2014. № 3. С. 20-23.
17. Бадалов Н.Г., Крикорова С.А. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы развития. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012;3:50

18. Баевский, Р. М., Иванов, Г. Г., Чирейкин, Л. В., Гаврилушкин, А. П., Довгалевский, П. Я., Кукушкин, Ю. А., Миронова, Т. Ф., Прилуцкий, Д. А., Семенов, А. В., Федоров, В. Ф., Флейшман, А. Н., Медведев, М. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестник Аритмологии. 2002. N24, С. 65-87
19. Базина М. И. Прегестационная иммуноморфологическая оценка эндометрия и обоснование терапии у женщин с нарушением репродуктивной функции / М. И. Базина, С. А. Сыромятникова, А. Т. Егорова, А. К. Кириченко, В. А. Коржевский //Акушерство и гинекология. - 2013. - № 10. - С. 46-50.;
20. Базина М. И. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции (обзор литературы) / М. И. Базина, А. Сыромятникова, А. Т. Егорова, А. К. Кириченко // Сибирское медицинское обозрение. - 2013. - № 2 (80). - С. 62-66.
21. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Дис. . д-ра мед. наук. Москва, 2007. -396 с.;
22. Баранов И.И., Кукарская И.И., Карахалис Л.Ю., Суханов А.А., Виницкий А.А. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(4): 65-70.
23. Белан Э.Б., Пахуридзе Р.Ф., Смолова Н.В., Андреева М.В. Уровень Il-8 в сыворотке крови как маркер течения воспалительного процесса у больных с гинекологической патологией // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 3. С. 55-60.;
24. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии [Электронный ресурс] / Черногубова, Микашинович // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки- 2011. - №2. -с. 140-142.- Режим доступа: https://rucont.ru/efd/426422;

25. Бирючкова О.А., Виноградова О.П., Коршунов Г.В., Подымкина А.В. Диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза по маркерам гемостаза и воспаления. Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал), Modern Research of Social Problems, №9(41), 2014. www.sisp.nkras.ru. С. 49-61
26. Боголюбов В.М. (ред.) Физиотерапия и курортология. Т. III. М.: БИНОМ, 2013. С. 91–130
27. Боровкова Л.В., Бельская А.А., Влияние традиционных методов лечения и лимфотропной озонотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Медицинский Альманах. 2014; 5 (35): 88-90
28. Борцвадзе, Ш. Н. Современные аспекты диагностики и лечения маточного фактора бесплодия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Борцвадзе Ш. Н. - М., 2013. - 24 с.
29. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 3-х томах. Том 3 [Текст] / М. Н. Буланов. - М.: Издательский дом Видар, 2011.-296 с.;
30. Бурлев, В. А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом // Проблемы репродукции.–2011.–№5.–С.25-32.;
31. Буянова С.Н. Репродуктивный прогноз у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: проблемы и решения / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, А.В. Горшилин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – с. 65-68;
32. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Санкт-Петербург, 2013. 45 с.;
33. Василенко А.А. Иммунометаболические нарушения и их коррекция препаратами нуклеиновых кислот у больных урогенитальной герпесной

инфекцией в сочетани с уреалоплазмозом: автореф. дис. …канд. мед. наук. Курск, 2010. 23 с.

34. Василенко Г.И., Дикке Г.Б. Курорт Мертвого моря на дому. Возможности повышения эффективности лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин. Фарматека. 2013;12:74-9.4

35. Василькова Е.В. Влияние различных методов лечения на микроэлектрофоретическую подвижность эритроцитов у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза: автореф. дис. … к.м.н. / Е.В. Василькова. - Иваново, 2012. – 24с.4

36. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации, разработанные Экспертным советом Российского общества дерматовенерологов и косметологов. – Москва: Изд. дом Деловой Экспресс, 2013

37. Вельков, В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин / В.В. Вельков. – М., 2015. – 117 с.;

38. Вериго Я. И., Демко И. В., Петрова М. М., Собко Е. А., Мамаева М. Г. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца. Сибирское медицинское обозрение, 2014, 5. С. 23-28

39. Виноградова О.П. Воспалительные заболевания органов малого таза с позиции синдрома системного воспалительного ответа: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.01 /Виноградова Ольга Павловна. – Волгоград, 2014. –45 с.

40. ВОЗ (WHONET 5.6) http://www.whonet.org/

41. Возможности транскраниальной магнитотерапии и цветоритмотерапии в восстановительном лечении ишемического инсульта/ И.И. Шоломов и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. №7. С.38-41.;

42. Волков, А. Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии [Текст] / А. Е. Волков. – Ростов н/Д.: Феникс, 2006. – 480 с.;

43. Волкова Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. Дис. … к. м. н. М., 2014. С. 145.;
44. Волкова Е.Ю., Силантьева Е.С., Серов В.Н., Корнеева И.Е., Соколова Ю.Ю. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 3: 50-54
45. Воробьева, Е.Н., Воробьев, Р.И., Шарлаева, Е.А., Фомичева, М.Л., Соколова, Г.Г., Казызаева, А.С., Батанина, И.А. Дисфункция эндотелия при сердечнососудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. ActaBiologicaSibirica. 2016;2(1):21-40
46. Гайдарова А.Х., Кульчицкая Д.Б., Сычева А.Ю., Алисултанова Л.С., Котенко Н.В., Тарасова Т.Ю. Динамика функциональных характеристик микроциркуляторного русла у пациенток позднего репродуктивного возраста с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2014. – № 4. – С. 33–37
47. Гайдарова А.Х., Самарина Е.А., Кульчицкая Д.Б., Котенко Н.В., Тарасова Т.Ю., Сычева А.Ю. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 80–83
48. Гельфанд, Б.Р. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд и др. // Инфекции в хирургии. – М., 2007. – Т. 5, №1. – С. 17-24.
49. Герилович Л.А. Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий: Автореферат дис. … канд. мед, наук. – Иркутск, 2015. – 23с.;
50. Герилович Л.А., Базина М.И., Егорова А.Т., Моргун А.В., Салмина А.Б. Эндотелин-1 у пациенток с различными формами бесплодия в программах

вспомогательных репродуктивных технологий. Медицина и образование в Сибири, 2013; 6;

51. Гетманенко А.Ю. Исследование иммунотропных свойств некоторых природных и синтетических фенольных соединений / А.Ю. Гетманенко, И.В. Плетнёва, Б.Ю. Гумилевский, А.В. Симонян // Медицинская иммунология. - 2009. - Т. 11. - № 4-5. - С. 308.;
52. Гзгзян А.М., Ниаури Д. А., Коган И.Ю., Джемлиханова Л.Х., Крихели И.О., Федорова И.Д., Лесик Е. А., Шарфи Ю.Н., Шильникова Е.М. Доплерометрические показатели сосудов матки в оценке имплантационной способности эндометрия при проведении программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(40): 29-36
53. Гизенгер О.А., Зиганшин О.Р., Семенова И.В. и др. Применение ультразвуковой кавитационной терапии в лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта: учеб. Пособие для врачей. Екатеринбург: Изд-во А.Г. Медников, 2015, 44 с.;
54. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание [Текст] / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013. –704 с.;
55. Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия. Российский вестник акушера-гинеколога, 2015, №1, С. 32,37
56. Гнутова С.В. Природные бальнеологические факторы курорта «Эльтон» в комплексном лечении женщин в перименопаузе с урогенитальными нарушениями: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Волгоград; 2009. 24 с.;
57. Головченко, Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М.А. Трещинская // Consilium Medicum UKRAINA. – 2008. – № 11. – С. 38-40.;

58. Гомберг, М. А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза [Текст] / М. А. Гомберг // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 46-49.;
59. Гомберг, М. А. Место фторхинолонов в современной терапии инфекций, передаваемых половым путем [Текст] / М. А. Гомберг // Consilium medicum. – 2011. – Т. 13. – № 6. - С. 12-14.;
60. Гомберг, М. А. Новые Европейские рекомендации по ведению больных с хламидийной инфекцией: основные положения [Текст] / М. А. Гомберг // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 5. – С. 102-106.;
61. Гонтарев С.Н., Яковлев А.П., Шульга Л.В., Иванов В.А. Поликритериальный математический отбор диагностических параметров локального кровотока и размеров яичников при остром сальпингоофорите / Научные Ведомости Серия Медицина. Фармация. 2013. № 11 (154). Выпуск 22/16;
62. Гордон К.В. Влияние этапного применения природных и преформированных физических лечебных факторов на клиническое течение и исходы беременности у женщин с высоким риском акушерской и перинатальной патологии / К.В. Гордон, С.М. Автомеенко // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - Т. 20. - № 1. - С. 60-62.
63. Гордон К.В. Природные и преформированные лечебные факторы: послеоперационная реабилитация, восстановительное лечение и прегравидарная подготовка гинекологических больных / К.В. Гордон, С.М. Автомеенко // Известия Сочинского государственного университета. - 2012. - № 2. - С. 255-259
64. Горшкова, И.А. Совершенствование методов диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза и прогнозирование гнойных осложнений / И.А. Горшкова // РОАГ. – 2010. – № 1. – С. 27-31
65. Грищенко Н.Г., Котлик Ю.А., Весич Т.Л. Оптимизация результатов программ ЭКО при использовании экзогенного оксида азота для повышения рецептивности эндометрия // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 80–82.;

66. Джайиоба О. (O. Jaiyeoba), Лезенби Г. (G. Lazenby),. Сопер Д.Е (D.E. Soper) Рекомендации по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2013.№1. С. 43-54;
67. Джиджихия К.М., Синявцева В.К., Джиджихия З.М., Векуа Д.Г., Кварацхелия К.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 11-3.–С.261-262;
68. Джобоева Э.М., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии (клинические рекомендации). М.:ООО «Телер», 2013. 128 с.;
69. Дикке Г.Б. Повышение эффективности лечения женщин с нарушением репродуктивной функции при использовании лечебных грязей Мертвого моря // Акушерство и гинекология. − 2015. − № 12. − С. 31-38.
70. Дикке Г.Б., Кира Е.Ф., Маев Э.З., Аполихин О.И., Курчишвили В.И. Клиническое применение соли и грязи Мертвого моря в лечении хронических заболеваний половых органов у женщин и мужчин. Руководство для врачей. М., 2010. 48 с
71. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Дворников А.С. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы. // Гинекология. 2016; 03: 4-8;
72. Довлетханова, Э. Р. Воспалительные заболевания органов малого таза (роль ИППП в развитии ВЗОМТ) / Э. Р. Довлетханова // Медицинский совет. – 2013. – № 8. – С. 62-65.
73. Дудниченко Т.А., Пухавская Ж.Г., Кёр С.М., Ахмедова П.М., Гильмулина А.Р., Солтанахмедова Б.А. Хронический эндометрит - проблема неудавшихся попыток эко: комплексное лечение и профилактика // Международный студенческий научный вестник. –2018. – № 4-1.; URL: http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18611 (дата обращения: 17.07.2019);

74. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (1): 108–118;
75. Дубровина С.О. Роль хламидий в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза. Акушерство и гинекология. 2017. № 2. С. 119-124;
76. Дьякова М. Е., Алексеева Н. П., Эсмедляева Д. С., Перова Т Л., Петрищев Н. Н., Яблонский П. К. Оксид азота - биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса. Туберкулёз и болезни лёгких, Том 95, № 2, 2017, С. 45-50.;
77. Евсеева, М.М. Пелоидотерапия в современной гинекологической практике / М.М. Евсеева // Вестник восстановительной медицины. - 2008. № 1. - С. 54-59
78. Ершов Г. В., Крупнов П. А. Резистентность к антимикробным средствам возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. 4(4). С. 21-24
79. Жаркин Н.А. Вагинальная рефлексотерапия гинекологических заболеваний. Волгоград: ВолгГМУ, 2014. 128
80. Жаркова Л.П. Клинико-фармакологическое обоснование применения моксифлоксацина в терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Л.П. Жаркова // Гинекология. – 2012. – № 6. – С. 8-13.;
81. Зайцев Д. Н., Говорин А. В. Некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):436-443. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-436-443015, С.77-79
82. Замыслова В.П. Электромагнитная терапия в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе: автореф. дис. … к.м.н. / В.П. Замыслова–Иваново, 2018. – 23с;

83. Зароченцева Н. В., Аршакян А. К., Меньшикова Н. С., Краснопольский В. И. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 5. - С. 21-27.;
84. Зароченцева Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Гинекология. - 2013. - Т. 15. - № 4. - С. 65-69
85. Заходякина К.Ю., Иванов А.О., Богаченко С.М., Линченко С.Н., Афендиков С.Г. Сочетанное использование разномодальных немедикаментозных средств для восстановления психофизиологических резервов человека. Физическая и реабилитационная медицина.– 2019. – Т. 1, №1. – С. 49–58.
86. Зимницкая О.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы). В мире научных открытий. 2015. № 4 (64). С. 204-230.;
87. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация // Курортные ведомости. 2016. № 4: 24–27
88. Иванцов, А. О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А. О. Иванцов, Д. Е. Мацко // Практическая онкология. - 2011. - Т. 12, № 4. - С. 185-193.
89. Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Дмитриева Е.В. Эндотелиальная дисфункция в системе микроциркуляции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников / Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017, Т. 16, № 1;
90. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 462 с.
91. Ипатова М.В., Маланова Т.Б., Геворкян Г.А. / Современная физиотерапия в детской гинекологии: профилактическое и лечебное направления медицинской реабилитации. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 6. С. 34–42

92. Каде А. Х., Занин С. А., Губарева Е. А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 611-617.;

93. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Хелашвили И.Г., Мирошниченко Л.Е. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. // Уральский медицинский журнал, 2013.-N 4.- С.60-64.;

94. Калинченко, С. Ю. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия / С. Ю. Калинченко, М. И. Жиленко, Д. А. Гусакова, А. В. Дымова // Гинекология. - 2014. - № 5. - С. 62-66.

95. Кантур В.А., Петросянц В.В., Кантур М.В. Новые технологии информационно-волновой терапии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. №1-2(47-48). С.185-188.;

96. Караськов А.М., Мироненко С.П., Панасенко В.Г., Пустоветова М.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции в динамике ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. Медицинские и фармацевтические науки. 2011. № 6

97. Капулер О.М., Сарварова Н.З., , Мирсаева А.Р, Хаматнуров Р.М., Камилов Ф.Х. Содержание метаболитов оксида азота в плазме крови больных псориазом. Медицинский вестник Башкортостана, 2007. №1,С.101-1044

98. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550с.;

99. Кизько А.П., Кизько Е.А. Новый подход к физиологической интерпретации результатов спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2017. № 9 (151). С.124-13

100. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе //Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинич. исследования: труды III международной научно-практ. конфер. -Витебск: Изд-во ВГМУ, 2004.- С.201- 204.;

101. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. Определение циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у беременных с гестозом// Достижения фундаментальной, клин. мед. и фармации: тез. докл. 59-ой научной сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ.- Витебск: Изд-во ВГМУ, 2004. С.100-101

102. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики: руководство / А. А. Кишкун. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 760 с.

103. Клаучек С.В., Клиточенко Г.В., Кочегура Т.Н. Коррекция функционального состояния центральной нервной системы детей младшего школьного возраста с использованием методов резонансного воздействия. – Волгоград: Изд-во Волгоград, 2009. – 195 с

104. Клещеногов С. А. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у молодых женщин при нормальной беременности на фоне нагрузочных проб. Бюллетень СО РАМН. 2010. № 1. С. 96-103;

105. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2 томах / Под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР, 2013. – Т 2. – 808 с.

106. Клинические и гемостазиологические особенности течения беременности у женщин с различным генезом угрозы ее прерывания [Текст] // О. В. Макаров, С. Б. Керчелаева, М. В. Бурденко, А. А. Тамразян // Российский вестник акушера-гинеколога – 2012. – № 4. – С. 4-7.53

107. Ковалева А.В., Панова Е.Н., Горбачева А.К. Анализ вариабельности ритма сердца и возможности его применения в психологии и психофизиологии. Современная зарубежная психология. 2013. № 1, с. 35-50;

108. Коваленко В.Л, Медведев Б.И., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом.// Вестник Российского университета дружбы народов, 2009.- № 6.- С.332-338

109. Коган, Е. А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. А. Коган, Т. А. Демура, В. Я. Водяной, А. В. Шуршалина // Архив патологии. - 2012. - № 3. - С.15-17.

110. Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и гинекологии // РМЖ. 2014. №1. С. 79

111. Козлова Р.С., Духина А.О. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей. Под. ред. Радзинского В.Е., М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. С.16 .

112. Кондратюк, В.К. Патогенетическое обоснование системного похода к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов / В.К. Кондратюк, Н.Д. Коблош, Н.Е. Горбань, Н.А. Архипова, Л.В. Григорович [и др.] // Здоровье женщины. - 2012. - № 2 (68). - С. 107.

113. Копьева О.В., Тетелютина Ф.К. Качество жизни и психоэмоциональное состояние больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза при различных методах лечения. Практическая медицина. 2015;2(87);1:145-149.;

114. Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Парфёнов А.С., Болотская Л.Л., Шестакова М.В. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии. Сахарный диабет, 2011, №3, С. 55-59;

115. Котенко, К.В. Применение низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения в режиме постоянно меняющейся частоты и внутривагинальной пелоидотерапии у больных хроническим сальпингоофоритом / К.В. Котенко, А.В. Субботин, А.И. Щукин // Физиотерапевт. - 2012. - № 7. - С. 026-032.;

116. Кравченко Т.Г. Профилактика осложнений беременности у женщин, оперированных по поводу апоплексии яичника: автореф. дис. … к.м.н. /Т.Г. Кравченко. – Волгоград, 2015. – 25с.

117. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Новиков В.В., и др. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ. Современные технологии в медицине, 2017. 9(2): С. 105-107;
118. Кузнецова И. В., Землина Н. С., Рашидов Т. Н. и др. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015. № 1 (5)
119. Кузьмин В. Н. Инфекции, передаваемые половым путем и охрана репродуктивного здоровья женщин [Текст] / В. Н. Кузьмин, Л. В. Адамян, Д.А. Пустовалов. – М.: «Издательство», 2010. - 123 с.;
120. Курбанова Д.Ф. Воспалительные заболевания придатков матки. М: Медицина 2007; 160 с.;
121. Леваков С.А., Павлова С.А., Бугрова Т.И., Кедрова А.Г. Современный взгляд на бесплодный брак. Клиническач практика 2010, №3, С.92-97
122. Леваков, С.А. Фармакотерапия неосложненных воспалительных заболеваний органов малого таза [Текст] / С. А. Леваков, А. Г. Кедрова, Н. Н. Челнокова // Акуш. и гин. – 2013. – № 9. – С. 79-83.;
123. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии [Текст] / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.;
124. Лемякина, Е.В. Роль оценки полиморфизма генов цитокинов в оптимизации лечения хронических неспецифических цервицитов: автореф. дис. … к.м.н. / Е.В. Лемякина. – Волгоград, 2014 . – 24с.
125. Летяева О. И., Гизингер О. А., Зиганшина Т. А. [и др.] Возможность иммунокоррекции воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста [Текст] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 86-91.;
126. Линева О.И, Шатунова Е.П., Степанова Ю.В. Применение Тержинана в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза // Российский вестник акушера-гинеколога, 2010.-N 4.-С.62-66

127. Макаров И. О., Шешукова Н. А. Возможности применения фторхинолонов в комплексном лечении хронического эндометрита // Трудный пациент. № 2-3, ТОМ 10, 2012. С.12-15

128. Маланова Т.Б, Ипатова М.В., Куземин А.А., Горбунова Е.А., Кубицкая Ю.В., Аполихина И.А. Медицинская реабилитация женщин после хирургического прерывания беременности в первом триместре // Акушерство и гинекология 2014. № 10. С. 81–84

129. Мальцева Л. И., Смолина Г. Р., Юпатов Е. Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 3. С. 23–27

130. Мальцева, Л. И. Возможности низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра при лечении хронического эндометрита / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 9. - С. 49-53

131. Манухин И. Б., Колесов А. А., Семнцова Н. А. и др. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2013. № 5

132. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Пацюк О.В., Погорелко Д.В. Энергия низкочастотного ультразвука в терапии и профилактике хронического эндометрита как патогенетического фактора неразвивающейся беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 5. – С. 31–34.;

133. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал, 2015 г., том 96, №4, С. - 659-665

134. Минаев С. В., Исаева А. В., Обедин А. Н., Болотов Ю. Н., Бочнюк Е. А., Чинтаева Л. А., Гудиев Ч. Г. С-реактивный белок - главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях. Медицинский вестник Северного Кавказа, № 2, 2011, С. 95-99;

135. Мироненко С.П., Панасенко В.Г., Пустоветова М.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции в динамике ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. Медицинские и фармацевтические науки. 2011. № 6.;

136. Миронов, А. Ю. Современные подходы к лабораторной диагностике урогенитальной хламидийной инфекции (лекция) [Текст] / А. Ю. Миронов, Н. В. Зур // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 7. – С. 29-38
137. Михин И.В. Оптимизация подходов к лечению спаечной болезни малого таза / И.В. Михин, Л.В. Ткаченко, Е.А. Минаева // Эндоскопическая хирургия. - 2014. - Т. 20. - № 3. - С. 12-17.;
138. Молекулярные механизмы эндотелиальной дисфункции при венозном тромбоэмболизме: современные представления и перспективы дальнейшего изучения (обзор литературы) / А. П. Полякова, М. Н. Блинов, В. Д. Каргин и др. // Трансфузиология. – 2011. – Т. 12. – С. 1248-1265.;
139. Москвин С.В. и др. Лазерофорез гиалуроновой кислоты и лазерные косметологические программы (технология ЛАЗМИК). – М. Тверь: Триада. 2010. - 96 с.
140. Московенко Н.В., Безнощенко Г.Б. Психоэмоциональный статус женщин репродуктивного возраста с сочетанными заболеваниями органов малого таза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11(2):5-10
141. Мотовилова Т. М., Качалина Т. С., Аникина Т. А. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического неспецифического эндометрита. Взгляд клинициста // Трудный пациент. 2013, № 8-9, ТОМ 11, С. 20-24
142. Мотовилова Т.М., Клементе Апумайта Х.М., Никишов Н.Н. и др. Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита // Медицинский альманах. 2017. № 6 (51). С. 91-95
143. Нагимова Е.С. Психологические особенности женщин с неблагоприятным течением беременности: монография. [Электронный ресурс] - Электрон. дан. - БГПУ имени М. Акмуллы, 2014. - 124 с. - Режим доступа: http://e.lanbook.com/book/72528;
144. Надей Е.В., Нечаева Т.И., Шупина С.Р. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Акушерство и гинекология. 2015;10: 97-102.

145. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике. (Клинические аспекты, диагностика, тактика ведения, подходы к терапии) [Текст]: руководство для врачей / В. Н. Серов, Н. М. Пасман, В. Г. Стуров, А. Н. Дробинская. – Новосибирск: изд-во «СОВА», 2011. – 180 с.
146. Нургалиева Е.В., Духин А.О., Гущин А.Е. Микробиота женских половых органов при гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий/ Вестник РУДН. Серия: Медицина, 2016, № 2, С. 197-201;
147. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений [Электронный ресурс] : приказ Минздрава СССР от 22 апреля 1985 г. № 535. – Режим доступа: Консультант Плюс.
148. Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Лаврентьева И.В. и др. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации лекарственных растворов: практ. рук. для врачей . Екатеринбург: «VIP -Урал», 2014. 68 с.;
149. Овсиенко, А.Б. Терапия гинекологических заболевании природными факторами: основные направления развития курортной гинекологии / А.Б. Овсиенко, Н.В. Ефименко // Курортная медицина. - 2012. - № 4. - С. 4-7.
150. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Предгравидарная подготовка пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов // Эффективна фармакотерапия. Акушерство и Гинекология – 2013. - №3 (28) – с. 10-16;
151. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) / Э. А. Овчарук // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - № 1
152. Озолиня Л.А., Праведников Н.Н., Овсепян Н.Р. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний

органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Вестник РГМУ, 2013, №2, с. 47-52;

153. Озолиня, Л.А. Выбор метода лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Л.А. Озолин, Н.Н. Праведников // Лечение и профилактика. - 2012. - № 1. - С. 65-69.;

154. Озерская И.А., Щеглова Е.А., Сиротинкина Е.В., Долгова Е.П., Шульгина С.В. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов. *SonoAce* Ultrasound. 2010; 21:40-56.

155. Панова И.А., Рокотянская Е.А., Кузьменко Г.Н., Кудряшова А.В., Попова И.Г., Сытова Л.А., Назаров С.Б., Хлипунова Д.А. Характер воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (10): 692-696. https://doi.org/10.18821/08692084-2016-10-692-696;

156. Пестрикова Т. Ю., Юрасов И. В., Юрасова Е.А. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 15(4). С. 23-28.

157. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (6): 35–41. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180072

158. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Реабилитационная терапия как составляющая комплексного подхода к лечению хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Гинекология.* 2018;20(5): 37-41

159. Пестрикова, Т. Ю. Медикаментозная терапия в практике врача акушера-гинеколога [Текст] / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, И. В. Юрасов. – М.: Литтерра, 2011. – 512 с.

160. Пестрикова, Т. Ю. Чувствительность микробной флоры цервикального канала к антибактериальным препаратам у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, Е. А. Юрасова // Российский вестник акушера-гинеколога – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 46-50

161. Пестрикова, Т.Ю. Выбор рациональной тактики лечения хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза / Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева // Фарматека. - 2014. - № 4 (277). - С. 54-57

162. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клинич. лаборатор. диагностика. 2001. № 1. С. 50–52.

163. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Сапегин А.А., Фабричников С.В., Морозова Л.Ю. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме. Клиническая больница. 2015. № 1 (11). С. 41-45.;

164. Петров, С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. - 4-е изд., доп. и перераб. - Казань, 2012. - 624 с.;

165. Петров, Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Петров Ю. А. - М., 2012. - 47 с.

166. Плужникова Т.А., Комаров Е.К. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашивание беременности в анамнезе. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61 (2): 52-55

167. Плясунова, М. П. Сравнительная оценка ультразвуковых и допплерометрических показателей при хроническом эндометрите / М. П. Плясунова, С. В. Хлыбова, Е. Н. Чичерина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 57–64.

168. Подзолкова, Н. М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии [Текст] / Н. М. Подзолкова, О. Л. Глазкова. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 736 с.

169. Подолян О.Ф., Царегородцева М.В. Оценка отдаленных результатов внутриматочного применения кавитированных низкочастотным ультразвуком растворов антисептиков в лечении легких форм послеродового эндометрита. *Практическая медицина.* 2015;6:7-10

170. Позднякова А.А., Володина М.А., Пятаева С.В. Дисбаланс антиоксидантной защитной системы у больных с преждевременной недостаточностью яичников. Акушерство и гинекология. 2016; 2: 99-107

171. Полякова А. П., Блинов М. Н., Каргин В. Д. и др. Молекулярные механизмы эндотелиальной дисфункции при венозном тромбоэмболизме: современные представления и перспективы дальнейшего изучения (обзор литературы) // Трансфузиология. – 2011. – Т. 12. – С. 1248-1265

172. Пономаренко Г.Н., Силантьев Е.С., Кондрина Е.Ф. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008.- 192 с.;

173. Попова А. А., Маянская С. Д.,. Березикова Е. Н Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4. – С. 7-11

174. Поройский С. В., Воронков А. В., Тюренков И. Н., Булычева О. С., Самойлова О.С. Эндотелиальная дисфункция в хирургии - современный взгляд на проблему. Вестник ВолгГМУ, Выпуск 3 (39). 2011, С. 13-17

175. Порубова Я. П. Клинико-лабораторные и морфологические особенности состояния эндометрия при бесплодии у пациенток с неудачами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе : дис. ... канд. мед. наук / Порубова Я. П. - Хабаровск, 2014. - 173 с.

176. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта: Метод. Рекомендации для специалистов по лабораторной диагностике / Сост.: А.М. Савичева, Е.В. Соколовский, М. Домейка – Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2007. – 64 с.

177. Прегестационная иммуноморфологическая оценка эндометрия и обоснование терапии у женщин с нарушением репродуктивной функции / М. И. Базина, С. А. Сыромятникова, А. Т. Егорова, А. К. Кириченко, В. А. Коржевский //Акушерство и гинекология. - 2013. - № 10. - С. 46-50

178. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, Н. В. Зароченцева, Н.В. Дуб, Ю.П. Титченко, В.В. Овчинникова, Н. С. Меньшикова, А. К. Аршакян, С. В. Ушакова. - СПб., 2014. - 31 с

179. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

180. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза / В.Н. Прилепская, В.В. Яглов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.;

181. Прилепская В.Н., Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 4. С. 101-106.;

182. Прокопец В. И., Стрижак Д. А. Женское бесплодие воспалительного генеза. Молодой ученый. 2016; 22.1: 31-34. URL https://moluch.ru/archive/126/35094/ (дата обращения: 26.05.2019);

183. Прокопец В. И., Стрижак Д. А. Женское бесплодие воспалительного генеза. Молодой ученый. - 2016. -№22.1. С. 31-34

184. Психологические тесты для профессионалов/ авт. сост Н.Ф. Гребень. – Минск: Соврем. шк., 2007. – 496с.

185. Радзинский В. Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А., Широкова Д.В., Полина М.Л. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. Казанский медицинский журнал, 2017 г., том 98, №1, С. 27-34;

186. Радзинский В.Е., Дикке Г.Б., Радзинская Е.В., Логинов Д.Н. Пелоидотерапия: реальные возможности и перспективы применения в гинекологии. Радзинский В.Е., ред. М.: Медиабюро Status Praesens; 2011. 8 с.
187. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М: ГЭОТАР-Медиа. 2009 – 196 с.;
188. Рафальский А. Н, Довгань В. В., Иванян Е. В., Саврацкий А. Н. Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Российской Федерации // Акушерство и гинекология – 2011. – № 5. – С. 88-93
189. Рафальский, В. Воспалительные заболевания органов малого таза: спорные вопросы терапии / В. Рафальский, Е. Довгань, М. Остроумова // Врач. – 2011. – № 1. – С. 32-38
190. Рахметов Н.Р., Рахметова К.У., Давилова Ж.А., Каржауов А.Н. Показатели эндотелиальной дисфункции при воспалительных заболеваниях кишечника / Вестник КазНМУ №4-2016, С.7-11.
191. Рудакова Е. Б., Лобода О. А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения // Лечащий Врач. 2012. № 11
192. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Яковчук Е.К. [и др.] Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. LIV-LV междунар. науч.-практ. конф. № 4-5(49). – Новосибирск: СибАК, 2016. – С. 14-23
193. СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность" от 09.08.2010
194. Селихова М.С, Вдовин С.В., Ильина О.В, Солтыс П.А. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Вестник ВолгГМУ, Выпуск 1 (65). 2018, С. 74-77
195. Сенчукова С.Р., Пичигина А.К., Молодых О.П. Этиологическая структура воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин фертильного возраста в современных условиях. Современные проблемы науки и

образования. 2018;5.;URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28093 (дата обращения: 26.04.2019)

196. Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии. Вестник РАМН. –2015. –Т. 70, №5. - С. 599-603

197. Серебренникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием // Проблемы репродукции. 2014. № 4. С. 62–67.;

198. Серебренникова К. Г., Лапшихин А. А., Кузнецова Е. П. и др. Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXI международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. СПб, 2011. С. 65–67;

199. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // Русский медицинский журнал. -2011. - №19. -С. 46–50

200. Серов В.Н., Царегородцева М.В. Аутоиммунный оофорит воспалительного генеза и репродуктивная функция // Акушерство и гинекология, 2009, № 1, с.32-35.

201. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Капустина М.В. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 80–82.

202. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности - современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология -2007г., № 5 с. 24-27

203. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. Акушерство и гинекология - 2015.- № 1.- С. 72-78

204. Сидорова, И.С. Роль антиагрегантной терапии в лечении хронического эндометрита [Текст] / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Р. С. Власов // Гинекология. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 14-17.

205. Силантьева Е.С., Павловская-Хохлова О.В., Борисов С.Н., Подольская М.А., Трянин А.П. Применение аппаратно-програмного комплекса электро-лазеро-магнитной терапии и цветоимпульсного воздействия КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» при лечении гинекологических заболеваний (медицинская технология). Москва. 2010, 30 с.

206. Смирнова, Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов [Электронный ресурс] / Л.Е. Смирнова // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, №6. – Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/article/19723

207. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2013. – Т. 33, № 3. – С. 25-30

208. Статистический сборник 2018. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детей и родовспоможения Российской Федерации. Москва, 2019,172 с.

209. Справочник по антимикробной терапии [Текст] / под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. – Смоленск: МАКМАХ, 2010. - Выпуск 2. – 416 с.

210. Сулима А.Н., Яковчук Е.К. [и др.] Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. LIV-LV междунар. науч.-практ. конф. № 4-5(49). – Новосибирск: СибАК, 2016. – С. 14-2

211. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит: руководство / Г. Т. Сухих, А В. Шуршалина. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 64 с.;

212. Тарасенко, Ю. Н. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему / Ю. Н. Тарасенко, И. А. Салов, Д. Т. Ташухожаева, Д. В. Маршалов // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 4

213. Татарчук Т.Ф. Эффективность применения препаратов, оказывающих дофаминергическое действие, в комплексной терапии дисгормональной стресс-индуцированной патологии // Репродуктивная эндокринология. №3 (11) / июль 2013. С. 90-94

214. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 3 (27);

215. Тетелютина Ф.К. Качество жизни и психоэмоциональное состояние больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза при различных методах лечения. Практическая медицина. 2015;2(87);1:145-149

216. Тетелютина Ф.К., Копьева О.В. Торфяно-иловые грязи в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Медицинский Альманах. 2014; 5 (35): 94-97

217. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания МУ 4.2.2039-05. Москва, 2006

218. Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Цыганкова О.Ю. Роль цервицитов в акушерско-гинекологической патологии // Лечащий врач, 2009.-№10.-С.63-66

219. Ткаченко, Л.В. Комбинированная физиотерапия в лечении женщин с синдромом тазовой боли / Л.В. Ткаченко, Ю.М. Райгородский, Ю.Н. Тарасенко, К.Ю. Тихаева, О.В. Курушина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2011. - № 6. - С. 36-40.

220. Тодорова А.С., Лукьянова Е.А., Бережанская С.Б., Бабиянц А.Я. Роль тромбомодулина в диагностике эндотелиальной дисфункции у новорожденных из группы перинатального риска. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013 -№4- С. 48-53

221. Трухан, Д.И. Рациональный подход к терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // Consilium Medicum. - 2014. - Т. 16. - № 6. - С. 61-65.

222. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение // Лечащий Врач. 2013. № 11/12

223. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016, 3 (3). С. 141-148

224. Унанян, А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез,диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии [Текст] /А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 35–40

225. Уткин Е.В., Кулавский В.А. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. М: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 112 с.

226. Уткин Е.В., Подонина Н.М., Кордубайлова Н.И. Рациональная антибактериальная терапия как профилактика нарушений репродуктивной функции при воспалительных заболеваниях придатков матки неспецифической этиологии // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2012. – № 5. – С. 421–428

227. Уткин, Е. В. Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии / Кемерово: ИПП «Кузбасс», 2010. – 168 с.;

228. Уткин, Е. В. Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии [Текст] / Е. В. Уткин. – Кемерово: ИПП «Кузбасс», 2010. – 168 с

229. Фаталиева, Г.Г. Общая магнитотерапия в комплексном лечении обострения хронического цервицита: атвореф. дис. … к.м.н. / Г.Г. Фаталиева. - Иваново, 2011. – 23с.;

230. Федотченко, А.А. Грязелечение (пелоидотерапия) / А.А. Федотченко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2010. - Т. 97. - № 6. - С. 273-276

231. Хамадьянов У. Р., Камалов Э. М., Субанова Т. В. Значение комплексной оценки и коррекции состояния эндометрия в повышении эффективности ЭКО // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 2. № 6. С. 310–314.

232. Хамедова Ф.С. Все о дисфункции эндотелия в развитии неактивной аденомы гипофиза (обзорная статья) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 8-2. – С. 277-280

233. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.А. Дисфункция эндотелия как возможный промоутер развития неактивной аденомы гипофиза. // Международный эндокринологический журнал», 2015.- № 6(70)- С. 81-85

234. Хашукоева А. З., Водяник Н. Д., Хлынова С. А. и др. Хронический эндометрит — проблема и решения // Лечащий Врач. 2012;

235. Хашукоева А.З., Леонова Е.И., Кириллова С.Н. Радиотермометрия в диагностике и мониторинге эффективности лечения при воспалительных заболеваниях придатков матки // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2009. - № 4. - С. 98-101

236. Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными потерями беременности в анамнезе // Акушерство и гинекология. 2011. № 8.

237. Хутиева С.В., Майсурадзе Л.В., Цаллагова Л.В. Опыт использования комплексного восстановительного лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;24(4):146-149. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-4-146-149.;

238. Цаллагова Л.В., Кабулова И.В., Золоева И.А., Алборов Д.К. Использование курортных и физических факторов в прегравидарном периоде у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Курортная медицина. 2014, №2, С. 46-50

239. Царегородцева М.В. Прогностически значимые инфекционные факторы в формировании аутоиммунного оофорита при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. // Вестник последипломного медицинского образования, 2012.-№1.-С.25-32

240. Царегородцева М.В. Этиопатогенетические, клинические и реабилитационные аспекты аутоиммунного оофорита воспалительного генеза : Автореф. дисс. доктора мед. наук./ М.В. Царегородцева- Москва.- 2010.- 41 с.

241. Царькова М.А., Семенцова Н.А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 50–53.;

242. Цуригова З.А., Черникина О.Г., Эльдерова К.С., Степанян Л.В., Синчихин С.П. Использование грязи «тинакская» в медицине (обзор литературы). / Исследования и практика в медицине. 2015, т. 2, № 4, с.123-127

243. Цыбульская О.В. Ранняя медицинская реабилитация женщин с синдромом потери плода: автореф. дис. … к.м.н. /О.В. Цыбульская. – Волгоград, 2013. – 26с.;

244. Чандра Д. Мелло Р. Общая магнитотерапия как способ патогенетически обоснованного лечения женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 3. – С. 10–13.

245. Чеботарев В.В. Синдромная терапия женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза / В.В. Чеботарев, О.В. Галкина, О.Б. Тамразова, Е.В. Дзанаева // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2009. - Т. 16. - № 4. - С. 37-41.44

246. Череващенко И.А. Радоновые ванны, цвето- и магнитотерапия больных хронической дисциркуляторной энцефалопатией I стадии: автореф. дис. … к.м.н. / Череващенко И. А.- Пятигорск, 2013 24-с.

247. Чернявская Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией // Лечебное дело. – 2013. – №2. – С. 118-130

248. Чулкова, Е.А. Возможности восстановления микробиоценоза влагалища в реальной клинической практике / Е.А. Чулкова // Consilium Medicum. - 2013. - Т. 15. - № 6. - С. 55-57.

249. Шарфи, Ю. Н. Роль гемодианамических и молекулярно-биологических факторов рецептивности эндометрия в программах экстракорпорального оплодотворения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шарфи Ю. Н. - СПб., 2015. - 21 с.

250. Швелидзе, *Е.В.* Динамика гемостазиологических показателей у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза при немедикаментозном лечении / Е.В. Швелидзе, Н.М. Пасман, Н.П. Карева [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2011. - Т. 9. - № 2. - С. 14-19

251. Швелидзе, Е.В. Немедикаментозное лечение женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / Е.В. Швелидзе, Н.П. Карева, Н.М. Пасман // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2013. - Т. 11. - № 1. - С. 155-161.;

252. Швелидзе, Е.В. Эффективность технологий восстановительной медицины в комплексном лечении воспалительных заболеваний женской половой сферы / Е.В. Швелидзе, Н.П. Карева, Н.М. Пасман // Сибирское медицинское обозрение. - 2010. - Т. 64. - № 4. - С. 98-102.;

253. Шибина, Л.В. Иммунологические критерии диагностики и эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... к.м.н. / Л.В. Шибина. – М., 2013. – 24с.

254. Шишкова Ю.С., Киприянова И.И., Узлова Т.В., Липская А.Д. Антимикробный эффект низкочастотного ультразвука в профилактике послеродового эндометрита. *Вестник ЮУрГУ*. 2013;13(2):102–104

255. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Бакулев А.Л., Утц С.Р., Платонова А.Н. Об эндотелиальной дисфункции и ее терапевтической коррекции у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии 2015; (1): С. 62-66

256. Шуршалина А. В. Прегравидарная подготовка эндометрия и вспомогательные репродуктивные технологии // Гинекология. 2013. №2

257. Шуршалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Гинекология, 2012.-N 2.-С.32-34

258. Шуршалина, А. В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии [Текст] / А. В. Шуршалина // Гинекология.– 2011. – Т. 13, № 5. – С. 23-26.

259. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии [Текст] / А. В. Шуршалина // Consilium medicinum. – 2011. – Т. 13, № 6. — С. 36-39

260. Щетинина Т. А. Значение бальнеологического средства «эльтон» в комплексном противовоспалительном лечении острых и хронических воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища: автореф. дисс. …канд. мед. наук / Т.А. Щетинина - Волгоград. 2008. - 13-25 с

261. Щетинина, Ю.С. Клинико-лабораторные аспекты применения водо-грязелечения в комплексной терапии женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий: автореф. дис. … к.м.н. / Ю.С. Щетинина. –Уфа, 2013. – 24с

262. Эллиниди В.Н., Феоктистов А.А., Лямина А.В., и др. Хронический полипоидный и лимфофолликулярный эндометрит: гистероскопическая и гистологическая диагностика // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 6. С. 59-65.;

263. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Э. М. Джобава, Л. А. Аминтаева, Д. Н. Алиева и др. // Пробл. репродукции. – 2010. – № 6. – С. 98-103;

264. Эндотелий. Функция и дисфункция / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с.

265. Юрасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.: Автореф. дисс. доктора мед. наук. Волгоград, 2014.- 45 с.

266. Юрасов И.В., Пестрикова Т.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные аспекты тактики. / Дальневосточный медицинский журнал. 2013, №1, С.130-133

267. Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Антимикробная терапия при воспалительных заболеваниях органов репродуктивной системы у женщин. Дальневосточный медицинский журнал. 2013- №2- С. 105-108

268. Юсупова У.М., Аюпова Ф.М. Динамика изменения метаболитов оксида азота у женщин с ВМС. Новые задачи современной медицины: материалы III Междунар. науч. конф. Спб.: Сатис, 2014. –С. 81-84

269. Юсупова У.М., Аюпова Ф.М., Баймуратова Ш.К. Влияние озонотерапии на NO-систему у родильниц с послеродовым эндометритом. // Врач-Аспирант. 2010 - № 3.2(40).- С. 268-274

270. Яковлев, В. П. Современная антимикробная терапия в таблицах и схемах [Текст] / В. П. Яковлев // Вестник практического врача. – 2012. – Т. 1, № 2.– С. 99

271. Яшков А.В., Власова Т.В., Егорова Е.В. Цветотерапия в лечении и профилактике больных артериальной гипертонией (методические рекомендации). Самара: ГОУВПО «СамГМУ», 2009. 11 с.

272. Artymuk, N.V. Intravaginal gel prepared from Dead Sea peloid for treating luteal-phase defect /N.V. Artymuk, E.F. Kira, T.A. Kondratieva //J. of Gynec. and Obstet. – 2010. – V. 108. – P. 72-73.

273. Azithromycin and the risk of cardiovascular death [Text] / W. A. Ray, K.T. Murray, K. Haii [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366 (20). – P. 1881-1890.

274. Barad D. H., Yu Y., Kushnir V. A. et al. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony — stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates // Fertil. Steril. 2014. T. 101. № 3. P. 710–715

275. Boeddinghaus J., Reichlin T., Nestelberger T., Twerenbold R., Meili Y., Wildi K., Hillinger P., Giménez M.R., Cupa J., Schumacher L. Early diagnosis of acute

myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. Clin. Res. Cardiol. 2017, vol. 106. P. 457-467;

276. Bohbot, J.M. Chlamydia trachomatis: The enemy of the Fallopian tube / J.M. Bohbot // Gynecol Obstet Fertil. – 2011, Nov. - №39(11). – P.636-639.;
277. Bouet P., Hachem H., Monceau E., et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil Steril. 2016, Vol. 1, no 105. pp. 106-10.
278. Cavalcante M. B., Costa F. D., Barini R. et al. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review // Iran J. Reprod. Med. 2015. T. 13. № 4. P. 195–202;
279. Celermajer D.S , Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1997. Vol. 340 . № 8828. P. 1111–1115
280. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR 2010;64 (3):1-140
281. Chappell C. A. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess [Text] / C. A. Chappell, H. C. Wiesenfeld // Clin. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 55 (4). – P. 893-903.;
282. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod. 2015, Vol. 2, no 30. pp. 323-330.
283. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reproductive Sciences. 2014; 21 (5):640-47
284. Cines D.B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders //Blood. - 2008. - Vol. 91 (10). -P. 3527-3561
285. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic

endometritis /K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi et al. // Am. J. Reprod. Immunol. - 2014. - Vol. 4, № 72. - P. 386-391

286. Crittle, K.N. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease: a quality assessment study / K.N. Crittle, J.F. Peipert // Obstet Gynecol. – 2014. – № 123(1). – P. 26.
287. Dayan, L. Pelvic inflammatory disease / L. Dayan // Aust. Fam. Physician. – 2006. – vol. 35, № 11. – p. 858-862.;
288. De Francesco M.A., Caracciolo S., Bonfanti C. et al. Incidence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum isolated in Brescia, Italy, over 7 years // J. Infect. Chemother. 2013. Vol. 19. № 4. P. 621–627
289. Druckmann, R. Progesterone and the immunology of pregnancy / R. Druckmann, M. A. Druckmann // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.-2005.-Vol.97,N5.-P.389-396
290. Efficacy and safety of moxyfloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study [Text] / P. Judlin, Q. Liao, Z. Liu [et al.] // Obstet. Gynaecol. – 2010. – Vol. 117 (12). – P. 1475-1484
291. Ehrenthal D.B., Goldstein N.D., Wu P., Rogers S., Townsend R.R., Edwards D.G. Arterial stiffness and wave reflection one year after a pregnancy complicated by hypertension. *J Clin Hypertens*. 2014. 16(1): 695-9. https://doi.org/ 10.1111/jch.12398;
292. Evans-Hoeker E. A., Young S. L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease // Semin. Reprod. Med. 2014. N. 32. № 5. P. 391–401.;
293. Expression pattern of endothelin system components and localization of smooth muscle cells in the human pre-ovulatory follicle / D. H. Choi, E. K. Kim, K.-H. Kim et al. // Hum. Reprod. – 2011. – V. 26, № 5. – P. 1171-1180.
294. Genital Chlamydia trachomatis: an update [Text] / M. Malhotra, S. Sood, A. Mukherjee [et al.] // Indian. J. Med. Res. – 2013. – Vol. 138 (3). – P. 303-316.;
295. Gleicher N., Kim A., Michaeli T. et al. A pilot cohort study of granulocyte colonystimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies // Human Reprod. 2013. № 28. P. 172–177

296. Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // Fertil. Steril. 2011. T. 95. № 2123. P. 13–17.;

297. Gottlieb, S. L. The natural history and immunobiology of Chlamydiatrachomatis genital infection and implications for Chlamydia control [Text] / S. L.Gottlieb // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 201. – P. 190-204.;

298. Haggerty, C. L. Diagnosis and treatmen of pelvic inflammatory disease [Text] / C. L. Haggerty, R. B. Ness // Womens Health (Lond Engl). – 2008. – Vol. 4 (4). – P. 383-397

299. Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM. Vascular Inflammatory Cells in Hypertension. *Front Physiol*. 2012; 3: 128. https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00128;

300. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 Suppl 11: S 240–252

301. Kaihura C., Savvidou M.D., Anderson J.M., Nicolaides K.H. Arterial Stiffness in Women Who Subsequently Develop Pre-Eclampsia. *PLoS One.* 2011; 6(5): 18703. https://doi.org/10.1371/journal.pone.00187034;

302. Kitaya K. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis /K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi et al. // Am. J. Reprod. Immunol. - 2014. - Vol. 4, № 72. - P. 386-391;

303. Kitaya, K. Immunohistochemistrical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // Am. J. Reprod. Immunol. - 2011. - Vol. 5, № 66. - C. 410-415.;

304. Kitaya, K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K. Kitaya // Fertil. Steril. - 2011. - T. 3, № 95. - P. 1156-1158.;

305. Koeth LM et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2010) 53, 1039–1044;

306. Koprivica Z., Djordjevic D., Vuletic M., Zivkovic V., Barudzic N., Andjelkovic N., Djuric D., Iric-Cupic V., Krkeljic J., Jakovljevic V. Von. Willebrand factor and Oxidative Stress parameters in Acute Coronary Syndromes // Oxidative Medicine and cellular Longevity. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-11.;

307. Kunicki M., Lukaszuk K., Woclavek-Potocka I. et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization // Biomed. Res. Int. 2014. DOI:10.1155/2014/913235. Epub 2014 Feb 12

308. Laird, S. M. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ / S. M. Laird, N. Mariee,Wei // Hum.Reprod. - 2011. - Vol. 26, № 6. - P. 1331-1337.

309. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia // Minerva Ginecol. -2012. Vol.64(4).- P. 309-320.;

310. Lamarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia// J. Minerva Ginecol. -2010. -Vol. 62, iss. 2. -P. 105-120

311. Lanjouw E., de Vries H.J., Stary A., Radcliffe K., Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int. J. STD AIDS. 2016; 27(5): 333-348.

312. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge // Gynecol. Endocrinol. 2014. T. 30. № 6. P. 409–414

313. Leitner, J. M. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical [Text] / J. M. Leitner, W. Graninger, F. Thalhammer // Infection. – 2010. –Vol. 38 (1). – P. 3-11.;

314. Leyssens, A. Pelvicinflammatorydisease / A. Leyssens, F.M. Vanhoenacker, C. Libeer // JBR-BTR. – 2011. – № 94(3). – p. 128-129.;

315. *Li Y., Pan P., Chen X.* et al. Granulocyte colony — stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program // Reprod. Sci. 2014. T. 21. № 3. P. 381–385;

316. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research [Text] / R. D. Vicetti Miguel, M. Chivukula, U. Krishnamurti [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 2011. – Vol. 207(11). – P. 680–685

317. Lin H. W. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study [Text] / H. W. Lin, Y. Y. Tu, S. Y. Lin // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12 (9). – P. 900-904.

318. Lok C.A., Van der Post J.A., Sturk A., Sargent I.L., Nieuwland R. The functions of microparticles in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011; 1(1): 59—65. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2010.10.006;

319. March C. M. Acherman's syndrome // Semin. Reprod. Med. 2011. T. 29. № 2. P. 83–94

320. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2014; 23(3): 319–325. https://doi.org/10.17219/acem/371234 ;

321. McQueen B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss /B. McQueen, C. O. Perfetto, F. K. Hazard, R. B. Lathi // Fertil. Steril. - 2015. - Vol. 104 (4). - P. 927-931.

322. McQueen, D. B. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise / D. B. McQueen, L. A. Bernardi, M. D. Stephenson // Fertil. Steril. - 2014. - T. 4, № 101. - P. 1026-1030;

323. Melzack R: The sport-form McGill pain questionnaire. Pain 30: 191, 1987.) Copyright © 1987

324. Menard J.P. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. Int J Womens Health. 2011; 3:295-305. Epub 2011 Aug 23.

325. Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J., Gug C., Stoian D., Luca C.T. and Atanasov A.G. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. Front. Immunol. 2017; 8:1058. https://doi.org/ 10.3389/fimmu.2017.01058

326. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Cannon C.P.. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. J. Am Heart. Assoc. 2016. No. 20, vol. P. 5-10.; Wang A. Preeclampsia: role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology. -2016. –Vol

327. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment [Text] / M. Etminan, F. Forooghian, J. M. Brophy [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307 (13). – P. 1414-1419

328. Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge // Gynecol.Endocrinol. 2014. № 4. P. 30–36

329. Paulson R. J. Hormonal induction of endometrial receptivity // Fertil. Steril. 2011. T. 96. № 3. P. 530–535

330. Popp M.A.K. The Discreet Charm of leadership. *Status Praesens*. 2014. Vol. 19. No. 6. P. 27-31

331. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormatilies diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization [Text] / H. M. Fatemi, J. C. Kasius, A. Timmermans [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25(8). – P. 1959–1965.

332. Ross J.D.C. Pelvic inflammatory disease. Bacterial infections. Elsevier., 2014, № 42. P.6-11.

333. Ross, J. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease [Text] / J. Ross, P. Judlin, J. Jensen // Int. J. STD. AIDS. –2014. – Vol. 25 (1). – P. 1-7.

334. Salmon, J. E. Pathogenic role of antiphospholipid // Lupus. – 2008. – Vol. 17, № 5. – P. 405 – 411;

335. Sbib T.Y., Gaydos C.A., Rotbman R.E. Poor Provider Adberence to the Center s for Disease Control and Prevention Treatment Guidelines in US Emergency Department Visits With a Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease. Sex Trans Dis 2011; 38(4): 299-305.

336. Schrör K. Thrombin receptors in vascular smooth muscle cells – function and regulation by vasodilatory prostaglandins / K. Schrör, E. Bretschneider, K. Fischer et al. // Thromb. Haemost. – 2010. – May;103(5). – P. 884–90. Epub 2010 Feb 8.

337. Sivapalasingam S., Steigbigel N.H. Macrolides, clindamcyin, and ketolides // Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. - Churchill Livingstone Elsevier, PA, USA, 2010. - P. 442.

338. Slagman A., Möckel M., Hamm C., Huber K., Müller C., Vollert J.O., Blankenberg S., Katus H.A., Liebetrau C., Giannitsis E., Searle J. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome. Am J. Med. 2016. Mar. № 129, vol. 3. P. 274-282.;

339. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease / D.E. Soper // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – № 2, Pt. 1. – P. 419–428.

340. Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E., Dryden N.H., McKinnon T.A., Sutton R.E., Payne E.M., Haskard D.O., Hughes A.D., Cutler D.F., Laffan M.A., Randi A.M. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 3. – P. 1071-1080.;

341. Sweet, R.L. Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management / R.L. Sweet // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2012. – vol. 14. – p. 194-203

342. SwidsinskiA., VerstraelenH., Loening-BauckeV. Presence of a Polymicrobial Endometrial Biofilm in Patients with Bacterial Vaginosis. Published in PloS one 2013 DOI:10.1371/journal.pone.0053997.

343. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic reviem [Text] / D. Guo, Y. Cai, D. Chai [et al.] // Pharmazie. – 2010. – Vol. 65 (9). – P. 631-640

344. The reability of the histilogical diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. Broekmans, D. M. Sie-Go, C. Bourgain, M. J. C. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey, H. M. Fatemi // Hum. Reprod. - 2012. - Vol. 1, № 27. - P.153-158

345. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 41st Edition. D.N.-Gildert, R.C.-Moellering, M.A.-Sande, Eds. USA: Antimicrobial Therapy Inc. 2011.;

346. Thong, B. Y. Update on the management of antibiotic allergy [Text] / B.Y. Thong // Allergy Asthma Immunol. – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 77-86.

347. Tortorella, C. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G.

Piazzolla, M. Matteo, V. Pinto, R. Tinelli, C. Sabbà, M. Fanelli, E. Cicinelli // FertilSteril. – 2014. – № 101(1). – p. 242-247

348. Vafaie M., Slagman A., Möckel M., Hamm C., Huber K., Müller C., Vollert J.O., Blankenberg S., Katus H.A., Liebetrau C., Giannitsis E., Searle J. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome. Am J. Med. 2016. Mar. № 129, vol. 3. P. 274-282.;

349. Vargas K.G., Kassem M., Mueller C., Wojta J., Huber K. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2016. № 23. Vol. 223.P. 797-804.

350. Vogel R.A. Head and hearts: the endothelial connection. // Circulation. – 2003. Vol. 107, No 22. – P. 2766–2768.;

351. Wang A. Preeclampsia: role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology. -2016. -Vol.;

352. Wiesenfeld, H.C. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease / H.C. Wiesenfeld, R.L. Sweet, R.B. Ness et al. // Sex. Transm. Dis. - 2005. –vol. 32, № 7. – p. 400-405.

353. Würfel W. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions. J Reprod Immunol. 2015; 108: 123-135

354. Yang R. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang, X. Song, Y. Yang, J. Quao //Arsh. Gynecol. Obstet. - 2014. - T. 6, № 289. - P. 1363¬1369.

355. Yener, N. E. Ilter, A. Midi Xanthogranulomatous salpingitis as a rare pathologic aspect of chronic active pelvic inflammatory disease //Indian. J. Pathol. Microbiol. – 2011. – Vol. 54 (1). – P. 141-143.

356. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361–70